



BP.401.5.2022.MKZ

**Protokół nr 5/2022**  
**z posiedzenia Rady Przejrzystości**  
**w dniu 31 stycznia 2022 roku**  
**w formie wideokonferencji**

Rafał Niżankowski otworzył posiedzenie o godzinie 10:07

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

1. Maciej Karaszewski
2. Dorota Kilańska
3. Tomasz Młynarski
4. Michał Myśliwiec
5. Rafał Niżankowski
6. Tomasz Pasierski
7. Rafał Suwiński
8. Janusz Szyndler
9. Monika Urbaniak

Członkowie Rady nie obecni na posiedzeniu:

1. Barbara Jaworska-Łuczak

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Venclxyto (venetoclaxum) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną (ICD-10 C92.0)”.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Bavencio (avelumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”.
4. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 c 22.0)”.
5. Przygotowanie opinii w sprawie substancji czynnej kabozantynib stosowanej w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych po uprzednim nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych lub immunoterapią w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym lub jego nietolerancją pod warunkiem ustąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych stosowanej wcześniej terapii.
6. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności wprowadzenia zmiany w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.98. „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”, dotyczącej zastosowania substancji czynnej romiplostym w zakresie wskazania: rozpoznanie przetrwałej rozumianej jako trwającej powyżej 6 miesięcy, pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP).



7. opinii w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną clofarabinum we wskazaniach: histiocytoza z komórek Langerhansa niesklasyfikowana gdzie indziej – w trzeciej linii leczenia (ICD-10: D76.0); ostra białaczka szpikowa - u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których zdiagnozowano pierwotnie oporną ostrą białaczkę szpikową lub jej pierwszą wznowę oporną na leczenie II linii oraz u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których stwierdzono drugą wznowę ostrej białaczki szpikowej (ICD-10: C92.0)..
8. Zakończenie posiedzenia.

**Ad 1.** Żaden z członków Rady nie zadeklarował konfliktu interesów.

Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) zatwierdziła zaproponowany porządek obrad.

**Ad 2.** Analityk Agencji zaprezentował informacje dot. oceny leku Venclyxto (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia chorych na ostrą białaczkę szpikową, a propozycję stanowiska Rady przedstawił Tomasz Pasierski.

Rada wysłuchała dopuszczonych do udziału w posiedzeniu przedstawiciela pacjentów i eksperta, którzy odpowiadali również na pytania Rady.

W dyskusji i formułowaniu finalnej wersji stanowiska Rady udział wzięli: Tomasz Pasierski i Rafał Niżankowski.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko. Po zakończeniu pkt 3., za propozycją Prowadzącego, Rada podjęła uchwałę o konieczności reasumpcji głosowania nad treścią przedmiotowego stanowiska.

**Ad 3.** Analityk Agencji zaprezentował informacje dot. oceny leku Bavencio (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenie raka urotelialnego.

Rada wysłuchała dopuszczonego do udziału w posiedzeniu eksperta, który odpowiadał również na pytania Rady.

Propozycję stanowiska Rady przedstawił Maciej Karaszewski.

W dyskusji i formułowaniu końcowej wersji stanowiska udział wzięli: Janusz Szyndler, Rafał Niżankowski, Maciej Karaszewski oraz Michał Myśliwiec.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

**c.d. Ad 2.** Prowadzący zarządził reasumpcję głosowania, w związku z koniecznością modyfikacji treści stanowiska Rady.

W dyskusji udział wzięli: Rafał Niżankowski, Tomasz Pasierski, Maciej Karaszewski i Janusz Szyndler.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

**Ad 4.** Analityk Agencji podsumował informacje z raportu w sprawie zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.5 dot. leczenia chorych na raka wątrobowokomórkowego , a propozycję opinii Rady przedstawił Rafał Suwiński.

W dyskusji i formułowaniu finalnej opinii Rady głos zabrali: Rafał Niżankowski, Rafał Suwiński oraz Michał Myśliwiec.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (9 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu).

**Ad 5.** Z uwagi na nieprzygotowanie przez wyznaczonego członka Rady propozycji opinii Rady oraz jego nieobecność, Prowadzący podjął decyzję o omówieniu przedmiotowego tematu na kolejnym posiedzeniu.

