



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.56.2021.MKZ

**Protokół nr 53/2021
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 29 listopada 2021 roku
w formie wideokonferencji**

Michał Myśliwiec otworzył posiedzenie o godzinie 10:06

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

1. Barbara Jaworska-Łuczak
2. Maciej Karaszewski
3. Adam Maciejczyk
4. Tomasz Młynarski
5. Michał Myśliwiec
6. Tomasz Pasierski
7. Jakub Pawlikowski
8. Rafał Suwiński
9. Piotr Szymański
10. Anetta Undas

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Sarclisa (isatuximabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu”.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Piqray (alpelisibum) w ramach programu lekowego B.9: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C 50)”.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Calquence (acalabrutinibum) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD-10 C 91.1)”.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Phesgo (pertuzumabum + trastuzumabum) w ramach programu lekowego: „B. 9 Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C 50)”.
6. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności utworzenia odrębnej grupy limitowej dla leku Nexavar (sorafenibum), stosowanego wyłącznie we wskazaniu zdefiniowanym treścią programu lekowego "Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym rakiem tarczycy, oporny na leczenie jodem radioaktywnym".
7. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgody na produktów leczniczych: zawierających substancję czynną hydroxocobalaminum: Hydroxocobalamin Acetate Sterop, ampułki à 10mg/2ml; Hydroxocobalamin, ampułki à 1mg/ml; Vitamin B12 Depot, ampułki 1mg/ml; Megamilbedoce ampułki à 10 mg/2m we wskazaniach: acyduria metylomalonowa,



hiperhomocysteinemia G, zaburzenia metabolizmu kobalaminy, deficyt kobalaminy C, reduktazy metylenotetrahydrofolianu (deficyt MTHFR).

8. Przygotowanie opinii w sprawie substancji czynnej niwolumab stosowanej w proponowanym programie lekowym B.100 „Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C81)” w zakresie wskazania: leczenie dzieci w wieku 12-18 lat z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyłą.
9. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Członek Rady, przygotowującego projekt opinii w zakresie pkt. 6 porządku obrad zgłosił konieczność wcześniejszego opuszczenia posiedzenia oraz zawniósł o przesunięcie jego tematu. Decyzją Prowadzącego temat ten został przesunięty jako drugi w kolejności.

Rafał Suwiński zgłosił konflikt interesów w zakresie pkt. 8. zmodyfikowanego porządku obrad, w związku z czym podczas głosowania nad tym punktem jego głos liczony będzie jako wstrzymujący.

Piotr Szymański zgłosił konflikt interesów w zakresie pkt. 4. zmodyfikowanego porządku obrad, w związku z czym podczas głosowania nad tym punktem jego głos liczony będzie jako wstrzymujący.

Anetta Undas zgłosiła konflikt interesów w zakresie pkt. 3. zmodyfikowanego porządku obrad, w związku z czym podczas głosowania nad tym punktem jej głos liczony będzie jako wstrzymujący.

Żaden z pozostałych członków Rady nie zadeklarował konfliktu interesów.

Zmodyfikowany porządek obrad:

1. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Sarclisa (isatuximabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD 10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu”.
2. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności utworzenia odrębnej grupy limitowej dla leku Nexavar (sorafenibum), stosowanego wyłącznie we wskazaniu zdefiniowanym treścią programu lekowego „Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym rakiem tarczycy, oporny na leczenie jodem radioaktywnym”.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Piqray (alpelisibum) w ramach programu lekowego B.9: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C 50)”.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Calquence (acalabrutinibum) w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD-10 C 91.1)”.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Phesgo (pertuzumabum + trastuzumabum) w ramach programu lekowego: „B. 9 Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C 50)”.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie zasadności wydawania zgody na produktów leczniczych: zawierających substancję czynną hydroxocobalaminum: Hydroxocobalamin Acetate Sterop, ampułki à 10mg/2ml; Hydroxocobalamin, ampułki à 1mg/ml; Vitamin B12 Depot, ampułki 1mg/ml; Megamilbedoce ampułki à 10 mg/2m we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, hiperhomocysteinemia G, zaburzenia metabolizmu kobalaminy, deficyt kobalaminy C, reduktazy metylenotetrahydrofolianu (deficyt MTHFR).
7. Przygotowanie opinii w sprawie substancji czynnej niwolumab stosowanej w proponowanym programie lekowym B.100 „Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C81)” w zakresie wskazania: leczenie dzieci w wieku 12-18 lat z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina

po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyłą.

8. Zakończenie posiedzenia.

Rada jednogłośnie (9 głosów „za”, Adam Maciejczyk nie głosował ze względu na chwilową nieobecność na posiedzeniu) zatwierdziła zmodyfikowany porządek obrad.

Ad 2. Analityk Agencji zaprezentował informacje dot. leku Sarclisa (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia pacjentów opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy.

Rada wysłuchiwała dopuszczonych do udziału w posiedzeniu eksperta oraz przedstawiciela pacjentów, którzy odpowiadali także na pytania Rady.

Propozycję stanowiska Rady przedstawił Maciej Karaszewski.

W dyskusji i modyfikacji treści zaproponowanego projektu stanowiska udział wzięli: Michał Myśliwiec, Anetta Undas, Maciej Karaszewski oraz Piotr Szymański.

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

Ad 3. Analityk Agencji zaprezentował informacje dot. odrębnej grupy limitowej dla Nexavaru stosowanego wyłącznie we wskazaniu zdefiniowanym treścią programu lekowego „Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym rakiem tarczycy, oporny na leczenie jodem radioaktywnym”, a propozycję opinii Rady przedstawił Tomasz Młynarski.

W dyskusji udział wzięli: Maciej Karaszewski, Rafał Suwiński, Tomasz Młynarski, Michał Myśliwiec, Jakub Pawlikowski i Piotr Szymański.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 8 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” oraz przy 1 głosie wstrzymującym, z uwagi na konflikt interesów (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4 . Analityk Agencji zaprezentował informacje dot. leku Piqray (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia raka piersi, a propozycję stanowiska Rady przedstawił Adam Maciejczyk.

W dyskusji udział wzięli: Tomasz Pasierski, Rafał Suwiński, Michał Myśliwiec oraz Adam Maciejczyk.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 8 głosami „za”, przy 1 głosie „przeciw” oraz przy 1 głosie wstrzymującym, z uwagi na konflikt interesów (10 osób obecnych) negatywne stanowisko (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 5. Analityk Agencji zaprezentował informacje dot. leku Calquence (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej, a propozycję stanowiska Rady przedstawił Tomasz Pasierski.

W dyskusji i modyfikacji treści zaproponowanego projektu stanowiska udział wzięli: Rafał Suwiński, Michał Myśliwiec oraz Tomasz Pasierski.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 7 głosami „za”, przy 3 głosach „przeciw” (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 6. Analityk Agencji zaprezentował informacje dot. leku Phesgo (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia chorych na raka piersi.

