



BP.401.53.2022.AG

**Protokół nr 51/2022
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 27 grudnia 2022 roku
w formie wideokonferencji**

Rafał Niżankowski otworzył posiedzenie o godzinie 10:03

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

1. Tomasz Hryniewiecki
2. Maciej Karaszewski
3. Dorota Kilańska
4. Marcin Kołakowski
5. Adam Maciejczyk
6. Tomasz Młynarski
7. Rafał Niżankowski
8. Mateusz Oczkowski
9. Janusz Szynkler
10. Monika Urbaniak

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie opinii w sprawie porównania szczepionek przeciw HPV.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Enhertu (trastuzumab deruxtecan) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi trastuzumabem derukstekanem (ICD-10 C50)”.
4. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym B.9. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Trixeo (aerosphere) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora $\beta 2$ lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora $\beta 2$ z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego.
6. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Sarclisa (Isatuximabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0)”.
7. Zakończenie posiedzenia.

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

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

Ad 2. Analityk Agencji streścił raport w sprawie porównania szczepionek przeciw HPV.

We wstępnej dyskusji głos zabrali: Janusz Szyndler, Rafał Niżankowski, Mateusz Oczkowski, Adam Maciejczyk, Tomasz Młynarski, Marcin Kołakowski i Maciej Karaszewski.

Projekt opinii Rady przedstawił Rafał Niżankowski.

W dalszej dyskusji głos zabrali Adam Maciejczyk i Rafał Niżankowski.

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

Następnie Prowadzący posiedzenie podjął decyzję o braku w powyższej opinii Rady informacji wskazanych do utajnienia z uwagi na zachowanie tajemnicy przedsiębiorcy.

Ad 3. Analityk Agencji podsumował raport w sprawie leku Enhertu (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia chorych na raka piersi trastuzumabem derukstekanem, a projekt stanowiska Rady przedstawił Maciej Karaszewski.

W dyskusji i formułowaniu finalnej wersji stanowiska głos zabrali: Mateusz Oczkowski, Rafał Niżankowski, Adam Maciejczyk, Janusz Szyndler i Maciej Karaszewski.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie.

Ad 4. Analityk Agencji omówił najważniejsze informacje z raportu w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym B.9. dot. leczenia chorych na raka piersi.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Adam Maciejczyk.

W dyskusji głos zabrali: Rafał Niżankowski, Adam Maciejczyk, Janusz Szyndler, Maciej Karaszewski.

Podczas dyskusji Prowadzący posiedzenie podjął decyzję o konieczności wprowadzenia zmian w poprzednim stanowisku Rady dot. leku Enhertu wobec czego zarządził reasumpcję głosowania.

c.d. Ad 3.

W dyskusji i formułowaniu modyfikacji w stanowisku Rady uczestniczyli: Mateusz Oczkowski, Rafał Niżankowski, Janusz Szyndler i Maciej Karaszewski.

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

c.d. Ad 4.

W dalszej części dyskusji oraz formułowaniu finalnej wersji opinii Rady wzięli udział: Rafał Niżankowski, Adam Maciejczyk, Marcin Kołakowski i Maciej Karaszewski

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu)

Ad 5. Analityk Agencji przedstawił najważniejsze informacje z raportu dot. leku Trixeo (wniosek refundacyjny) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora β_2 lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora β_2 z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Marcin Kołakowski.

W dyskusji głos zabrali: Rafał Niżankowski, Maciej Karaszewski, Mateusz Oczkowski, Tomasz Hryniewiecki i Marcin Kołakowski.

W związku z brakiem innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 6. Analityk Agencji streścił raport w sprawie leku leku Sarclisa (wniosek refundacyjny) w ramach programu lekowego dot. leczenia chorych na szpiczaka plazmocytomowego, a projekt stanowiska Rady przedstawił Janusz Szyndler.

Posiedzenie opuściła Dorota Kilańska.

W dyskusji głos zabrali: Mateusz Oczkowski, Rafał Niżankowski i Janusz Szyndler.

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

Ad 7. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 14:16



Opinia Rady Przejrzystości
nr 180/2022 z dnia 27 grudnia 2022 roku
w sprawie oceny skuteczności szczepionek przeciw wirusowi
brodawczaka ludzkiego (HPV) w zapobieganiu nowotworowi
szyjki macicy

Rada Przejrzystości uznaje, iż obie dostępne w Polsce szczepionki przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV) są skuteczne w zapobieganiu nowotworom szyjki macicy, a wobec braku wiarygodnych dowodów na wyższość kliniczną którejkolwiek w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych, o wyborze preparatu winna decydować cena i wynikająca z niej efektywność ekonomiczna.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Istnieje ponad 200 typów HPV, które mają skłonność do wywoływania zmian w różnych okolicach ciała. Podzielono je na:

- *zmiany skórne – występujące poza okolicą zewnętrznych narządów płciowych,*
- *zmiany zlokalizowane w okolicy zewnętrznych narządów płciowych i odbytu lub w obrębie innych błon śluzowych (jamy ustnej i gardła, krtani) (Leszczyszyn-Pynka 2018).*

Wśród nich zidentyfikowano ok. 40 typów wirusa odpowiadających za zakażenia narządów moczowo-płciowych kobiet i mężczyzn. Typy HPV można podzielić na:

