



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 119/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 roku
w sprawie oceny wartości klinicznej technologii lekowych
pod kątem ich umieszczenia w wykazie technologii lekowych
o wysokiej wartości klinicznej

Rada Przejrzystości rekomenduje rozważenie umieszczenia w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej niżej wymienionych technologii lekowych. Brano pod uwagę przede wszystkim:

- *dużą skuteczność kliniczną,*
- *akceptowalny profil bezpieczeństwa,*
- *niezaspokojoną potrzebę zdrowotną.*

Za technologię lekową uważano substancję czynną, stosowaną w określonym wskazaniu.

Metodologia wyłaniania technologii do wykazu obejmowała:

- wyszukanie leków, które spełniały kryteria ustawowe,*
- wstępną selekcję leków o dużej skuteczności klinicznej,*
- szczegółową ocenę i dyskusję poszczególnych pozycji przez Zespoły Rady,*
- finalną weryfikację na posiedzeniu Rady w pełnym składzie.*

W wyniku tego procesu, z ok. 390 pozycji, Rada rekomenduje 20 technologii medycznych.

W ocenie Rady, za technologie lekowe o wysokiej wartości klinicznej uznaje się:

I. w pierwszej kolejności (w porządku alfabetycznym):

- bezlotoksumab w zapobieganiu nawrotom zakażenia wywołanego przez Clostridium difficile u dorosłych z wysokim ryzykiem nawrotu zakażenia Clostridium difficile [Produkt leczniczy Zinplava];*
- budezonid w eozynofilowym zapaleniu przetyku [Produkt leczniczy Jorveza];*
- kanabidiol w:*
 - napadach padaczkowych zw. z zespołem Dravet,*
 - napadach padaczkowych zw. z zespołem Lennox-Gastauta,*



[Produkt leczniczy Epidyolex];

4. *cariprazine hydrochloride w schizofrenii [Produkt leczniczy Reagila];*
 5. *CAR-T (terapia adoptywna komórkami CART) w ostrej białaczce limfoblastycznej i w niektórych typach chłoniaka [Produkty lecznicze Tecartus, Kymriah, Yescarta];*
 6. *cenegermina w leczeniu umiarkowanego (trwały ubytek nabłonka rogówki) lub ciężkiego (wrzód rogówki) neurotroficznego zapalenia rogówki u dorosłych [Produkt leczniczy Oxervate];*
 7. *durvalumab w raku płuca [Produkt leczniczy Imfinzi];*
 8. *gemtuzumab ozogamicin w ostrej białaczce szpikowej (z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej) [Produkt leczniczy Mylotarg];*
 9. *patiromer sorbitex calcium w hiperkaliemii [Produkt leczniczy Veltassa];*
 10. *woretynen neparwówek w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży z utratą wzroku z powodu dziedzicznej dystrofii siatkówki spowodowanej przez potwierdzone bialleliczne mutacje genu RPE65 oraz u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki [Produkt leczniczy Luxturna];*
- II. *w drugiej kolejności (w porządku alfabetycznym):*
1. *adalimumab w zapaleniu apokrynowych gruczołów potowych [Produkty lecznicze Amgevita, Amsparity, Hefiya, Hulio, Hyrimoz, Idacio, Imraldi];*
 2. *apiksaban oraz edoksaban w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków [Produkty lecznicze Apixaban Accord oraz Roteas];*
 3. *buprenorfina + nalokson w leczeniu substytucyjnym w uzależnieniu od narkotyków opioidowych [Produkty lecznicze Zubsolv, Suboxon];*
 4. *kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do leczenia pacjentów dorosłych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel [Produkt leczniczy Cabazitaxel Accord];*
 5. *enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (CRC) z obecnością mutacji BRAF V600E, u których wcześniej stosowano leczenie systemowe [Produkt leczniczy Braftovi];*
 6. *iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor do stosowania w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem w dawce 150 mg w postaci tabletek w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację F508del genu mukowiscydozowego*