W trakcie prezentacji analitycznej posiedzenie opuścił Tomasz Młynarski.

Propozycję stanowiska Rady przedstawił Rafał Suwiński.

W dyskusji udział wzięli: Michał Myśliwiec, Rafał Suwiński i Adam Maciejczyk.

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

Ad 7 Analityk Agencji zaprezentował informacje dot. zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroxocobalaminum (import docelowy), a propozycję stanowiska Rady przedstawił Jakub Pawlikowski.

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

Ad 8. Analityk Agencji zaprezentował informacje dot. substancji czynnej niwolumab stosowanej w proponowanym programie lekowym B.100 „Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C81)” w zakresie wskazania: leczenie dzieci w wieku 12-18 lat z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną, a propozycję opinii Rady przedstawiła Barbara Jaworska-Łuczak.

W związku z brakiem głosów w dyskusji, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 8 głosami „za”, przy 1 głosie wstrzymującym, z uwagi na konflikt interesów (9 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 7 do protokołu).

Ad 9. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 14:00.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 131/2021 z dnia 29 listopada 2021 roku

w sprawie oceny leku Sarclisa (izatuksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Sarclisa (izatuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 5 ml, kod EAN: 05909991427818,*
- *Sarclisa (izatuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 25 ml, kod EAN: 05909991427832,*

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem poprawienia RSS do poziomu uzyskania kosztów leczenia nie wyższych niż terapii trójlekowej z daratumumabem.

Rada uważa, że należy włączyć izatuksymab do już istniejącego programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10 C90.0)”, w którym dostępne są pozostałe technologie lekowe refundowane w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Wniosek dotyczy refundacji dla leku Sarclisa (izatuksymab) w populacji pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozowym (ICD-10 C90.0). Izatuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG1, wiążącym się ze swoistym zewnątrzkomórkowym epitopem receptora CD38, który jest glikoproteiną przezbłonową ulegającą w wysokim stopniu ekspresji na powierzchni komórek szpiczaka mnogiego. Zgodnie z ChPL, produkt leczniczy Sarclisa jest wskazany do stosowania:

- *w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia, w tym z zastosowaniem*



lenalidomidu i inhibitora proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu;

- w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia.

Wskazanie z wniosku jest [redacted] od wskazań zarejestrowanych.

Szpiczak mnogi (szpiczak plazmocytowy) (ICD-10 C90.0) jest nadmiernym i nieprawidłowym mnożeniem się nieprawidłowych plazmocytów, najczęściej w kościach płaskich. Oporny szpiczak jest określany jako choroba, która nie odpowiada na pierwotną lub kolejne terapie bądź następuje progresja występująca w ciągu 60 dni od ostatniej terapii. Choroba nieodpowiadająca – to zarówno niepowodzenie, jak i osiągnięcie minimalnej odpowiedzi lub też rozwój progresji choroby podczas terapii. Wyróżnia się dwa rodzaje opornego szpiczaka mnogiego: oporny i nawrotowy oraz pierwotnie oporny. Szpiczak oporny i nawrotowy jest definiowany jako choroba, która nie odpowiada na terapię ratunkową lub postępuje w ciągu 60 dni od ostatniej terapii u pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź minimalną lub lepszą w jakimś momencie wcześniej, a następnie dochodzi u nich do postępu choroby. Szpiczak pierwotnie oporny to choroba nieodpowiadająca na leczenie u pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedzi minimalnej lub lepszej za pomocą jakiegokolwiek terapii.

Do programu lekowego kwalifikowani będą pacjenci [redacted]

Dowody naukowe

Do oceny skuteczności włączono badanie pierwotne z randomizacją ICARIA-MM, porównujące izatuksymab stosowany w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (schemat ISA+POM+DEX, IPd) z pomalidomidem i deksametazonem (schemat POM+DEX, Pd). Istotnym ograniczeniem jest brak kompletnych wyników badania ICARIA-MM; włączone do analizy wyniki pochodzą z trwającej próby klinicznej, co ogranicza wiarygodność analizy statystycznej.

W populacji ITT przeżycie wolne od progresji w grupie stosującej schemat IPd było IS dłuższe niż w grupie stosującej schemat Pd. Różnice median PFS wyniosły od 4,6 miesięcy w ocenie badaczy do 5 miesięcy w ocenie centralnej (IRC).

W populacji ITT nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego w obu badanych ramionach. Wykonano zaplanowaną analizę OS, jednak na tym etapie wyniki nie były istotne statystycznie ([REDACTED] dla populacji ITT $p=0,0631$).

Minimalna choroba resztkowa (MRD) to termin opisujący wykrycie we krwi obwodowej i szpiku kostnym pacjenta komórek nowotworowych w bardzo niskim stężeniu. Niewykrywalna MRD lub negatywizacja/eradykacja MRD to stężenie komórek poniżej 1 na 10 tys. leukocytów (10^{-4}). Jest uznawana za surogat dla PFS. W badaniu ICARIA-MM przedstawiono wyniki oznaczenia MRD dla 16 pacjentów z populacji ITT (14 leczonych schematem IPd i 2 leczonych schematem Pd) [REDACTED]

[REDACTED] MRD na poziomie co najmniej 10^{-4} oznaczono [REDACTED] oraz u 10 pacjentów z populacji ITT leczonych schematem IPd. MRD na takim lub niższym poziomie nie oznaczono u żadnego z pacjentów leczonych schematem Pd. W populacji ITT, w grupie leczonej schematem IPd osiągnięto IS wyższy odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ORR, niż w grupie leczonej schematem Pd, zarówno w ocenie badaczy, jak i centralnej.

[REDACTED] W populacji ITT różnica median czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR) wyniosła 23 dni, [REDACTED]. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w populacji ITT w grupie stosującej schemat IPd wyniosła 13,3 miesiąca, w grupie stosującej schemat Pd 11,1 miesiąca. [REDACTED]

[REDACTED] W populacji ITT mediana czasu do wystąpienia progresji choroby (TTP) w grupie stosującej schemat IPd wyniosła 12,7 miesięcy, w grupie stosującej schemat Pd 7,75 miesiąca. [REDACTED]

[REDACTED] Jedynym punktem końcowym, dla którego odnotowano istotną statystycznie różnicę median jest czas do następnego leczenia (TNT) w populacji ITT. W grupie stosującej schemat IPd nie osiągnięto mediany TNT, w grupie stosującej schemat Pd wyniosła ona 9,10 miesiąca. [REDACTED]

Do zdarzeń niepożądanych, jakie wystąpiły IS częściej wśród pacjentów leczonych schematem IPd niż Pd należą: neutropenia ogółem i w stopniu 3. lub wyższym, wymioty, gorączka neutropeniczna ogółem i w stopniu 3. lub wyższym, zmniejszenie masy ciała.