- *typy wysokoonkogenne:*
 - *w populacji europejskiej szczególne znaczenie ma 8 typów (16, 18, 31, 33, 35, 45, 56 i 58), przy czym dwa pierwsze – 16 i 18 – odpowiadają za 73% przypadków raka szyjki macicy,*
 - *zakażenia tymi wirusami mogą prowadzić również do innych nowotworów, w tym odbytu, prącia, sromu, pochwy, a także jamy ustnej, gardła, krtani i zatok przynosowych;*
- *typy niskoonkogenne – w szczególności typy 6 i 11, które odpowiedzialne są za powstawanie brodawek narządów moczowo-płciowych) (Leszczyszyn-Pynka 2018).*

Aktualnie dostępne są dwie szczepionki przeciw HPV - dwuwalentna Cervarix i dziewięciowalentna Gardasil9, która zastąpiła czterowalentną Gardasil. Genotypy 16 i 18 odpowiedzialne są za zwiększone ryzyko raka szyjki macicy (SICPCV 2020, ECDC 2020, AGDoH 2018). Obie dostępne szczepionki - Cervarix i Gardasil9 generują przeciwciała zwalczające wirusy o takim genotypie. Gardasil9 posiada ponadto antygeny typów (6, 11, 31, 33, 45, 52, 58).

Rada Przejrzystości zajmowała dwukrotnie stanowisko odnośnie tych szczepionek. 17go maja 2021 uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cervarix, w profilaktyce zmian przednowotworowych narządów płciowych i odbytu (szyjki macicy, sromu, pochwy i odbytu) oraz raka szyjki macicy i raka odbytu związanych przyczynowo z określonymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) u osób po 9 roku życia. Rada uznała, iż dostępne szczepionki przeciw onkogennym typom wirusa brodawczaka ludzkiego powinny być objęte wspólną grupą limitową. W ocenie klinicznej wzięto pod uwagę randomizowane badania kliniczne szczepionki Cervarix względem placebo/brakiem szczepienia. Metaanaliza wykazała w grupie Cervarix znamienne niższe ryzyko śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy małego stopnia (CIN1+), średniego stopnia (CIN2+) i dużego stopnia (CIN3+). W uzasadnieniu Rada podniosła, iż wytyczne międzynarodowe i krajowe zalecają szczepienie przeciw HPV dzieci / młodzieży przed rozpoczęciem życia seksualnego, uznając to za element profilaktyki pierwotnej infekcji onkogennymi szczepami wirusa. Zgodnie z rekomendacjami większości światowych wytycznych wszystkie preparaty przeciwko HPV przeznaczone do szczepienia dzieci/młodzieży przed inicjacją seksualną, należy traktować równocennie. Poziom wyszczepienia przeciw HPV w Polsce jest bardzo niski, kilkakrotnie odbiega od zalecanych przez Narodową Strategię Onkologiczną minimalnych 60%.

W stanowisku z dnia 22 listopada 2021 Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją szczepionki Gardasil (przeciw typom 6, 11, 16, 18 wirusa) stosowanej w wieku od 9 lat w celu profilaktyki zmian przednowotworowych narządów płciowych (szyjki macicy, sromu i pochwy), zmian przednowotworowych odbytu, raka szyjki macicy oraz raka odbytu, związanych przyczynowo z zakażeniem pewnymi onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV). W uzasadnieniu wskazano, iż wytyczne praktyki klinicznej uznają szczepienia przeciwko HPV jako ważny element profilaktyki przed m.in. rakiem szyjki macicy. Odnalezione zalecenia rekomendują wykonywanie szczepień jak najwcześniej, z uwagi na optymalną odpowiedź immunologiczną, zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn oraz wprowadzenie refundacji połączonej z propagowaniem szczepień w POZ. W przypadku niedostatecznego wzrostu w kolejnym kroku należy wprowadzić szczepienia przeciw HPV jako obowiązkowe.

16 listopada 2022 r. Minister Zdrowia zlecił Prezesowi AOTMiT przygotowanie rekomendacji podsumowującej ocenę szczepionek przeciw HPV z uwzględnieniem efektywności ekonomicznej zarejestrowanych i dostępnych szczepionek w aspekcie aktualnych badań nad ich skutecznością, zwłaszcza w zapobieganiu nowotworowi szyjki macicy, która posłuży do zabezpieczenia realizacji szczepień w ramach Programu Szczepień Obowiązkowych – zalecanych, finansowanych ze środków budżetu państwa. Zgodnie ze zleceniem Ministra szczepienia przeciw HPV mają być w pełni finansowane z budżetu państwa.

Pomimo bardzo zbliżonej wartości klinicznej dotychczasowa cena preparatu Cervarix dla świadczeniodawcy (NFZ) wynosiła 276,36 złotych, natomiast Gardasil9 480,63 zł.

Dowody naukowe

Nie odnaleziono RCT porównującej bezpośrednio szczepionkę 2-walentną (Cervarix) ze szczepionką 9-walentną (Gardasil 9).