- przezbłonowego regulatora przewodnictwa (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) [Produkt leczniczy Kaftrio];*
7. *Ianadelumab w dziedzicznym obrzęku naczyńioruchowym (HAE) [Produkt leczniczy Takhzyro];*
 8. *lenalidomid w szpiczaku mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych [Produkty lecznicze Lenalidomide Accord, Lenalidomide Mylan];*
 9. *prasugrel w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym [Produkt leczniczy Prasugrel Mylan];*
 10. *tezakaftor + iwakaftor w mukowiscydozie [Produkt leczniczy Symkevi].*

Uzasadnienie

Technologie lekowe, oceniane pod kątem ich umieszczenia w wykazie, charakteryzują się dużą różnorodnością chorób, jakością i dojrzałością wyników badań naukowych oraz poziomem zaspokojenia potrzeb zdrowotnych.

Uzasadnienia dla poszczególnych technologii lekowych:

- I. *W pierwszej kolejności:*
 1. *bezlotoksomab: jest to nowa, skuteczna metoda zapobiegania nawrotom biegunek spowodowanych przez toksynę Clostridium difficile – poważnego i częstego problemu zdrowotnego. Działania niepożądane leku są akceptowalne. Równocześnie należałoby dokonać analizy HTA w odniesieniu do transplantacji flory jelitowej, potencjalnej alternatywy. [Produkt leczniczy Zinplava]*
 2. *budezonid: eozynofilowe zapalenie przełyku jest przewlekłą chorobą prowadzącą do dysfunkcji przełyku. Budezonid jest niehalogenowym glikokortykosteroidem o działaniu przeciwzapalnym. Produkt leczniczy Jorveza ma postać tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej, a jego stosowanie prowadzi do znacznego zmniejszenia eozynofilowego nacieku zapalnego przełyku. Skuteczność leku potwierdzają badania kliniczne. Do jego zalet należy korzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu do innych glikokortykosteroidów. Populacja docelowa nie jest zbyt liczna. [Produkt leczniczy Jorveza]*
 3. *kanabidiol: zespół Lennox-Gastauta, jak i zespół Dravet należą do grupy encefalopatii padaczkowych wieku dziecięcego o ciężkim przebiegu, z opornymi na leczenie napadami padaczkowymi, jak również zaburzeniami rozwojowymi i upośledzeniem umysłowym. Napady padaczkowe występujące w przebiegu obu zespołów są częste, zazwyczaj oporne na leczenie farmakologiczne. Epidyolex jest lekiem zawierającym substancję czynną kanabidiol. W randomizowanych badaniach rejestracyjnych wysokiej jakości wykazano, że stosowanie kanabidiolu w zespole Lennox-Gastauta oraz*

zespołe Dravet, w terapii skojarzonej prowadzi do znaczącego zmniejszenia ryzyka napadów padaczkowych, istotnego zwiększenia odsetka pacjentów z 50% redukcją częstości napadów padaczkowych w przypadku obu zespołów padaczkowych przy zadowalającym profilu bezpieczeństwa. [Produkt leczniczy Epidyolex]