**Ad 6.** Analityk Agencji podsumował informacje z raportu w sprawie zasadności wprowadzenia zmiany w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.98. dot. leczenia pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną, w zakresie zastosowania substancji czynnej romiplostym, a propozycję opinii Rady przedstawił Janusz Szyndler.

W dyskusji i formułowaniu finalnej wersji opinii udział wzięli: Janusz Szyndler, Rafał Niżankowski oraz Maciej Karaszewski.

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

**Ad 7.** Propozycję stanowiska Rady w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną clofarabinum we wskazaniach: histiocytoza z komórek Langerhansa niesklasyfikowana gdzie indziej i ostra białaczka szpikowa, przedstawiła Monika Urbaniak.

W dyskusji i formułowaniu końcowej wersji opinii Rady głos zabrali: Monika Urbaniak, Rafał Niżankowski, Janusz Szyndler, Michał Myśliwiec,

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

**Ad 8.** Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 12:38.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 12/2022 z dnia 31 stycznia 2022 roku  
w sprawie oceny leku Bavencio (awelumab) w ramach programu  
lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem  
(ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Bavencio (awelumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 04054839462153, w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.*

*Rada Przejrzystości uważa, że koszt leku powinien być obniżony do co najmniej takiego poziomu, aby prawdopodobieństwo efektywności kosztowej w analizie probabilistycznej zbliżyło się do [redacted]*

*Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.*

### Uzasadnienie

#### Problem decyzyjny

*Rak przejściowonabłonkowy (urotelialny) jest nowotworem rozwijającym się najczęściej w dolnych drogach moczowych (pęcherzu moczowym lub cewce moczowej) lub górnych drogach moczowych (miedniczce nerkowej lub moczowodzie). Rak pęcherza moczowego występuje powszechnie u osób starszych (szczyt zachorowalności przypada między 65 a 69 r.ż.). Roczna zachorowalność plasuje się na poziomie ok. 4 tys. nowych przypadków. W 2014 roku w Polsce na raka pęcherza moczowego zachorowało 6 700 osób (5 100 mężczyzn i 1 600 kobiet). Odsetek 5-letnich przeżyć wynosi <50%. Rak powierzchniowy po wstępnym leczeniu nawraca u 50-80% chorych, a następnie ulega progresji do raka inwazyjnego w 10-25% przypadków.*

*Leczenie polega przede wszystkim na resekcji przezcewkowej guza. W przypadku chorych z guzem w stadium T2, T3 lub T4a, leczenie polega na radykalnej cystektomii (wycięciu pęcherza moczowego). U chorych z rozsiałym RPM wydłużenie przeżycia uzyskuje się stosując radioterapię lub chemioterapię, np. schematy oparte na pochodnych platyny MVAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna i cisplatyna) lub GC (gemcytabina i cisplatyna).*



Produkt leczniczy *Bavencio* jest zarejestrowany m.in. do stosowania w monoterapii jako leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (ang. *urothelial carcinoma, UC*), którzy są bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. W 2019 roku Rada Przejrzystości i Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wydali pozytywne rekomendacje dla awelumabu we wskazaniu rak z komórek Merkla. Obecnie brak jest refundowanych, aktywnych opcji terapeutycznych, stosowanych w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego.

#### Dowody naukowe

Odnaleziono jedno badanie z randomizacją i bez zaślepienia, *JAVELIN Bladder 100*, w którym oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo terapii podtrzymującej awelumabem (AWE) w skojarzeniu z najlepszą opieką medyczną (BSC) w odniesieniu do BSC w populacji dorosłych pacjentów bez progresji po zastosowaniu chemioterapii pierwszej linii, u których rozpoznano histologicznie potwierdzony, nieoperacyjny, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak z komórek przejściowych nabłonka dróg moczowych. Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu *JAVELIN Bladder 100* było przeżycie całkowite (OS) definiowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Wyniki wskazują na istotnie statystycznie dłuższe przeżycie całkowite w grupie stosującej awelumab w połączeniu z BSC względem grupy stosującej wyłącznie BSC w populacji ITT (HR=0,69, 95% CI: 0,56; 0,86; p=0,001), populacji z dodatnim statusem PD-L1 (HR=0,56; 95% CI: 0,40; 0,79; p<0,001)

Ogółem mediana OS w ramieniu AWE wyniosła 21,4 mies., natomiast w ramieniu BSC 14,3 mies. Nie wykazano różnicy OS w populacji z ujemnym statusem PD-L1, aczkolwiek mediana czasu przeżycia całkowitego była dłuższa w grupie AWE+BSC niż w grupie BSC.