Ze względu na znaczną heterogeniczność badań, wynikającą m.in. z różnic między analizowanymi populacjami, odmiennym definiowaniem punktów końcowych oraz czasu obserwacji w badaniach ICARIA-MM, ARROW (KAR70+DEX40) i CASTOR (DAR+BOR+DEX), wykonanie porównania pośredniego było niemożliwe. Odczytując wyniki dla

poszczególnych punktów końcowych, należy zwrócić uwagę na różne mediany czasu obserwacji i liczebność grup.

Rekomendacje refundacyjne:

NICE 2020 pozytywna, ale nie jest to zalecany schemat rutynowego stosowania w NHS. HAS 2021, SMC 2021, GBA 2021 pozytywne, CADTH 2021 – pozytywna, pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu i wykonalności przyjętego wpływu na budżet.

Wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2021 r. wskazują na możliwość zastosowania izatuksymabu z pomalidomidem i deksamtezonem u chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia, co jest zgodne z wytycznymi NCCN 2021, gdzie schemat izatuksymabu z pomalidomidem i deksamtezonem zalecany jest u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze terapie, włączając lenalidomid i inhibitor proteasomu. Zgodnie z wytycznymi NICE 2021 schemat ten wskazywany jest w czwartej linii leczenia, czyli u pacjentów z RRMM, którzy otrzymali wcześniej trzy linie leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu. Terapia izatuksymab z pomalidomidem i deksamtezonem jest rekomendowana przez EHA-ESMO 2021 w leczeniu drugich i kolejnych nawrotów (≥ 3 linii leczenia RRMM), dla pacjentów opornych na lenalidomid i bortezomib oraz opornych na lenalidomid i wrażliwych na inhibitor proteasomów. ASCO 2019 (Stany Zjednoczone), MSAG 2019 (Australia), Mayo Stratification 2020, NCI 2021 (Stany Zjednoczone), nie wymieniają wśród opcji terapeutycznych izatuksymabu.

Problem ekonomiczny

Wartości ICUR mieszczą się [redacted] przyjętego progu opłacalności kosztowej.

Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wyniki podstawowej – terapia ISA+POM+DEX jest terapią droższą i skuteczniejszą od obu komparatorów i równocześnie [redacted]. Wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Sarclisa (izatuksymab), spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego o [redacted] [redacted] odpowiednio w I., II. i III. roku refundacji w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS.

Główne argumenty decyzji

1. Wyniki badań naukowych wskazują na dłuższe przeżycie wolne od progresji (PFS).
2. Wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania izatuksymabu w ocenianym wskazaniu.
3. Rekomendacje refundacyjne wiodących agencji są pozytywne dla refundacji izatuksymabu w 3. lub kolejnej linii leczenia.
4. Wyniki trwającego badania ICARIA-MM są niedojrzałe i należy je interpretować z dużą ostrożnością.
5. Brak możliwości porównania z wynikami badań dla komparatorów.
6. [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 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.43.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Sarclisa (izatuksymab) w ramach programu lekowego: »Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu«. Data ukończenia: 18.11.2021 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinie eksperta i przedstawiciela pacjentów przedstawione w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Sanofi-Aventis 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: Sanofi-Aventis Sp. z o. o.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 175/2021 z dnia 29 listopada 2021 roku
w sprawie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla leku Nexavar
(sorafenibum)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne utworzenie odrębnej grupy limitowej dla leku Nexavar (sorafenibum), tabl. powł., 200 mg, 112 szt., kod GTIN: 5909990588169, we wskazaniu zdefiniowanym treścią programu lekowego: „Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia produkty lecznicze zawierające sorafenib są refundowane w grupie limitowej „1078.0 sorafenib”. Leki z tej grupy, tj. Nexavar, Sorafenib Sandoz i Sorafenib Zentiva, są objęte refundacją we wskazaniach wynikających z programów lekowych leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), raka wątrobowokomórkowego i raka nerki. Lek Nexavar, który ma szerszy zakres wskazań rejestracyjnych, jest dodatkowo objęty finansowaniem w ramach programu lekowego leczenia raka tarczycy.

Produkty lecznicze Sorafenib Sandoz i Sorafenib Zentiva, będące odpowiednikami dla leku Nexavar, zostały objęte refundacją od 1 września 2021 roku. Od tego momentu podstawę limitu w grupie „1078.0 sorafenib” wyznacza Sorafenib Zentiva (limit finansowania wynosi 3 171,80 zł).

Zgodnie z treścią zlecenia, proponowana zmiana ma polegać na utworzeniu odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Nexavar wyłącznie we wskazaniu zdefiniowanym treścią programu lekowego: B.119 „Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkatym/pęcherzykowym/oksyfilnym - z komórek Hürthle’a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym (ICD-10 C 73)”, który funkcjonuje od 1 lipca 2021 roku. Dla powyższego wskazania do roku 2024 obowiązuje okres wyłączności rynkowej, co wyklucza możliwość refundacji odpowiedników leku Nexavar.



W przypadku pozostawienia leku Nexavar w obecnie istniejącej grupie limitowej świadczeniodawcy będą zmuszeni do pokrywania różnicy pomiędzy ceną hurtową leku (lub ceną z przetargu) a wysokością limitu finansowania.

Dowody naukowe

Wszystkie trzy obecnie refundowane w ramach grupy limitowej 1078.0 leki zawierają tę samą substancję czynną, tj. sorafenib. Jednak tylko lek Nexavar jest zarejestrowany do leczenia pacjentów z rakiem tarczycy.

Problem ekonomiczny

Utworzenie odrębnej grupy limitowej dla leku Nexavar i objęcie tego leku refundacją od dnia 1 stycznia 2022 roku w ramach dwóch grup limitowych (u pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego B.119 w ramach nowej grupy limitowej, a u pacjentów kwalifikujących się do programów B.3, B.5 oraz B.10 w ramach istniejącej grupy limitowej 1078.0) spowoduje, że wysokość limitu finansowania w nowej grupie limitowej, w której Nexavar będzie jedynym lekiem, wyniesie 13 905,11 zł, co będzie w pełni pokrywało koszt zakupu leku przez świadczeniodawców.

W ramach analizy konsekwencji finansowych przedstawiono także wariant alternatywny, przewidujący utworzenie nowej grupy limitowej dla leku Nexavar we wszystkich refundowanych aktualnie wskazaniach (tj. B.3, B.5, B.10 i B.119) oraz pozostawienie odpowiedników tego leku w istniejącej grupie limitowej. W scenariuszu tym wysokość limitu finansowania w nowej grupie limitowej będzie wyznaczana przez lek Nexavar, jako jedyne w tej grupie. Ceny pozostałych dwóch leków z grupy limitowej „1078.0 sorafenib” pozostaną zaś bez zmian.