4. *cariprazine*: kariprazyna należy do grupy leków przeciwpsychotycznych, stosowanych w leczeniu schizofrenii. Lek jest częściowym agonistą receptorów dopaminowych oraz antagonistą serotoninowych. W związku z profilem receptorowym leku, zakłada się jego korzystniejsze działanie na objawy negatywne schizofrenii, w porównaniu z aktualnie dostępnymi technologiami. W badaniach rejestracyjnych potwierdzono dobrą skuteczność leku w redukcji objawów pozytywnych oraz przewagę nad standardową terapią w odniesieniu do objawów negatywnych, przy korzystnym profilu bezpieczeństwa. [Produkt leczniczy Reagila];
5. *CAR-T* (terapia adoptywna komórkami CAR-T): jest to bardzo innowacyjna, spersonalizowana i skuteczna terapia u pacjentów z ostrymi białaczkami oraz niektórymi typami chłoniaka, która może prowadzić do pełnego wyleczenia. Rada popiera inwestowanie w modyfikowanie limfocytów T w Polsce oraz stosowanie technologii w ośrodkach, które posiadają doświadczenie w stosowaniu CAR-T. [Produkty lecznicze Tecartus, Kymriah, Yescarta];
6. *cenegermina*: krople do oczu zawierające cenegerminę - rekombinowany ludzki czynnik wzrostu nerwów. Obecnie nie ma leków przywracających integralność rogówki u pacjentów z neurotroficznym zapaleniem rogówki w stadium 2 i 3, którzy są oporni na rekomendowane postępowanie terapeutyczne. Szacowana populacja docelowa to 620-4643 osób. Leczenie trwa co najmniej 8 tygodni i jest skuteczne u większości chorych. [Produkt leczniczy Oxervate];
7. *durvalumab*: produkt leczniczy Imfinzi, stosowany w skojarzeniu z etopozydem i karboplatyną lub cisplatyną, w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca (rozległym DRP) powoduje wydłużenie OS. Pozytywne wyniki leczenia utrzymują się po 24 miesiącach od randomizacji. [Produkt leczniczy Imfinzi];
8. *gemtuzumab ozogamicin*: Mylotarg jest koniugatem składającym się z przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko antygenowi CD33, które jest związane z substancją cytotoksyczną N-acetylogamma-kalicheamycyną. U chorych z ostrą białaczką szpikową (z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej) był on badany w RCT III fazy, w którym porównywano skuteczność schematów mylotarg + daunorubicyna i cytarabina vs. daunorubicyna i cytarabina. Wyniki badania wykazały znamienne statystycznie wydłużenie czasów przeżycia wolnych od zdarzeń

w grupie z mylotargiem (17,3 mies. vs 9,5 mies.), wydłużenie czasu przeżycia bez nawrotów choroby (28,0 mies. vs 11,4 mies.) oraz nieznamiennie statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego (27,5 mies. vs 21,8 mies.). Działania niepożądane chemioterapii skojarzonej z Mylotargiem są typowe dla leczenia ciężkich schorzeń hematologicznych. [Produkt leczniczy Mylotarg];

9. *patiomer sorbitex calcium*: *patiomer* to niewchłaniany polimer ze zdolnością wymiany kationów, który po podaniu doustnym w postaci zawiesiny powoduje zmniejszenie stężenia wolnego potasu w świetle przewodu pokarmowego, co skutkuje zmniejszeniem wchłaniania potasu i obniżeniem jego stężenia w surowicy. W badaniach klinicznych wykazano, że stosowanie *patiomeru* u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek prowadzi do efektywnego obniżenia stężenia potasu w surowicy, w tym także w podgrupie pacjentów stosujących równocześnie leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron. Profil bezpieczeństwa *patiomeru* był zadowalający, a najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi była hipomagnezemia i dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. [Produkt leczniczy Veltassa];

10. *woretygen neparwowe*: jest innowacyjną terapią genową w rzadkiej chorobie genetycznej, tj. dziedzicznej dystrofii siatkówki spowodowanej biallelicznymi mutacjami genu RPE65 (ślepotą Lebera - prowadząca do obuocznej ślepoty ok. 20 r. życia). Skuteczność leku została potwierdzona w badaniu rejestracyjnym, na grupie 31 pacjentów. Większość pacjentów stanowiły dzieci, ponieważ warunkiem zakwalifikowania do leczenia jest wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki. Populacja chorych w Polsce oceniona została na 333 osoby, jednak prawdopodobnie do leczenia będzie się kwalifikowała tylko część z nich. Lek otrzymał pozytywne (lub pozytywne warunkowo) opinie refundacyjne w kilku krajach Europy Zachodniej. [Produkt leczniczy Luxturna].