Tezy o przewadze szczepionki wielowalentnej nad dwuwalentną sprowadzają się do argumentów patofizjologicznych oraz porównywania w badaniach obserwacyjnych surogatowych punktów końcowych, jak np. immunogenność. Surogatów nie mających wiarygodnych korelacji z istotnymi punktami końcowymi jak redukcja zapadalności na raka szyjki macicy.

European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC 2020 - wskazuje, iż dane dotyczące immunogenności sugerują: równoważność skuteczności 4-walentnych i 2-walentnych szczepionek w przypadku mężczyzn, jak i kobiet.

Wg National Center for Immunization Research & Surveillance – NCISR 2018 - dopuszczalne jest stosowanie wszystkich trzech dopuszczonych do obrotu preparatów (Cervarix, Gardasil, Gardasil 9).

Wytyczne różnych organizacji koncentrują się raczej na populacji docelowej niż na stosowanej szczepionce. Część rekomenduje szczepienia ochronne w populacji zarówno dziewczynek, jak i chłopców między 11 a 12 r.ż., przy czym szczepienia można realizować już od 9 r.ż. (NCI 2021, CDC 2021, SICPCV 2020, ACS 2020, ACOG 2020, ACIP 2019, HCN 2019, NCISR 2018). W przypadku innych rekomendacji, często wskazywaną one na grupą wiekową między 12 a 13 r.ż. (JCVI 2022, ZSSO 2020, RANZCOG 2019, NCISR 2018, AGDoH 2018, PBAC 2017, PBAC 2015). W niektórych zaleceniach, występują kombinacje omawianych grup wiekowych, głównie polegające na podnoszeniu górnej granicy wieku do 14 lub 15 r.ż. (CDC 2021, ECDC 2020, CISR 2018, AGDoH 2018, ACS NACI 2017, ASCO 2017). W zaleceniach wskazano także, że bezwzględną górną granicą wieku, do której możliwe jest doszczepienie niezaszczepionych, bądź zaszczepionych nieprawidłowo w młodszym wieku, stanowi 26 lat (NCI 2021, CDC 2021, ECDC

2020, HAS 2020, ACS 2020, ACOG 2020, ACIP 2019, HCN 2019, NACI 2017, ASCO 2017, PBAC 2017, PHARMAC 2016, PBAC 2015, PTAC 2012).

Problem ekonomiczny

Zasadne jest objęcie powszechnymi szczepieniami przeciw HPV dziewcząt i chłopców w wieku 12-13 lat, od 2023 r., przy czym te roczniki odpowiadają populacji młodzieży urodzonej w roku 2010 i 2011. Szczepienia powinny być wykonywane do ukończenia 14 roku życia. Na podstawie struktury ludności według wieku populacja młodzieży urodzonej w roku 2010 wynosi 413 190, natomiast populacja młodzieży urodzonej w roku 2011 wynosi 396 020 osób. W 2024 roku populacja docelowa szczepień obejmie młodzież urodzoną w 2012 roku tj. 388 780 osób

Główne argumenty decyzji

Brak klinicznej próby z randomizacją bezpośrednio porównującej skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki 2-walentnej (Cervarix) ze szczepionką 9-walentną (Gardasil 9), w zakresie istotnych punktów końcowych.

Duża różnica ceny dostępnych szczepionek przeciw HPV.

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 nr: OT.4220.36.2022 „Ocena skuteczności szczepionek przeciw wirusowi brodawczak a ludzkiego (HPV) w zapobieganiu nowotworowi szyjki macicy”, data ukończenia: 22.12.2022 r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 132/2022 z dnia 27 grudnia 2022 roku
w sprawie oceny leku Enhertu (trastuzumab deruxtecan) w ramach
programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Enhertu (trastuzumab deruxtecan), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiolka, kod GTIN: 04260161043629, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem zastosowania mechanizmu RSS obniżającego koszty wnioskowanej terapii do poziomu co najmniej zapewniającego efektywność kosztową w stosunku do wszystkich refundowanych aktualnie terapii w programie lekowym B.9 stosowanych w przerzutowym, HER-2 dodatnim, raku piersi.

Rada zgłasza uwagę do projektu programu lekowego:

- 1. jeżeli cena Enhertu zostanie odpowiednio obniżona i lek będzie refundowany to program lekowy B.9 musi ulec adekwatnej zmianie.*

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Nowotwór złośliwy piersi (ICD-10: C50) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Rokowanie zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. 85% nawrotów występuje w ciągu pierwszych 5 lat po leczeniu. Odsetki 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania: I – 95%, II – 50%, III – 25%, IV – <5%. Średni odsetek 5-letnich przeżyć w Polsce wynosi 74%. Nadmierna ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu HER2 (nazywane cechą HER2+) historycznie stanowiły niekorzystny czynnik rokowniczy i są wskazaniem do zastosowania terapii anty-HER2. Po wprowadzeniu leczenia anty-HER2 rokowanie jest co najmniej porównywalne z rakami HER2-. Aktualnie w ramach programu lekowego: B.9 „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50), dla pacjentów HER2 dodatnich z przerzutowym rakiem piersi refundowane są: pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem, trastuzumab, trastuzumab emtanzyna oraz lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną.

Wnioskowana technologia miałyby poszerzyć spektrum możliwości terapeutycznych w II lub III lub IV linii leczenia anty-HER2 i mogłyby mieć zastosowanie u ok. 600-700 pacjentów rocznie (we wszystkich liniach leczenia łącznie).