W świetle średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych cena 1 mg leku Nexavar za miesiąc sierpień 2021 roku wynosi 0,383 zł, co odpowiada cenie 8568,28 zł za 1 opakowanie leku. Ze względu na krótki czas funkcjonowania programu lekowego B.119 nie uzyskano danych NFZ dotyczących populacji leczonej w jego ramach, w związku z czym skorzystano z danych zawartych w AWA Nexavar 2019, gdzie liczbę pacjentów leczonych w ramach tego programu lekowego oszacowano na 150 osób w pierwszym roku jego funkcjonowania.

Z uproszczonej analizy wpływu na budżet płatnika publicznego wynika, że w przypadku utworzenia nowej grupy limitowej dla produktu leczniczego Nexavar jedynie dla pacjentów leczonych w ramach programu B.119, wydatki dla NFZ wzrosną o ok. ██████████ zł w 2022 roku. Natomiast w przypadku utworzenia nowej grupy limitowej dla tego leku we wszystkich dostępnych wskazaniach wydatki NFZ wzrosną o od ██████████ zł rocznie (gdy lekiem Nexavar leczeni będą w praktyce jedynie pacjenci w ramach programu B.119) do maksymalnie

████████ zł (zakładając, że świadczeniobiorcy będą w dalszym ciągu korzystać jedynie z leku oryginalnego).

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność oszacowań populacji leczonych w ramach analizowanych programów lekowych. Dodatkowym ograniczeniem jest przyjęcie w analizie (analogicznie jak w AWA Nexavar 2019) dawkowania na podstawie średniej rzeczywistej dawki dobowej sorafenibu z badania DECISION (Brose 2014). Przyjęcie dawkowania według ChPL zwiększyłoby inkrementalne wydatki płatnika publicznego, w wariancie maksymalnym, o ok. 1,5 mln zł.

Główne argumenty decyzji

Produkt leczniczy Nexavar, choć ma tę samą nazwę międzynarodową co Sorafenib Sandoz oraz Sorafenib Zentiva, ma szersze wskazania rejestracyjne oraz refundacyjne, które obejmują dodatkowo leczenie pacjentów z rakiem tarczycy. Uzasadnia to utworzenie dla tego leku odrębnej grupy limitowej w zakresie dotyczącym wskazania zdefiniowanego treścią programu lekowego B.119.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 15 ust. 3 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 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania dla Rady Przejrzystości nr: OT.4225.3.2021 „Opracowanie dotyczące zasadności utworzenia odrębnej grupy limitowej dla leku Nexavar (sorafenib), we wskazaniu zdefiniowanym treścią programu lekowego »Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym«”. Data ukończenia: 25 listopada 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Bayer AG.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bayer AG o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bayer AG.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 132/2021 z dnia 29 listopada 2021 roku
w sprawie oceny leku Piqray (alpelisyb) w ramach programu
lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Piqray (alpelisyb), tabletki powlekane, 150 mg, 56, tabl., kod GTIN: 07613421024826,*
- *Piqray (alpelisyb), tabletki powlekane, 200 mg, 28, tabl., kod GTIN:07613421024840,*
- *Piqray (alpelisyb), tabletki powlekane, 50 mg + 200 mg, 56, tabl., kod GTIN: 07613421024833,*

w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet. Stanowi około 23% wszystkich zachorowań z powodu nowotworów złośliwych u kobiet i około 14% zgonów z tego powodu. Spośród nowych przypadków raka piersi diagnozowanych na świecie około 60-65% jest HR-dodatnich, 20-25% HER2-dodatnich, a 15-18% jest potrójnie ujemnych. Mutacje PIK3CA odnotowuje się w 36% wszystkich raków piersi i do 45% w nowotworach HR-dodatnich HER2-ujemnych. W Polsce w 2018 roku wykryto 19 023 nowych przypadków raka piersi (kobiety – 18 869, mężczyźni – 154) oraz stwierdzono 6 970 zgonów z tego powodu (kobiety – 6895, mężczyźni – 75).

Piqray jest wskazany w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu kobiet po menopauzie oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR dodatnim, HR+) i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2 ujemnym, HER2-) oraz z mutacją PIK3CA, w przypadku stwierdzenia progresji choroby w trakcie lub po leczeniu hormonalnym stosowanym w monoterapii. Produkt leczniczy Piqray należy podawać jednocześnie z fulwestrantem. Leczenie należy kontynuować, dopóki widoczne są korzyści



kliniczne lub dopóki nie wystąpią nieakceptowane objawy toksyczności. Może być konieczna modyfikacja dawki w celu poprawy tolerancji.

Dowody naukowe

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analiza skuteczności została oparta na wynikach 3 badań pierwotnych:

- *kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją SOLAR-1,*
- *badanie kliniczne bez grupy kontrolnej BYLieve,*
- *badanie Turner 2021, w którym porównano wyniki z badania BYLieve z danymi RWD.*

W badaniu SOLAR-1 wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami ALP+FLV i FLV w zakresie:

- *przeżycia wolnego od progresji - mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 11.0 miesięcy w grupie alpelisybu, w porównaniu do 5.7 miesięcy w grupie placebo;*
- *w zaślepionej ocenie niezależnej komisji mediana PFS wyniosła 11.1 miesięcy w grupie alpelisybu w porównaniu do 3.7 miesięcy w grupie placebo;*
- *uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie - odpowiedź stwierdzono u 26.6% pacjentów z grupy alpelisybu, w porównaniu do 12.8% pacjentów z grupy placebo;*
- *uzyskania korzyści klinicznej (definiowanej jako CR, PR lub SD trwająca co najmniej 24 tyg.) - korzyść kliniczną u stwierdzono u 61.5% pacjentów w grupie alpelisybu oraz u 45.3% pacjentów w grupie placebo;*
- *nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami w zakresie przeżycia całkowitego.*

W badaniu BYLieve w kohorcie pacjentów leczonych uprzednio inhibitorem CDK4/6 skojarzonym z inhibitorem aromatazy wykazano:

- *medianę PFS wynoszącą 7,3 mies.,*
- *medianę OS wynoszącą 17,3 mies.,*
- *odsetek ogólnej odpowiedzi na leczenie wynoszący 17%.*

W badaniu Turner 2021 wykazano istotnie statystycznie wyższą medianę PFS w populacji z badania BYLieve, w porównaniu do populacji z rejestru CGDB.

W badaniu SOLAR-1, stosowanie alpelesibu skojarzonego z fulwestrantem wiązało się z istotnym statystycznie pogorszeniem jakości życia (zgodnie z EORTC QLQ-C30) względem wartości początkowej, w zakresie funkcjonowania społecznego oraz objawów – utrata apetytu oraz biegunka w porównaniu do grupy fulwestrantu.

Analiza bezpieczeństwa

Związane z leczeniem zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia były sześciokrotnie częstsze w ramieniu alpelesibu skojarzonego z fulwestrantem (ALP+FUL), w porównaniu do placebo + FUL (66,9% vs 11,8%).