Wykazano istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji w grupie stosującej AWE+BSC względem grupy BSC w każdej z ocenianych subpopulacji.

Obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) w grupie AWE+BSC zaobserwowano u 9,7% pacjentów, natomiast w grupie BSC u 1,4% pacjentów, a wykazana różnica była istotna statycznie na korzyść AWE+BSC. W grupie AWE+BSC odnotowano również istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo wystąpienia całkowitej odpowiedzi, częściowej odpowiedzi oraz niecałkowitej odpowiedzi lub choroby bez progresji. Wyniki wskazują także na niższe prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby w grupie stosującej AWE+BSC względem BSC.

Ogółem w grupie AWE+BSC poszczególne AEs występowały istotnie statystycznie częściej w porównaniu do grupy BSC, jedynym zdarzeniem niepożądanym o mniejszej częstości w grupie awelumabu był krwimocz, aczkolwiek wynik nie był istotny statystycznie. Największe ryzyko w grupie otrzymującej AWE+BSC w porównaniu do grupy BSC zostało odnotowane w przypadku następujących zdarzeń niepożądanych: niedoczynność tarczycy, wysypka oraz świąd.

Nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku pogorszenia jakości życia.

#### Wytyczne kliniczne

NCCN 2021 (USA), ESMO 2021 (Europa), SITC 2021 (Ameryka Płn.), EAU 2021 (Europa) wskazują awelumab jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z zaawansowaną lub przerzutową chorobą po chemioterapii w schemacie zawierającą pochodne platyny.

#### Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (SMC 2021, HAS 2021, G-BA 2021, PBAC 2021), 2 pozytywne, pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej (CADTH 2021, ZN 2021) i 1 rekomendację negatywną warunkowo ze względu na zbyt wysokie koszty (NCPE 2021).

#### Problem ekonomiczny

Stosowanie produktu leczniczego Bavencio w miejsce wybranego komparatora z perspektywy płatnika publicznego jest [redacted] – ICUR w wariancie bez RSS i z RSS wynosi kolejno [redacted] zł/QALY i [redacted] zł/QALY. Wartości te [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji (obecnie: 166 758 zł/QALY). Przeprowadzone analizy wykazały, że w wariancie z RSS ICUR przekracza wartość progu w 14 z 35 scenariuszy. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej AWE, przy założeniu gotowości do zapłaty na poziomie wartości progu opłacalności, wyniosło [redacted] w wariancie bez RSS oraz [redacted] w wariancie z RSS.

Wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Bavencio (awelumab), spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego o [redacted] odpowiednio w I., II. i III. roku refundacji w wariancie bez RSS oraz [redacted] [redacted] w wariancie z RSS.

#### Główne argumenty decyzji

1. Niezaspokojona potrzeba medyczna.
2. Wyniki badań wskazują na wyższą skuteczność kliniczną awelumabu od BSC.
3. Wyniki analizy ekonomicznej w wariancie z RSS wskazują na [redacted] prawdopodobieństwo efektywności kosztowej.

4. *Wysokie obciążenie budżetu płatnika.*
5. *Agencje refundacyjne krajów bogatszych od Polski zwróciły uwagę na zbyt wysoką cenę awelumabu.*

**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.4231.58.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Bavencio (awelumab) w ramach programu lekowego: »Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)«”. Data ukończenia: 20 stycznia 2022 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 Merck Sp. z o. o.