Dowody naukowe

Badanie DESTINY-Breast03: wieloośrodkowe, międzynarodowe, niezaślepienie, randomizowane porównujące trastuzumab derukstekan z trastuzumabem emtanzyną w II linii leczenia raka piersi HER2 +.

Wyniki

Stosowanie trastuzumab derukstekan wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do progresji choroby w porównaniu z grupą stosującą trastuzumab emtanzyna. Mediana czasu do progresji choroby nie została osiągnięta w grupie badanej, a w grupie kontrolnej wyniosła 6,8 miesiąca (ocena niezależnej komisji), zaś związaną z tym redukcję ryzyka progresji i zgonu oszacowano na poziomie 72% (HR=0,28; 95%CI:0,22; 0,37).

Po 12 miesiącach leczenia odsetek chorych pozostających przy życiu wynosił 94,1% w grupie trastuzumabu derukstekan oraz 85,9% w grupie trastuzumabu emtanzyna. Ze względu na niedojrzałość danych, mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup. Oszacowana redukcja ryzyka zgonu wyniosła 45% (HR=0,55; 95%CI: 0,36; 0,86, p=0,007).

Wykazano istotnie większą (ok. 7,5 krotnie) szansę uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (wg oceny niezależnej komisji) w grupie trastuzumabu derukstekan w porównaniu z grupą trastuzumabu emtanzyna (OR=7,54 (95%CI: 5,08; 11,20)). Obiektywną odpowiedź na leczenie raportowano odpowiednio u 79,7% chorych w grupie badanej oraz u 34,2% chorych w grupie kontrolnej. Znamienne statystyczne różnice na korzyść grupy trastuzumabu derukstekan raportowano także w odniesieniu do częstości występowania CR, PR a także PD. Natomiast stabilizację choroby obserwowano IS częściej w grupie trastuzumabu emtanzyna w porównaniu z trastuzumabem derukstekan (OR=0,27 (95%CI: 0,18; 0,41)). Szansa uzyskania kontroli choroby (wskaźnik DCR=CR+PR+SD) była istotnie statystycznie większa w grupie trastuzumabu derukstekan w porównaniu z trastuzumabu emtanzyna (OR=8,46 (95%CI: 4,10; 17,44)).

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupą leczoną trastuzumabem derukstekan a grupą trastuzumabu emtanzyna w zakresie wyników zmiany jakości życia względem wartości początkowych według kwestionariuszy QLQ-C30, EQ-5D-5L VAS i EQ-5D-5L. Istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej odnotowano w odniesieniu do ogólnej oceny

zmiany jakości życia wg kwestionariusza QLQ-BR45 (MD=-7,59 (95%CI: -11,99; -3,19)).

Porównanie pośrednie trastuzumabu derukstekan z lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną w zakresie trzech punktów końcowych: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i odpowiedź na leczenie (ORR) wykazało istotne statystycznie większe prawdopodobieństwo uzyskania dłuższego PFS i OS w przypadku pacjentów, u których zastosowano terapię trastuzumabem derukstekan (PFS: HR= 0,19 (95% CI: 0,09; 0,37), OS: 0,42 (95% CI: 0,22; 0,78)). Statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji wykazano również w zakresie wystąpienia ORR (OR= 13,22 (95% CI: 5,90; 29,61)).

W publikacji pełnotekstowej Hurvitz 2022 mediana okresu obserwacji wyniosła 28,4 mies. (IQR 22,1–32,9) w grupie trastuzumabu derukstekanu oraz 26,5 mies. (IQR 14,5–31,3) trastuzumabu emtanzyny. Mediana czasu do progresji choroby wyniosła 28,8 miesięcy w grupie badanej, a w grupie kontrolnej 6,8 miesiąca (ocena niezależnej komisji), zaś związaną z tym redukcję ryzyka progresji i zgonu oszacowano na poziomie 77% (HR=0,33; 95%CI:0,26; 0,43, $p<0,0001$). Wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu w przypadku pacjentów, u których zastosowano terapię trastuzumab derukstekan o ok. 36% w porównaniu do trastuzumabu emtanzyny (HR=0,64; 95%CI:0,47; 0,87, $p=0,0037$). Wskaźnik OS po 24-mies. wyniósł 77,4% w grupie trastuzumabu derukstekan i 69,9% w trastuzumabu emtanzyny. Mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem trastuzumabu derukstekan należały: nudności (72,8% pacjentów), zmęczenie (44,7%), wymioty (44,0%) oraz łysienie (36,2%). Częstość ich występowania była mniejsza w grupie trastuzumabu emtanzyny, odpowiednio 27,6%, 29,5% i 5,7%, 2,3%. Szansa ich wystąpienia była 1,5 raza wyższa w grupie trastuzumabu derukstekan w porównaniu z grupą trastuzumabu emtanzyny. Jako najczęstsze działania niepożądane stopnia 3. lub 4. związane z zastosowaniem trastuzumabu derukstekan wskazano neutropenię (u 19,1% pacjentów), anemię (7,0%), leukopenię (6,6%) i nudności (6,6%); zdarzenia te odnotowano u 3,1%, 24,9%. Wystąpienie powyższych zdarzeń notowano odpowiednio u 3,1%, 24,9%, 0,4% i 0,4% w grupie trastuzumabu emtanzyny. W zakresie powyższych zdarzeń wykazano różnice istotne statystycznie na niekorzyść grupy trastuzumabu derukstekan. Wykazano istotnie statystycznie wyższą szansę wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc lub zapalenia płuc u pacjentów stosujących trastuzumab derukstekan w porównaniu do grupy trastuzumabu emtanzyny (OR=6,01 (95%CI: 2,28; 15,87)). Przerwanie leczenia w ramach badania z powodu śródmiąższowej choroby płuc/zapalenia płuc raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie interwencji (21 chorych