AE dowolnego stopnia, zgłaszane u ponad 25% pacjentów w ramieniu ALP+FUL, to: zmniejszenie masy ciała (27,8% vs. 2,4%), hiperglikemia (64,8% vs 9,4%), wysypka (36,3% vs 7%), biegunka (59,5% vs 16,4%), zmniejszenie apetytu (35,9% vs 10,5%), wymioty (28,5% vs 10,1%), nudności (46,8% vs 22,6%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia występowały dwukrotnie częściej w grupie otrzymującej ALP+FUL (36,6%) w porównaniu z grupą PLC+FUL (18,8%). Wśród ciężkich działań niepożądanych w trakcie leczenia alpelisybem najczęściej występowała hiperglikemia (9,9% - SAE dowolnego stopnia), a na kolejnych miejscach znajdowały się m.in.: wymioty, martwica kości, szczęki, ból burza o znacznym spadku występowania – poniżej 3%.

Do zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu należały: toksyczne objawy ze strony przewodu pokarmowego, hiperglikemia, wysypka, martwica kości szczęki. Hiperglikemia jest głównym zagadnieniem dotyczącym bezpieczeństwa, które należy wziąć pod uwagę. U pacjentów leczonych produktem Piqray zgłaszano przypadki ciężkiej hiperglikemii, w tym kwasicy ketonowej. W badaniu progi FPG i HbA1c nie tylko nie zostały włączone do kryteriów włączenia, ale zostały dwukrotnie zmodyfikowane w ramach kolejnych poprawek do protokołu. EMA podkreśla, że nie przeprowadzono osobnego badania z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2. Należy jednak zaznaczyć, że pacjenci z rozpoznaną cukrzycą typu I lub niekontrolowaną cukrzycą typu II zostali wykluczeni z badania i dodatkowo w ChPL zawarto zapis, że bezpieczeństwo stosowania ALP+FUL u tych pacjentów nie zostało ustalone. Zgodnie z wymaganiami EMA, podmiot odpowiedzialny musi zapewnić w szczególności materiały edukacyjne dla pracowników służby zdrowia przepisujących lek Piqray, zawierające instrukcje postępowania w przypadku ciężkiej hiperglikemii, w tym kwasicy ketonowej, która może wystąpić podczas stosowania alpelisybu.

W odnalezionych wytycznych klinicznych międzynarodowych (ESMO2020, NCCN2021) alpelisyb znajduje się w grupie leków rekomendowanych do stosowania w II linii leczenia w skojarzeniu z fulwestrantem w raku piersi, podkreślając, że alpelisyb ma swoje zastosowanie tylko w guzach z mutacją PIK3CA. Polskie wytyczne PTOK 2020 rekomendują stosowanie alpelisybu w skojarzeniu z fulwestrantem u chorych z mutacją PIK3CA, z progresją w trakcie pooperacyjnego leczenia inhibitorem aromatazy lub w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono jedną rekomendację (IQWiG 2021). W rekomendacji wskazano możliwą nieznaczną dodatkową korzyść wynikającą ze stosowania w populacji kobiet w stanie pomenopauzalnym z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR+) i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-) oraz z obecną mutacją PIK3CA w stosunku do komparatorów. Nie wykazano dodatkowych korzyści wynikających ze stosowania w populacji mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR+) i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-) oraz z obecną mutacją PIK3CA.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie schematu ALP+FLV w miejsce monoterapii FLV

Objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z

Główne argumenty decyzji

Negatywna decyzja Rady wynika głównie z wysokiego kosztu ocenianej terapii w stosunku do uzyskiwanych efektów zdrowotnych. Należy również podkreślić brak wyników badań naukowych potwierdzających wpływ leku na przedłużenie przeżycia całkowitego 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 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.44.2021 „Wniosek objęcie refundacją leku Piqray (alpelisyb) we wskazaniu: w ramach programu lekowego B.9. »Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)«”. Data ukończenia: 19.11.2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 133/2021 z dnia 29 listopada 2021 roku
w sprawie oceny leku Calquence (akalabrutynib) w ramach programu
lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej
(ICD-10: C91.1)”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Calquence (akalabrutynib), kapsułki twarde, 100 mg, 60 kaps., kod GTIN 05000456061698, w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD-10: C91.1)”, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem pogłębienia RSS.

Rada nie zgłasza uwag do zapisów programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) jest częstym nowotworem układu krwiotwórczego o bardzo zróżnicowanym rokowaniu i zróżnicowanej odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem przeciwciała anty-CD20, w skojarzeniu z analogiem puryn lub bendamustyną. Mediana przeżycia w zależności od kategorii Rai wynosi od 1,5 do 12 lat.

W leczeniu stosowane są chemioterapia, głównie bendamustyną, a także inhibitor kinazy Brutona - ibrutynib, idealisib, obintuzumab i wenetoklaks.

Akalabrutynib - jest inhibitorem kinazy Brutona, wnioskowanym do stosowania

Dowody naukowe

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 9 badań RCT u chorych na PBL wcześniej nieleczonych i 3 badania u chorych w drugiej i kolejnej liniach leczenia. Komparatory w tych badaniach były różne.

Wykazano istotnie statystycznie niższe ryzyko progresji (lub zgonu) choroby, w pierwszej linii leczenia, w porównaniu do grupy chlorambucyl+obintuzumab, zarówno w populacji ogólnej,

W drugiej linii leczenia wykazano równoważność terapii z ibrutynibem i wenetoklaksem w skojarzeniu z rytuksymabem.



Problem ekonomiczny

Technologia [REDACTED] w pierwszej linii leczenia. ICUR w zależności od komparatora wynosi od ok. [REDACTED] w wariancie z RSS oraz od ok. [REDACTED] w wariancie bez RSS.

W drugiej linii leczenia wyniki CMA wykazały, że w 1-rocznym horyzoncie czasowym stosowanie akalabrutynibu jest [REDACTED] w wariancie uwzględniającym zaproponowany RSS, natomiast [REDACTED] w wariancie bez RSS. Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Calquence, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu ibrutynibu [REDACTED]

Wydatki płatnika publicznego

Główne argumenty decyzji

- Dowody naukowe wskazują na wyższą skuteczność akalabrutynibu w porównaniu z komparatorami w pierwszej linii leczenia oraz równoważność w drugiej linii leczenia.
- [REDACTED] w pierwszej linii leczenia.