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





## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 11/2022 z dnia 31 stycznia 2022 roku  
w sprawie oceny leku Venclxyto (wenetoklaks) w ramach programu  
lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową  
wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytadyną (ICD-10 C92.0)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:*

- Venclxyto (wenetoklaks), 10 mg, 14 tabl. powl., EAN 08054083013688,
- Venclxyto (wenetoklaks), 50 mg, 7 tabl. powl., EAN 08054083013718,
- Venclxyto (wenetoklaks), 100 mg, 7 tabl. powl., EAN 08054083013695,
- Venclxyto (wenetoklaks), 100 mg, 14 tabl. powl., EAN 08054083013701,
- Venclxyto (wenetoklaks), 100 mg, 112 tabl. powl., EAN 08054083013916,

*w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytadyną (ICD-10 C92.0)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.*

*Rada Przejrzystości uważa, że*

*Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.*

### **Uzasadnienie**

#### Problem decyzyjny

*W leczeniu białaczek dokonał się w ostatnich 50 latach ogromny postęp. Standardem leczenia ostrej białaczki szpikowej jest intensywna chemioterapia z dołączeniem leków hipometylujących połączona, o ile to możliwe, z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych. Jednakże leczenie ostrej białaczki szpikowej u chorych, którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii nadal stanowi niezaspokojoną potrzebę medyczną. Wenetoklaks jest silnie działającym, selektywnym inhibitorem białka antyapoptotycznego BCL-2, który powoduje śmierć komórki białaczkowej.*

#### Dowody naukowe

*Badanie III fazy z podwójnie ślełą próbą (VIALE-A), które wykazało, że skojarzenie wenetoklaksu z azacytadyną wykazało istotną przewagę skuteczności w porównaniu z samą azacytadyną, z obserwowaną poprawą przeżycia*



całkowitego o 5,1 miesiąca. Profil bezpieczeństwa wenetoklaksu był zadawalający.

#### Problem ekonomiczny

Oszacowany ICUR wnioskowanej technologii w porównaniu do terapii samą azacytydą z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) [REDACTED]

[REDACTED] Dla porównania z terapią niskimi dawkami cytarabiny ICUR oszacowany z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wyniósł [REDACTED]

[REDACTED] Obydwie wartości znajdują się [REDACTED] ustawowego progu opłacalności, który wynosi obecnie 166 758 zł.

Analiza wnioskodawcy wskazuje na [REDACTED]

[REDACTED]

Przeprowadzona przez analityków Agencji, w oparciu o dane NFZ i krajową praktykę kliniczną (polegającą na uwzględnieniu niskich dawek cytarabiny jako komparatora), analiza wpływu na budżet wykazała [REDACTED] spodziewanych wydatków płatnika niż oszacował to wnioskodawca. Nie ma to jednak wpływu na stanowisko Rady.

#### Główne argumenty decyzji

- Wyniki wartościowego badania naukowego, wskazującego na wydłużenie przeżycia w porównaniu z aktualną praktyką medyczną,
- [REDACTED]
- rekomendacje towarzystw naukowych,
- refundacja w prawie wszystkich krajach europejskich.

#### **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.4231.55.2021 „Venclyxto (wenetoklaks) w skojarzeniu z azacytydą w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD 10 C92.0)”. Data ukończenia: 18.01.2022 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

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

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 13/2022 z dnia 31 stycznia 2022 roku

w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)”

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne wprowadzenie proponowanych zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.5 „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C22.0)”.*

#### Uzasadnienie

*Do najbardziej istotnych proponowanych zmian w dotychczasowym opisie programu należy rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla sorafenibu (stosowanego w I linii) o pacjentów z przerzutowym rakiem wątrobowokomórkowym oraz rozszerzenie wskazania dla kabozantynibu (stosowanego w II linii) o możliwość jego stosowania po terapiach innych niż sorafenib (wskazanie off-label).*

*Rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla sorafenibu (stosowanego w I linii) o pacjentów z przerzutowym rakiem wątrobowokomórkowym znajduje uzasadnienie w wynikach badania SHARP (Llovet 2008), które wykazały, że sorafenib w porównaniu z placebo istotnie wydłuża czas do progresji choroby w podgrupie pacjentów z HCC z rozsiewem poza wątrobę. Nie wykazano zysku w zakresie przeżyć całkowitych. W oparciu o dostępne dane kliniczne dziewięć z 10 wytycznych (poza japońskim JSH 2021) wskazuje na zasadność stosowania sorafenibu w I linii leczenia zaawansowanego, nieresekcyjnego raka wątrobowokomórkowego u pacjentów z czynnością wątroby stopnia A i stanem sprawności wg ECOG 0-1, bez względu na istnienie przerzutów.*