(8,2%) w grupie trastuzumabu derukstekan vs 3 chorych (1,1%) w grupie trastuzumabu emtanzyny OR= 7,65 (95%CI: 2,25; 25,99)).

W rekomendacjach ESMO 2021 dotyczących raka piersi HER2-dodatniego trastuzumab derukstekan jest p referowaną drugą linią leczenia przy progresji po taksanie i trastuzumabie, a przy braku jego dostępności opcję alternatywną stanowi trastuzumab emtanzyny. U wybranych pacjentów z przerzutami do mózgu w drugiej linii leczenia mogą być stosowane tukatinib-kapecytabina-trastuzumab lub trastuzumab derukstekan. Tukatinib-kapecytabina-trastuzumab, trastuzumab derukstekan oraz trastuzumab emtanzyny są wymienione jako najbardziej aktywne opcje terapii trzeciego rzutu. Wybór leczenia w tym przypadku zależy od wcześniej zastosowanej terapii, charakterystyki pacjenta, profilu toksyczności i dostępności.

Wytyczne NCCN 2022 wskazują, że leczenie trastuzumabem derukstekan jest preferowaną terapią w drugiej linii. Może być również stosowany jako opcja dla terapii trzeciej linii i kolejnych, jednak optymalna kolejność dla terapii w tych rzutach nie jest ustalona.

Odnaleziono 2 rekomendacje warunkowo pozytywne (CADTH 2022, HAS 2022) i 1 rekomendację negatywną (PBAC 2022) dla stosowania Enhertu od 2. linii leczenia oraz 2 rekomendacje warunkowo pozytywne (NICE 2021, SMC 2022) dla stosowania Enhertu od 3. linii leczenia.

Problem ekonomiczny

Stosowanie trastuzumabu derukstekan w miejsce refundowanych komparatorów jest droższe i skuteczniejsze. W stosunku do kosztów leczenia komparatorami ICUR przekracza próg ustawowy dla wszystkich refundowanych terapii w tym wskazaniu, w związku tym wnioskowana terapia nie jest efektywna kosztowo. Obciążenie dla płatnika publicznego wyniosłoby ponad 100 mln zł rocznie w pierwszym roku refundacji i ponad 240 mln zł w drugim.

Główne argumenty decyzji

1. Wykazana przewaga kliniczna zastosowania trastuzumabu derukstekan w stosunku do trastuzumabu z emtanzyną - refundowanego w Polsce komparatora.
2. Doniesienia konferencyjne sugerują, iż być może ma on przewagę kliniczną również nad lapatynibem z kapecytabiną, refundowaną w Polsce od II linii.
3. Brak efektywności kosztowej przy proponowanej cenie leku.

Uwaga Rady

Stanowisko Rady w stosunku do linii leczenia, w których ewentualnie znalazł by się Enhertu po decyzji o jego refundowaniu, zawarte będzie w ocenie modyfikacji programu lekowego B.9.

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 2022 r., poz. 463), 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 OT.4231.52.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Enhertu (trastuzumab derukstekan) w ramach programu lekowego: »Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)«”; data ukończenia 15.12.2022 r.



Opinia Rady Przejrzystości
nr 181/2022 z dnia 27 grudnia 2022 roku
w sprawie zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym
B.9. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne wprowadzenie zmian w programie lekowym B.9 „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” w zakresie:

- 1. rozszerzenia możliwości zastosowania trastuzumab emtanzyny i lapatynibu do 4 linii leczenia,*
- 2. wprowadzenie do programu Enhertu pod warunkiem adekwatnego obniżenia ceny.*

Jeżeli ceny leków będą uwzględniały opinię Rady, Rada proponuje włączenie wszystkich tych leków od 2 do 4 linii leczenia.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Proponowane zmiany odnoszą się do rozszerzenia dostępnych linii leczenia przerzutowego, HER2-dodatniego raka piersi. W obecnym programie oba oceniane leki (trastuzumab emtanzyny i lapatynib) można stosować w 2 i 3 linii leczenia, natomiast rozszerzenie umożliwi zastosowania obu terapii również w 4. linii leczenia.