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 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.45.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Calquence (akalabrutynib) w ramach programu lekowego: »Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej (ICD 10: C.91.1)«”. Data ukończenia: 17 listopada 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 134/2021 z dnia 29 listopada 2021 roku
w sprawie oceny leku Phesgo (pertuzumabum + trastuzumabum)
w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi
(ICD-10 C50)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Phesgo (pertuzumabum + trastuzumabum), roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 600 mg, 1 fiol. 10 ml, kod EAN: 07613326036191,*
- *Phesgo (pertuzumabum + trastuzumabum), roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 1200 mg, 1 fiol. 15 ml, kod EAN: 07613326036023,*

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem utrzymania kosztów leczenia nie wyższych niż suma kosztów obu substancji czynnych.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Phesgo, Pertuzumabum + Trastuzumabum, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 600 mg, 1 fiol. 10 ml oraz Phesgo, Trastuzumabum + Pertuzumabum, roztwór do wstrzykiwań, 600 mg + 1200 mg, 1 fiol. 15 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C 50)”. Wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie pacjentów z wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi, kwalifikowanych do przedoperacyjnego (neoadiuwantowego) leczenia raka piersi oraz pacjentów z przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi, kwalifikowanych do leczenia I linii zaawansowanego raka piersi. Zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 21 października 2021 r. dla pacjentów we wnioskowanych wskazaniach dostępna jest obecnie refundowana terapia skojarzona pertuzumabem i trastuzumabem, jednakże stosowana z oddzielnych preparatów. Pertuzumab jest dostępny



w postaci dożylniej (produkt Perjeta), a trastuzumab w postaci podskórnej (produkt Herceptin) i dożylniej (Herceptin, Herzuma, Kanjinti, Ogivri, Ontruzant, Trazimera, Zercepac).

Dowody naukowe

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pertuzumabu/trastuzumabu w postaci dożylniej vs. w postaci podskórnej oceniano w dwóch badaniach klinicznych z randomizacją (FeDeriCa i PHranceSCa).

W badaniu FeDeriCa pertuzumab/trastuzumab do wstrzyknięć podskórnych porównano z terapią pertuzumabem i trastuzumabem do wlewów dożylnych, stosowanych z osobnych preparatów. W badaniu tym nie wykazano różnic między pertuzumab/trastuzumab SC a pertuzumab/trastuzumab IV w zakresie częstości uzyskiwania całkowitej odpowiedzi patologicznej po leczeniu. Stężenia pertuzumabu i trastuzumabu po podaniu podskórnym były nie mniejsze niż w przypadku podania dożylnego. Odsetki pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane był porównywalny w obu ramionach badania. W badaniu tym w grupie otrzymującej terapię podskórną częściej niż w grupie leczonej dożylnie występowały miejscowe reakcje zw. z wlewem/wstrzyknięciem do 24 godzin od podania, natomiast rzadziej neutropenia, dysfunkcja serca w ≥ 3 stopniu nasilenia, niedokrwistość stopnia 3-4 oraz reakcje układowe związane z wstrzyknięciem lub wlewem w okresie 24 godzin od podania.

PHranceSCa było badaniem randomizowanym II fazy bez zaślepienia, przeprowadzonym w schemacie grup naprzemiennych. W badaniu tym porównano ze sobą dwa schematy leczenia, na które w grupie A składała się terapia pertuzumab/trastuzumab do wstrzyknięć dożylnych (cykl 1-3), a następnie pertuzumab/trastuzumab do wstrzyknięć podskórnych (cykl 4-6), a w grupie B odwrotna sekwencja. Nie wykazano też różnic między grupami w zakresie wpływu leczenia na jakość życia. W badaniu PHranceSCa nie odnotowano żadnych AEs prowadzących do zgonu. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie niepożądane, co najmniej 1 zdarzenie w stopniu 3-5, co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane, ≥ 1 AE w stopniu 3-5 był porównywalny w obu badanych grupach. Odnotowano IS mniejsze ryzyko zdarzeń płucnych I IS większe ryzyko AE o podejrzanym związku z leczeniem, reakcji ogółem związanych z podaniem, miejscowych reakcji związanych z podaniem podczas terapii lekiem Phesgo względem terapii PERT IV + TRAS IV.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie leku Phesgo w porównaniu z terapią PERT IV+TRAS SC, przy uwzględnieniu proponowanego RSS, będzie w terapii neoadjuwantowej wczesnego raka piersi i

[redacted] w terapii zaawansowanego raka piersi. Natomiast w porównaniu z terapią PERT IV+TRAS IV stosowanie leku Phesgo, przy uwzględnieniu proponowanego RSS, będzie [redacted] w terapii neoadjuwantowej wczesnego raka piersi i [redacted] w terapii zaawansowanego raka piersi. Przy podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla stosowania leku Phesgo (trastuzumab/pertuzumab do podań podskórnych) w ramach programu lekowego leczenia raka piersi B.9 u pacjentów z wczesnym HER2-dodatnim rakiem piersi, kwalifikowanych do przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) leczenia raka piersi oraz u chorych na przerzutowego HER2-dodatniego raka piersi, kwalifikowanych do leczenia I linii, wydatki płatnika publicznego przy uwzględnieniu proponowanego RSS [redacted]

[redacted] Niepewnym parametrem analizy jest założenie dotyczące prognozowanego udziału rynkowego wnioskowanej interwencji. Ponadto, objęcie refundacją leku Phesgo może w przyszłości doprowadzić do niewykorzystania potencjału związanego z obniżeniem ceny pertuzumabu z powodu wygaśnięcia okresu wyłączności rynkowej leku Perjeta oraz wprowadzenia do refundacji odpowiedników tego leku.

Główne argumenty decyzji

Wyniki badań FeDeriCa i PHranceSCa wskazują na podobną skuteczność kliniczną i porównywalne bezpieczeństwo stosowania trastuzumabu/pertuzumabu do podań podskórnych vs. trastuzumabu/pertuzumabu do podań dożylnych. Jednocześnie, podskórna forma leku wymaga krótszego czasu jego podania w porównaniu z formą dożylną. Ponadto, w badaniach ankietowych większość pacjentek wskazywała jako preferowaną formę podskórną. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, wprowadzenie do refundacji leku Phesgo [redacted] Należy, jednak zauważyć, że objęcie refundacją leku Phesgo może w przyszłości doprowadzić do niewykorzystania potencjału związanego z obniżeniem ceny pertuzumabu z powodu wygaśnięcia okresu wyłączności rynkowej leku Perjeta oraz wprowadzenia do refundacji odpowiedników tego leku.

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 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej

nr: OT.4231.46.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Phesgo (pertuzumab + trastuzumab) we wskazaniu: w ramach programu lekowego »Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)«. Data ukończenia: 19 listopada 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

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



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 135/2021 z dnia 29 listopada 2021 roku

w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroxocobalaminum we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, hiperhomocysteinemia G, zaburzenia metabolizmu kobalaminy, deficyt kobalaminy C, deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (deficyt MTHFR)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroxocobalaminum:

- *Hydroxycobalamin Acetate Sterop, ampułki á 10 mg/2 ml,*
- *Hydroxocobalamin, ampułka á 1 mg/ml,*
- *Vitamin B12 Depot, ampułki 1 mg/ml,*
- *Megamilbedoce, ampułki á 10 mg/2 ml,*

we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, hiperhomocysteinemia G, zaburzenia metabolizmu kobalaminy, deficyt kobalaminy C, deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (deficyt MTHFR).