*Kabozantynib jest obecnie finansowany w programie lekowym B6 w II linii leczenia raka wątrobowokomórkowego u chorych, u których wcześniej stosowano sorafenib. Możliwość jego stosowania po terapiach innych niż sorafenib (w tym zwłaszcza schemat bewacyzumab z atezolizumabem) stanowi wskazanie off-label. Dowody naukowe dotyczące wartości klinicznej kabozantynibu po wcześniejszym leczeniu z udziałem bewacyzumabu w skojarzeniu z atezolizumabem są nieliczne (schemat bewacyzumab z atezolizumabem nie jest, jak dotąd, finansowany w Polsce we wskazaniu HCC).*



*Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kabozantynibu wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC), z czynnością wątroby na poziomie A według klasyfikacji Childa-Pugha oraz po progresji po poprzednim leczeniu terapią systemową oceniano w jednoramiennym badaniu klinicznym Kudo 2021. Mediana czasu do progresji w grupie pacjentów przyjmujących wcześniej sorafenib wyniosła 7,4 miesiąca, 3,6 miesiąca w populacji pacjentów sorafenib naive i 5,6 miesiąca w całej badanej populacji. Obserwacje retrospektywne wskazują, że chorzy po progresji na leczeniu z udziałem bewacyzumabu i atezolizumabu mogą odnieść korzyść z leków należących do grupy inhibitorów wielokinazowych (w tym kabozantynibu). Ekspert krajowy uważa, że niezależnie od braku dowodów, pochodzących z prospektywnych badań klinicznych, na temat skuteczności kabozantynibu, w omawianej sytuacji uzasadnione jest udostępnienie możliwości stosowania tego leku po wcześniejszym leczeniu bewacyzumabem.*

*Większość wytycznych klinicznych zaleca stosowanie kabozantynibu w II linii leczenia: AHS 2021, ASCO 2020 – po sorafenibie lub lenwatynibie (po lenwatynibie off-label); EASL 2021, ESMO 2021 – off-label po atezolizumabie i bewacyzumabie; GESA 2020, NCCN 2021 – po sorafenibie.*

*Rada nie zgłasza uwag odnośnie do innych proponowanych zmian w zapisach programu, które dotyczą głównie kryteriów włączenia do leczenia i badań diagnostycznych, wymaganych przy włączeniu do leczenia w programie B.5. Zmiany te zostały pozytywnie zaopiniowane przez ekspertów krajowych.*

#### Uwagi Rady

*Rada zajmuje stanowisko pozytywne w stosunku do zaproponowanych zmian, tym niemniej zwraca uwagę, że mają one kosmetyczny charakter i nie wpłyną na jakość leczenia chorych.*

*Zdaniem Rady, niezaspokojoną potrzebę kliniczną stanowi brak refundacji schematu atezolizumab z bewacyzumabem, który w istotny sposób poprawi przeżycie.*

#### **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 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.4221.2.2022 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.5 »Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)« oraz Kabozantynib we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu raka

wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych po uprzednim nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych lub immunoterapią w skojarzeniu z leczeniem antyangiogennym lub jego nietolerancją pod warunkiem ustąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych stosowanej wcześniej terapii w ramach programu lekowego: B.5 »Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)«”. Data ukończenia: 27 stycznia 2022 r.



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 14/2022 z dnia 31 stycznia 2022 roku

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

*Rada Przejrzystości uważa za zasadną refundację leków zawierających substancję czynną romiplostym we wskazaniu pozarejestacyjnym: rozpoznanie przetrwałej rozumianej jako trwającej powyżej 6 miesięcy, pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ITP), w ramach proponowanego programu lekowego: B.98 „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”.*

#### Uzasadnienie

*Romiplostym jest białkiem fuzyjnym aktywującym za pomocą receptora trombopoetyny wewnętrzkomórkowe szlaki transkrypcji, zwiększając w ten sposób wytwarzanie płytek krwi. Zarejestrowane wskazanie obejmuje terapię małopłytkowości o podłożu immunologicznym w populacji dorosłych i dzieci powyżej 1 roku życia.*