II. w drugiej kolejności:

1. *adalimumab*: trądzik odwrócony jest ciężkim i rzadkim schorzeniem zapalnym skóry, o przewlekłym przebiegu, z bardzo dużym, negatywnym wpływem na jakość życia. Choroba manifestuje się zmianami skórnymi w postaci guzków z wytwarzaniem przetok oraz wtórnym bliznowaceniem. Choroba źle reaguje na leczenie izotretynoiną. *Adalimumab* jest lekiem, którego skuteczność i bezpieczeństwo oceniono w podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych. Leczenie przyczyniało się do około dwukrotnego zmniejszenia redukcji ryzyka występowania ropni i drożnych przetok w porównaniu z placebo, stwierdzono także istotną poprawę w jakości życia pacjentów. Rada stoi na stanowisku, iż technologia ta powinna być refundowana, a dostępne produkty wszystkich wytwórców umieszczone w jednej grupie

limitowej. [Produkty lecznicze Amgevita, Amsparity, Hefiya, Hulio, Hyrimoz, Idacio, Imraldi];

2. *apiksaban oraz edoksaban: apiksaban oraz edoksaban są doustnymi lekami przeciwzakrzepowym, bezpośrednimi inhibitorami czynnika krzepnięcia Xa. Leki te są wskazane w zapobieganiu udarom mózgu oraz zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków, w profilaktyce i leczeniu zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej podobnie jak dwa analogiczne, dostępne w Polsce leki – rivaroksaban i dabigatran. Wyniki badań klinicznych wysokiej jakości wykazały przewagę apiksabanu i edoxabanu nad antagonistami witaminy K oraz lekami przeciwkrwotocznymi zarówno pod względem zapobiegania udarom mózgu jak również ryzyka zatorowości systemowej. Są skuteczniejsze od antywitamin K również w odniesieniu do zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Równocześnie profil bezpieczeństwa apiksabanu i edoksabanu wykazywał przewagę nad warfaryną, w szczególności w aspekcie mniejszego ryzyka występowania powikłań krwotocznych. Są też wygodniejsze w stosowaniu i mniej obciążają system opieki zdrowotnej gdyż nie wymagają korygowania dawki w zależności od wyniku badania laboratoryjnego. Rada uważa, iż apiksaban, edoksaban, rivaroksaban i dabigatran powinny być objęte refundacją w ramach wspólnej grupy limitowej. [Produkty lecznicze Apixaban Accord oraz Roteas];*
3. *buprenorfina + nalokson: złożona technologia lekowa, łącząca działanie buprenorfiny i naloksonu, jest stosowana w leczeniu substytucyjnym uzależnienia od opioidów. Dowody oparte na RCT wskazują na skuteczność technologii w leczeniu substytucyjnym. Refundacja technologii może zwiększyć skuteczność i dostępność tej formy leczenia dla osób uzależnionych oraz przyczynić się do jej rozwoju w Polsce, co jest ważne zarówno z perspektywy indywidualnej, jak i społecznej. Uważa się za dobrze udowodnione, że leczenie substytucyjne w znaczący sposób eliminuje lub ogranicza używanie opioidów oraz innych substancji psychoaktywnych, zmniejsza liczbę zachowań ryzykownych i chorób przenoszonych drogą krwionośną, poprawia stan zdrowia somatycznego i psychicznego, przyczynia się do lepszego funkcjonowania społecznego i poprawia jakość życia. Rada stoi na stanowisku, iż technologia ta powinna być dostępna jedynie w wyspecjalizowanych ośrodkach, zajmujących się leczeniem uzależnień. [Produkty lecznicze Zubsolv, Suboxon];*
4. *cabazitaksel: lek jest skuteczny u chorych na uogólnionego raka gruczołu krokowego, u których wcześniej stosowano chemioterapię opartą o docetaksel. Wydłuża przeżycie całkowite i czas do progresji. [Produkt leczniczy Cabazitaxel Accord, Jevtana];*