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

W 2018 roku Rada Przejrzystości pozytywnie zaopiniowała, a prezes AOTMIT pozytywnie zarekomendował produkty hydroksykobalaminy we wskazaniach: acyduria metylomalonowa z wrażliwością na kobalaminę, zaburzenia metabolizmu kobalaminy, hiperhomocysteinemia związana z deficytem kobalaminy G. W ramach obecnie rozpatrywanych wskazań Ministerstwo Zdrowia zawnioskowało o uwzględnienie dodatkowo deficytu kobalaminy C i deficytu reduktazy metylenotetrahydrofolianu (deficyt MTHFR), które stanowią grupę rzadkich chorób metabolicznych, określanych łącznie jako zaburzenia remetylacji. Dodatkowo, zlecenie MZ z 2018 r. dotyczyło jedynie produktu leczniczego Hydroxocobalamine (hydroxycobalamine acetate), roztwór do wstrzykiwań, ampułka á 1 mg/ml oraz 10 mg/2 ml, natomiast obecnie zlecenie dotyczy szerszej gamy produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroksykobalamina, tj. Hydroxycobalamin Acetate Sterop, ampułki á 10 mg/2 ml, Hydroxocobalamin, ampułka á 1 mg/ml, Vitamin B12 Depot,



ampułki 1 mg/ml, Megamilbedoce, ampułki á 10 mg/2 ml. Powyższe produkty charakteryzują się takim samym stężeniem hydroksykobalaminy, jak produkty oceniane w 2018 r.

Dowody naukowe

Retrospektywne badanie Huemer 2019 obejmowało 238 pacjentów, z 47 ośrodków, z zaburzeniem remetylacji (wady metabolizmu kobalaminy typu E (cbIE), G (cbIG), D (cbID) powodujące homocystynurię, niedobór MTHFR lub współistniejącymi zaburzeniami remetylacji (deficyt kobalaminy C (cbIC), kobalaminy D (cbID) i acyduirii metylomalonowej, cbIF, cbIJ). Pacjenci leczeni byli różnymi dawkami i schematami, w tym zawierającymi hydroksykobalaminę, kwas foliowy i betainę. W badaniu wskazano, iż pacjenci z deficytem cbIE, cbIG i cbII uzyskali dobrą biochemiczną odpowiedź na leczenie. U pacjentów z deficytem cbIC i MTHFR uzyskano stabilizację bądź poprawę objawów. Autorzy wskazali, że chociaż na podstawie badania można ogólnie potwierdzić skuteczność zastosowanego leczenia, to nie ma możliwości wyciągnięcia wniosków na temat działania pojedynczych leków/schematów, ze względu na dużą niejednorodność zastosowanego leczenia.

W obserwacyjnym badaniu He 2020 oceniano 149 pacjentów z mutacją homologiczną dla kobalaminy C – MMACHC c.609G >A. Zauważono, że u dzieci (17 analizowanych pacjentów), u których wcześniej wdrożono leczenie hydroksykobalamina, obserwowano prawidłowy rozwój fizyczny i neuropoznawczy. W przypadku braku rozpoczęcia leczenia dochodziło do poważnego opóźnienia w rozwoju.

W badaniu Horster 2020, przedstawiającym analizę przekrojową danych z The European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Diseases, dotyczących pacjentów z kwasicą metylomalnową (deficyt cbIA (28 pacjentów) i niedoborem mutazy L-metylomalonoylo-CoA (MUT) (95 pacjentów)), wykazano, iż 27 z 28 pacjentów z deficytem cbIA, leczonych kobalamina (w tym 15 leczonych hydroksykobalamina) zareagowało na leczenie, zaś tylko 1 pacjent z 12 leczonych hydroksykobalminą w grypie MUT. Autorzy badania wysnuli wniosek, iż odpowiednio wczesne wdrożenie suplementacji hydroksykobalamina, u odpowiadających na leczenie pacjentów, ma kluczowe znaczenie dla opóźnienia, a nawet zapobiegania przewlekłej niewydolności nerek.

W randomizowanym badaniu Torsvik 2013, włączonym do analizy klinicznej w 2018 r., oceniano odpowiedź na leczenie hydroksykobalamina u niemowląt z hiperhomocysteinemią w porównaniu z grupą niemowląt nieotrzymującą hydroksykobalaminy i grupą niemowląt bez hiperhomocysteinemi. Zauważono większą poprawę w zwracaniu pokarmu w grupie hydroksykobalaminy (69%) niż w grupie placebo (29%) ($p=0,003$). Dodatkowo, w grupie hydroksykobalaminy

znacznie więcej niemowląt (81%) osiągnęło wyższy wynik w skali Alberta Infant Motor Scale (AIMS) niż w grupie placebo (41%) ($p=0,002$).

W zakresie bezpieczeństwa, autorzy badania Torsvik 2013 zawarli informację o braku negatywnych skutków po iniekcjach kobalaminy. Z ChPL wynika, że rzadko i bardzo rzadko mogą występować zdarzenia niepożądane, takie jak: reaktywna trombocytoza w anemii megaloblastycznej, swędzenie, wysypka, arytmia związana z hipokalemią, mdłości, wymioty, biegunka, gorączka, zawroty głowy, zdarzenia w miejscu podania, w tym ból, zaczerwienienie, świąd, obrzęk, uderzenia gorąca, dreszcze, złe samopoczucie, ból, ból głowy, zaburzenia czucia (parestezje), drżenia, chromaturia, wykwity pęcherzowe i trądzikopodobne. Natomiast nie wymieniono żadnych zdarzeń, które występowały bardzo często, często lub niezbyt często. Na stronach URPL, FDA i EMA nie zidentyfikowano dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leków zawierających hydroksykobalaminę.

W ramach wyszukiwania wytycznych klinicznych, przeprowadzonego w 2018 r., autorzy raportu uwzględnili 6 dokumentów wytycznych. W wyniku obecnego wyszukiwania, odnaleziono 1 konsensus ekspercki dotyczący diagnostyki i leczenia acydurii metylomalonowej i propionowej. W odnalezionym konsensusie ekspertów z 2021 r. zarekomendowano stosowanie pozajelitowo witaminy B12 u wszystkich pacjentów z podejrzeniem acydurii metylomalonowej. W ramach analizy z 2018 r. odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych, w tym dwie (europejską EHOD 2017 i brytyjską BSH 2014) dotyczące leczenia zaburzeń metabolizmu kobalaminy oraz hiperhomocysteinemii oraz 4 (brytyjskie BIMDG 2015, 2017 i NECoMP 2013 oraz międzynarodową GDG 2014) dotyczące leczenia acydurii metylomalonowej. Wszystkie odnalezione wytyczne zalecały stosowanie hydroksykobalaminy podawanej domięśniowo w leczeniu zaburzeń metabolizmu kobalaminy oraz acydurii metylomalonowej z wrażliwością na kobalaminę.