Dowody naukowe

W ramach przedmiotowego opracowania uwzględniono 3 pierwotne badania z randomizacją, EMILIA, TH3RESA oraz Cameron 2008/2010, stanowiące podstawę zaleceń sformułowanych w opracowaniach rekomendacji klinicznych ESMO 2021, NCCN 2022 oraz PTOK 2020 dotyczących stosowania trastuzumabu emtanzyny (T-DM1) oraz skojarzenia lapatynib + kapecytabina > 2. linii leczenia u pacjentów z HER2+ przerzutowym rakiem piersi. Należy jednak zaznaczyć, że w badaniu EMILIA 39% pacjentów włączonych do badania leczonych T-DM1 było po więcej niż 1 linii leczenia, w badaniu TH3RESA 37% pacjentów było leczonych w ramach 4. linii, natomiast w badaniu Cameron 2008/2010 85% pacjentów leczonych LAP+KAP zastosowało uprzednio 3 lub więcej schematów chemioterapii. Brak jest również bezpośrednich wyników klinicznych dotyczących ścieżki leczenia określonej w zleceniu MZ, tj. pertuzumab + trastuzumab, trastuzumab derukstekan, trastuzumab emtanzyny i lapatynib.

Wytyczne kliniczne

Wytyczne NCCN 2022 wskazują, że leczenie trastuzumabem emtanzyny stanowi opcję leczenia drugiego rzutu przy progresji po taksanie i trastuzumabie w przypadkach, gdy trastuzumab derukstekan nie jest dostępny. Jednocześnie wskazano, że może być również stosowany jako opcja dla terapii trzeciej linii i kolejnych. Skojarzenie lapatynibu i kapecytabiny również wymienione jest jako jedna z terapii zalecanych w tych liniach leczenia. Przy czym wskazano, iż optymalna kolejność terapii w trzecich i kolejnych liniach leczenia nie jest ustalona.

W rekomendacjach ESMO 2021 dotyczących raka piersi HER2-dodatniego podano, iż trastuzumab emtanzyny obok skojarzenia tukatynib-kapecytabina-trastuzumab i trastuzumabu derukstekan wydaje się stanowić najbardziej aktywną opcję terapii trzeciego rzutu. Zaznaczono, iż wybór leczenia zależy od wcześniej zastosowanej terapii drugiego rzutu, charakterystyki pacjenta, profilu toksyczności i dostępności. Natomiast lapatynib stanowi terapię zalecaną w kolejnych liniach leczenia, którą należy stosować najlepiej w skojarzeniach (np. z kapecytabiną, trastuzumabem lub terapią hormonalną).

Według polskich wytycznych w drugiej i kolejnych liniach leczenia uogólnionego raka piersi HER2+ należy zastosować koniugat trastuzumabu emtanzyny. Natomiast stosowanie lapatynibu z kapecytabiną lub trastuzumabem można rozważyć w dalszych liniach leczenia.

Wpływ na wydatki płatnika publicznego

Należy zwrócić uwagę, iż proponowana zmiana nie modyfikuje kryteriów kwalifikacji do programu, a jedynie umożliwi pacjentom dalsze leczenie w programie, w związku z czym liczebność populacji włączanej do programu najprawdopodobniej nie będzie się zwiększać, a zmiana umożliwi jedynie dłuższe pozostanie pacjentów w programie. Większa skuteczność nowych terapii stosowanych we wcześniejszych liniach leczenia może wydłużyć czas do progresji choroby, co przekłada się na dłuższe pozostanie pacjenta na danej linii leczenia, w związku z czym liczba pacjentów, którzy będą wymagali leczenia w 4. linii może się zmniejszać.

Proponowana cena Enhertu musi być dostosowana do innych terapii w tej grupie pacjentów. Włączenie Enhertu do programu B.9 zależy od pozytywnej decyzji refundacyjnej, której warunkiem powinno być adekwatne obniżenie ceny.

Podsumowanie

Proponowana zmiana w opisie programu lekowego B.9 - „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” jest zgodna z wytycznymi klinicznymi i prowadzi do rozszerzenia możliwości stosowania dostępnych linii leczenia.

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 nr: OT.4220.34.2022 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym B.9 „»Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)«”, data ukończenia: 22 grudnia2022r.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 133/2022 z dnia 27 grudnia 2022 roku
w sprawie oceny leku Trixeo Aerosphere
(formoterol/glikopironium/budezonid) we wskazaniu: leczenie
podtrzymujące u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną
chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego,
którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu
wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora
 $\beta 2$ lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora $\beta 2$ z długo
działającym antagonistą receptora muskarynowego

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Trixeo Aerosphere (Formoteroli fumaras dihydricus + Glycopyrronium + Budesonidum), Aeroszol inhalacyjny, zawiesina, 5 mcg + 7,2 mcg + 160 mcg, 1 poj. 120 dawek, kod GTIN: 05000456071505, we wskazaniu leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora $\beta 2$ lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora $\beta 2$ z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej 199.4 i wydawanie go za odpłatnością 30%.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Trixeo Aerosphere (formoterol z glikopironium i z budezonidem) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem ICS + LABA lub skojarzeniem LABA + LAMA, w ramach istniejącej grupy limitowej 199.4 i wydawanie go za odpłatnością 30%. Trixeo Aerosphere (formoterol z glikopironium i z budezonidem), aeroszol inhalacyjny, zawiesina, 5 mcg + 7,2 mcg + 160 mcg, 1 poj. 120 dawek, kod GTIN: 05000456071505. Trixeo jest lekiem podawanym wziewnie dopuszczonym do obrotu: 09.12.2020 r. przez Komisję

Europejską po pozytywnym stanowisku EMA. Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Należy mieć na uwadze, że zaostżenia POChP zwiększają ryzyko zgonu. U chorych hospitalizowanych z powodu zaostżenia POChP ryzyko zgonu w ciągu 5 lat wynosi ~50% (u chorych z hiperkapnią - ~50% w ciągu 2 lat). Główne przyczyny zgonu to choroby układu krążenia, rak płuca i niewydolność oddechowa.