*Przedmiotem wniosku jest ocena zasadności zmian w programie B.98 „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”. Zakres proponowanych zmian dotyczy wprowadzenia możliwości leczenia przetrwałej postaci pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, tj. po 6 miesiącach trwania choroby.*

*W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jeden przegląd systematyczny (Grainger2021), przedstawiający wyniki dotyczące omawianej populacji. Autorzy przeglądu podkreślają, że pomimo braku badań randomizowanych, dotyczących leczenia przetrwałej postaci ITP, stosowanie romiplostymu we wnioskowanym wskazaniu jest podobnie skuteczne jak w przypadku przewlekłej postaci ITP.*

*Zgodnie z wytycznymi klinicznymi (ICR19 2019, ASH z 2019, DGHO/ÖGHO/SGH/GPOH/DGTI 2018) TPO-RA stanowią rekomendowaną opcję terapeutyczną u pacjentów pediatrycznych z przetrwałą/przewlekłą ITP, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze standardowe leczenie*



*farmakologiczne. Pozostałe opcje leczenia obejmują rytuksymab, splenektomię oraz leki immunosupresyjne.*

*Według opinii ekspertów klinicznych, w chwili obecnej romiplostymem leczonych jest ok. 10 pacjentów w ramach programu B.98. Zdaniem ekspertów, zmiana spowoduje przejściowy wzrost liczby pacjentów, jednakże docelowo całkowita liczba pacjentów leczonych romiplostymem po wprowadzeniu omawianej zmiany nie zmieni się.*

*Wprowadzenie zmian w zapisie programu będzie się wiązało z niewielkim wzrostem obciążeń dla płatnika.*

#### **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.4221.53.2021 „Rromiplostym stosowany w programie lekowym B.98 »Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)«”. Data ukończenia: 26.01.2022 r.





## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 15/2022 z dnia 31 stycznia 2022 roku

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

*Rada Przejrzystości uważa za zasadną kontynuację refundacji leków zawierających substancję czynną clofarabinum we wskazaniach pozarejestacyjnych:*

- *histiocytoza z komórek Langerhansa niesklasyfikowana gdzie indziej – w trzeciej linii leczenia (ICD-10: D76.0);*
- *ostra białaczka szpikowa - u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których zdiagnozowano pierwotnie oporną ostrą białaczkę szpikową lub jej pierwszą wznowę oporną na leczenie II linii oraz u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których stwierdzono drugą wznowę ostrej białaczki szpikowej (ICD-10: C92.0).*

#### Uzasadnienie

*W dniu 5 marca 2019 roku Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię (nr 59/2019) co do kontynuacji refundacji leków substancji czynnej clofarabinum we wskazaniach pozarejestacyjnych: profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka z zespołami przebiegającymi z niedoborami odporności.*

*Od czasu wydania poprzedniej opinii Rady Przejrzystości nie odnaleziono badań dotyczących dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których zdiagnozowano pierwotnie oporną ostrą białaczkę szpikową lub jej pierwszą wznowę oporną na leczenie II linii oraz dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których stwierdzono drugą wznowę ostrej białaczki szpikowej. Zidentyfikowano aktualizację wytycznych NCCN (z 2021 r.) z zakresu leczenia histiocytozy z komórek Langerhansa, określającą, że klofarabina może być zastosowana jako jedna z terapii w leczeniu postaci wieloukładowej lub w przypadku postaci płucnej histiocytozy z komórek Langerhansa, niezależnie od mutacji genów.*



*Zidentyfikowano jedno badanie niskiej jakości (Irie 2021), dotyczące skutecznego leczenia ratunkowego klofarabiną u 2 pacjentów z histiocytozą z komórek Langerhansa (LCH), z czego 1 miał podawaną klofarabinę w III linii leczenia.*

*Podsumowując, brak jest doniesień naukowych, wskazujących na potrzebę rewizji poprzedniej opinii Rady odnośnie do stosowania klofarabiny we wnioskowanych wskazaniach pozarejestacyjnych.*

#### **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 dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: OT.4221.4.2022 „Klofarabina we wskazaniach innych niż określone w ChPL”. Data ukończenia: 26 stycznia 2022 r.