Zdaniem ekspertów klinicznych, w acydurii metylomalonowej kobalaminozależnej i innych zaburzeniach wewnątrzkomórkowego metabolizmu kobalaminy, stosowanie hydroksykobalaminy jest leczeniem z wyboru, które należy podjąć jak najwcześniej. Eksperci wskazali również, że import docelowy jest jedyną ścieżką uzyskania refundowanych produktów zawierających hydroksykobalaminę.

Dodać należy, że analiza kliniczna jest obarczona wieloma ograniczeniami. Nie odnaleziono dowodów dotyczących wszystkich wskazań wymienionych w zleceniu MZ, a odnalezione doniesienia obejmują jedynie badania obserwacyjne, w których nie wszyscy pacjenci otrzymywali hydroksykobalaminę, a niejednokrotnie stosowano złożone schematy leczenia.

Problem ekonomiczny

Łączna kwota zgód na refundację produktów zawierających hydroksykobalaminę w okresie 1 stycznia 2020 – 1 października 2021 r. wyniosła ok. 48 tys. PLN netto (bez uwzględnienia marży hurtowej), natomiast w latach 2016 - luty 2018 (sprowadzono Hydroxocobalamin á 1 mg/ml i 10 mg/2 ml) wyniosła ok. 36 tys. PLN netto. W latach 2016 - luty 2018 liczba osób ubiegających się o refundację wyniosła 9 (sprowadzono łącznie 565 opakowań produktów), natomiast w latach 2020 – październik 2021 liczba ta wzrosła i wyniosła 14 osób (613 opakowań analizowanych produktów). W analizowanych latach nie sprowadzono żadnego produktu dla pacjenta we wskazaniu określonym jako deficyt kobalaminy C, co nie wyklucza, iż pacjenci z tym wskazaniem otrzymywali lek w ramach szerszego wskazania obejmującego zaburzenia metabolizmu kobalaminy.

Główne argumenty decyzji

Odnalezione dowody naukowe, wytyczne i opinie ekspertów klinicznych, wskazują na korzyści ze stosowania produktów zawierających hydroksykobalaminę we wnioskowanych wskazaniach oraz zasadność kontynuowania refundacji w ramach importu docelowego. Schorzenia te należą do chorób rzadkich, dlatego niewielka liczba chorych nie powinna stanowić nadmiernego obciążenia dla budżetu.

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 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację nr: Nr: OT.4211.33.2021 (Aneks do opracowania nr: OT.4311.15.2018) „Produkty lecznicze zawierające hydroksykobalaminę we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, hiperhomocysteinemia G, zaburzenia metabolizmu kobalaminy, deficyt kobalaminy C, deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (deficyt MTHFR)”. Data ukończenia: 24.11.2021 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 176/2021 z dnia 29 listopada 2021 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną niwolumab w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną niwolumab w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. w ramach proponowanego programu lekowego B.100 „Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C81)” w zakresie wskazania: leczenie dzieci w wieku 12-18 lat z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyngą.

Uzasadnienie

Chłoniak Hodgkina (HL, ang, Hodgkin Lymphoma) (kod ICD-10: C81) jest nowotworem układu chłonnego wywodzącym się z komórek linii B, charakteryzującym się występowaniem nieprawidłowych komórek Hodgkina oraz komórek Reed i Sternberga (HRS), otoczonych komórkami odczynowymi zrębu tkankowego mikrośrodowiska. Choroba rozwija się głównie w obrębie węzłów chłonnych, z tendencją do szerzenia się początkowo przez ciągłość na inne węzły chłonne, a w bardziej zaawansowanych stadiach drogą naczyń krwionośnych.

Przy stosowaniu współczesnych strategii leczenia 80-90% chorych na HL zostaje trwale wyleczonych. Jednak u 10% chorych we wczesnych i u 25-30% chorych w zaawansowanych stadiach choroby dochodzi do nawrotu lub oporności.

Rekomendacje Euro NET (European Pediatric Hodgkin Lymphoma consortium) z 2020 roku oraz NCCN (National Comprehensive Cancer Network) z 2021 roku podkreślają, że w leczeniu dzieci z nawrotowym/opornym na leczenie cHL należy przyjąć bardziej zindywidualizowane podejście, niż w leczeniu osób dorosłych.



Również wytyczne kliniczne wskazują, iż u pacjentów opornych na leczenie schematami zawierającymi brentuksymab wedotin zalecana do rozważenia jest immunoterapia niwolumabem lub pembrolizumabem.

Zgodnie z przytoczonymi badaniami, zarówno odpowiedź na leczenie, jak i skuteczność, oceniana w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji, wskazuje na celowość stosowania terapii niwolumabem w leczeniu opornego lub nawrotowego klasycznego chłoniaka Hodgkina w populacji pediatrycznej. Terapia jest względnie bezpieczna. Łatwość podania oraz względna tolerancja terapii pozwala na stosowanie leczenia w warunkach ambulatoryjnych.

Ekspert kliniczny – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, uznał proponowane zmiany w programie za uzasadnione klinicznie. W opinii eksperta „pojedyncze przypadki zastosowania nivolumabu w Polsce w tej grupie wiekowej (w tym z chłoniakiem Hodgkina) uzasadniają zastosowanie nivolumabu w III linii terapii pacjentów w wieku 12-18 lat z nawrotowym chłoniakiem Hodgkina. Proponowane dawkowanie u dzieci w wieku 12-18 lat to 3 mg/kg cc, co 2 tygodnie (maksymalnie 240 mg co 2 tygodnie).

Analizę wpływu na wydatki przeprowadzono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego, przyjmując tożsame wyniki z perspektywy wspólnej (płatnika i świadczeniobiorcy). Liczebność populacji docelowej oszacowano na 5 pacjentów rocznie, średnia liczba podań leku uwzględniona w obliczeniach to 11. Uwzględniono koszty diagnostyki, monitorowania oraz podania leku. W ramach obliczeń podstawowych, oszacowano kwotę wpływu na budżet, związaną z wprowadzoną zmianą na 570 364,00 zł (koszt niwolumabu na podstawie Obwieszczenia MZ), lub 376 633,40 zł (koszt niwolumabu na podstawie danych NFZ).

Podczas interpretacji powyższych wyników należy mieć na uwadze, że przedstawione oszacowania obarczone są niepewnością, związaną z jakością danych oraz przyjętymi założeniami, m.in. brakiem precyzyjnych danych dotyczących liczby podań leku, co w znacznym stopniu ogranicza wiarygodność wnioskowania.

W przypadku gdyby pacjenci stosowali leczenie powyżej roku, należy spodziewać się ich kumulacji w kolejnych latach funkcjonowania programu. Dane z badania Kozlov 2019 sugerują medianę PFS na poziomie 24 miesięcy, zatem nie należy spodziewać się przekroczenia liczby 10 pacjentów leczonych rocznie w ramach programu.

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 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: OT.4221.51.2021 „Niwolumab stosowany w programie lekowym: B.100 »Leczenie odpornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C81)«”. Data ukończenia: 25 listopada 2021 r.