Dowody naukowe

Zgodnie z wytycznymi GOLD 2022 (aktualnych na dzień złożenia wniosku) w przypadku pacjentów z uporczywą dusznością lub ograniczeniem wysiłkowym podczas leczenia LABA/ICS można rozpocząć terapię potrójną LABA, LAMA i ICS (alternatywnie, należy rozważyć zamianę LABA i ICS na LABA i LAMA), natomiast u pacjentów, u których wystąpią dalsze zaostżenia podczas terapii LABA/LAMA, zaleca się rozszerzenie terapii do LABA, LAMA i ICS (jeśli liczba eozynofili we krwi ≥ 100 komórek/ μ l). Ponadto, wytyczne GOLD 2023 sugerują eskalację do LABA+LAMA+ICS u pacjentów u których wystąpią kolejne zaostżenia w trakcie terapii LABA+LAMA.

Brak jest RTC bezpośrednio porównujących Trixeo z komparatorami (lekami trójskładnikowymi).

Analizę pośrednią oparto o 3 badania RCT komparatorów dwuskładnikowych (KRONOS, TRILOGY, ETHOS).

Problem ekonomiczny

Proponowany poziom odpłatności leku Trixeo Aerosphere jest zgodny z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji, ponieważ wnioskowany lek wymaga stosowania dłużej niż 30 dni, a jednocześnie miesięczny koszt jego stosowania, przy odpłatności 30% dla świadczeniobiorcy, nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę – od stycznia 2022 roku – 130 zł. Wnioskodawca proponuje kwalifikację do obecnie istniejącej grupy limitowej „199.4, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami i lekami antycholinergicznymi”

Główne argumenty decyzji

Dopuszczenie leku w zależności od tego jak będzie on popularny (zastąpienie obecnie dostępnego leku trójskładnikowego czy też zastąpienie pozostałych refundowanych komparatorów) może nie mieć wpływu na wydatki NFZ bądź nawet przyczynić się do ich obniżenia.

Pewne ułatwienie dla pacjenta gdyż ograniczenie do jednego leku – mniejsze ryzyko pominięcia dawki lub innej pomyłki w dawkowaniu.

Spodziewana poprawa adherencji pacjentów i konkurencja cenowa z lekiem trójskładnikowym (Trimbow), który jest obecnie refundowany.

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 2022 r., poz. 463), 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 OT.4230.9.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Trixeo Aerosphere (formoterol/glikopirionium/budezonid) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentów z POChP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem ICS + LABA lub skojarzeniem LABA+LAMA”, data ukończenia 15 grudnia 2022 r.



**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 134/2022 z dnia 27 grudnia 2022 roku
w sprawie oceny leku Sarclisa (Isatuximabum) w ramach programu
lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego
(ICD- 10: C90.0)”**

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

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

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD- 10:C90.0)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: - Sarclisa (izatuksymab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20mg/ml, 1 fiol. 5 ml i 25 ml w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”.

Izatuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG1, wiążącym się ze swoistym zewnątrzkomórkowym epitopem receptora CD38. CD38 jest glikoproteiną przezbłonową, która ulega w wysokim stopniu ekspresji na powierzchni komórek szpiczaka mnogiego.

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 oraz w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu

dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia.

Izatuksymab stosowany w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem był dwukrotnie przedmiotem oceny w AOTMiTw 2021r.:

- w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu” (nr w BIP AOTMiT131/20211): pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości oraz negatywną Rekomendację Prezesa Agencji;
- w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) we wskazaniu rejestracyjnym, tj. w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa cykle leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu (Wykaz TLI 20114): negatywna Opinia Rady Przejrzystości (Opinia RP nr35/2021 z dnia 22.02.2021r.) – produkt ten nie został ostatecznie zakwalifikowany do wykazu, gdyż nie spełniał kryteriów przyjętych przez Radę Przejrzystości.

Dowody naukowe

Dane kliniczne pochodzą z badania IKEMA, w którym brali udział pacjenci z nawrotowym szpiczakiem, w którym porównywano izatuksymab (Iza) w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem (Kd) versus Kd. Wykazano, że w subpopulacji pacjentów z GFR poniżej 60 ml/min/1,73m² w 20,7 miesięcznym medianą PFS nie została osiągnięta grupie stosującej Iza, natomiast w grupie stosującej schemat Kd PFS wyniosła 13,4 mies., różnice między porównywanymi grupami były istotne statystycznie (redukcja ryzyka progresji lub zgonu w grupie IzaKd w porównaniu z Kd wyniosła 73%). Mediana OS nie została osiągnięta w obu analizowanych podgrupach. W 20,73 mies. okresie obserwacji w grupie IzaKd zmarło 12% pacjentów, a w grupie Kd: 39%. W grupie IzaKd u większego odsetka pacjentów niż w grupie Kd stwierdzono wystąpienie odpowiedzi na leczenie: dla ORR odpowiednio: 93% vs 61%, CR: 42% vs 22%.

Należy zauważyć, że analiza ma charakter oceny podgrupy o niewielkiej liczebności. Populacja włączana do badania nie była stratyfikowana ze względu na wielkość filtracji kłębkowej a samo porównanie ze względu na swój charakter (analiza post-hoc), niewielką liczbę pacjentów w analizowanych podgrupach (grupa z izatuksymabem 43 pacjentów vs. grupa kontrolna 18 pacjentów) oraz fakt określenia wielkości próby bez uwzględnienia wielkości GFR budzi istotne wątpliwości co do mocy wnioskowania. Ponadto badanie IKEMA, z którego zaczerpnięto dane jest badaniem niezakończonym a jego wyniki końcowe mają być opublikowane w roku 2023.

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono także przeglądy systematyczne Botta 2021, Dimopoulos 2022, Frampton 2021, Maples 2021 i van de Donk 2021. Wnioski z odnalezionych przeglądów były zbieżne z wynikami AKL wnioskodawcy, tj. wskazywano na różnice istotne statystycznie w zakresie skuteczności na korzyść IzaKd względem DVd i PVd

Autorzy przeglądu Frampton 2021 wskazali że pomimo braku dojrzałych danych dla OS, dostępne wyniki wskazują, że schemat IzaKd stanowi ważną (dodatkową) opcję leczenia pacjentów z nawrotowym / opornym szpiczakiem plazmocytowym, a autorzy przeglądu Maples 2021 podkreślają, że terapie z udziałem przeciwciał monoklonalnych są ważnym elementem leczenia RRMM.

Profil działań niepożądanych wnioskowanej technologii jest akceptowalny. W badaniach klinicznych najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były reakcje w miejscu infuzji, które występowały częściej niż w przypadku komparatora.

Najnowsze wytyczne, wydane po 2020 roku wskazują na możliwość stosowania izatuksymabu w lekoopornym szpiczaku wśród wielu innych schematów terapeutycznych. W wytycznych polskich PGSz 2021 wymienia się izatuksymab jako opcję u pacjentów ze wznową po dwóch liniach leczenia w skojarzeniu z pomalidomidem oraz deksametazonem. Z kolei w wytycznych PTOK 2020 wskazuje się na zasadność stosowania inhibitorów CD38 u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie postacią choroby.

W najnowszych wytycznych NCCN 2022 u pacjentów z opornością na bortezomib jako jeden z podstawowych schematów II linii rekomenduje się izatuksymab/karfilzomib/deksametazon. Schemat ten jest także rekomendowany w przypadku stwierdzenia oporności na lenalidomid zarówno przez NCCN 2022 jak i ESMO 2021. ESMO rekomenduje schemat izatuksymab/karfilzomib/deksametazon w trzeciej i kolejnych liniach leczenia u pacjentów opornych na bortezomib i lenalidomid. Rekomendacje australijskie MSAG 2022 wskazują na izatuksymab jako obiecującą opcję terapeutyczną u pacjentów z opornym i nawrotowym szpiczakiem.

W wytycznych brytyjskich NICE 2022 nie zajęto stanowiska ze względu na brak złożenia wniosku.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie schematu IzaKd w miejsce schematu Kd jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania IzaKd vs Kd wyniósł ponad 400 tys zł za QALY. Proponowany RSS nie zmienia istotnie sytuacji. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy (w ramach AW oraz na podstawie danych z CUA dla IzaKd) stosowanie schematu IzaKd wiązało się z najwyższymi ponoszonymi kosztami na pacjenta, w

horyzoncie dożywotnim w porównaniu do DVd oraz PVd. Wyniki analizy wpływu na budżet wykazały, że w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane ze znacznymi dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego.

Dostępne rekomendacje refundacyjne CADTH 2022, HAS 2022, G-BA 2021 są pozytywne (CADTH warunkowo pozytywna) u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem po nieskuteczności co najmniej 1 linii leczenia. Żadna z rekomendacji nie odnosi się do wyodrębnionej subpopulacji z zaburzeniami funkcji nerek.

Główne argumenty decyzji

Izatuksymab jest opcją terapeutyczną do stosowania w leczeniu opornego i nawrotowego szpiczaka. Rekomendacje kliniczne wskazują na zasadność stosowania leku w terapii złożonej z wykorzystaniem karfilzomibem i deksametazonem. Niemniej, należy zwrócić uwagę, że badanie IKEMA stanowiące podstawę oceny skuteczności nie jest badaniem zakończonym, część wyników jest niedojrzałych a ponadto w samym badaniu nie stratyfikowano pacjentów ze względu na stan wydolności nerek. Proponowana cena leku, nawet przy uwzględnieniu RSS nadal istotnie przekracza ustawowy próg efektywności kosztowej a potencjalne obciążenia budżetowe są wysokie.

W związku z powyższym Rada uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za niezasadne.

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 2022 r., poz. 463), 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 OT.4231.46.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Sarclisa (izatuksymab) w ramach programu lekowego: »Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)«, data ukończenia 15 grudnia 2022 r.