5. *enkoraftenib: jest to lek skuteczny w połączeniu z cetuksymabem w leczeniu raka jelita grubego z mutacją BRAF V600E (zwiększa PFS o 2,8 miesiąca i OS o 3,4 miesiąca). [Produkt leczniczy Braftovi];*
6. *iwakaftor + tezakaftor + eleksakaftor: technologia poprawia parametry oddechowe u pacjentów z mukowiscydozą. Stosowana jest w nieco innej grupie pacjentów niż iwakaftor + tezakaftor (Symkevi). Leczenie terapią trójskładnikową w populacji pacjentów z heterozygotyczną mutacją skutkuje poprawą ppFEV1, zmniejszeniem stężenia chlorków w pocie, zmniejszeniem ryzyka infekcyjnych zaostrzeń płucnych, zwiększeniem BMI, jak również poprawą jakości życia. [Produkt leczniczy Kaftrio];*
7. *lanadelumab: dziedziczny obrzęk naczynioruchowy jest wywołany niedoborem inhibitora esterazy C1, rozpoznawany najczęściej u osób młodych i choć występuje u mniej niż 5 osób na 100 tysięcy, to w przypadku napadu obrzęku dotyczącego górnych dróg oddechowych śmiertelność sięga nawet 40%. W prewencji napadów obrzęku refundowany jest w Polsce inhibitor C1 esterazy (Behrinert) podawany dożylnie. Badanie z randomizacją z grupą kontrolną przyjmującą placebo wykazało dużą skuteczność lanadelumabu, pierwszego zarejestrowanego monoklonalnego przeciwciała do stosowania w tej chorobie, podawanego podskórnie co 2 lub 4 tygodnie w zapobieganiu napadom obrzęku naczynioruchowego, co wyraża około 40%-owy odsetek chorych, u których nie obserwowano żadnych napadów w ciągu 182 dni (w grupie placebo 2% bez napadów). Profil bezpieczeństwa jest zadowalający i obejmuje głównie reakcje w miejscu wstrzyknięcia. [Produkt leczniczy Takhzyro];*
8. *lenalidomid: leczenie szpiczaka mnogiego stanowi cały czas poważne wyzwanie kliniczne. Wyniki badań RCT dotyczące wnioskowanej technologii wskazują na wyraźne korzyści w zakresie PFS (56 miesięcy w porównaniu do 29 miesięcy w grupie placebo) i OS (111 miesięcy vs. 84 miesiące w grupie placebo) w szpiczaku mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych, co może wskazywać na wysoką wartość kliniczną. [Produkty lecznicze Lenalidomide Accord, Lenalidomide Mylan];*
9. *prasugrel: prasugrel jest silnym nieodwracalnym inhibitorem receptora P2Y12 blokującym agregację płytek krwi, zalecanym przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) u pacjentów z NSTEMI i STEMI leczonych przezskórną angioplastyką (klasa zalecenia IA, wraz z tikagrelorem, prasugrel jest preferowany w porównaniu z kłopidogrelem). Duże badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem wykazały znamiennej statystycznie redukcję punktów końcowych, w tym zawału serca niezakończonych zgonem, u leczonych prasugrelem lub tikagrelorem, dodanym do kwasu acetylosalicylowego, w porównaniu z kłopidogrelem. W Polsce dotąd ani tikagrelor ani prasugrel nie są refundowane mimo silnych rekomendacji ESC,*

co zdaniem Rady należałoby możliwie szybko uczynić. [Produkt leczniczy Prasugrel Mylan];

10. tezakaftor + iwakaftor: mukowiscydoza jest chorobą dziedziczną, której przyczyną są mutacje w obrębie genu CFTR. Konsekwencją tych zaburzeń jest przede wszystkim stopniowa destrukcja oskrzeli z zajęciem miąższu płuc, co prowadzi do niewydolności oddechowej i zgonu. Obecnie w Polsce żyje około 2400 chorych. Produkt leczniczy Symkevi jest wskazany do stosowania w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem w postaci tabletek w leczeniu pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku co najmniej 6 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del lub którzy są heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i mają jedną z określonych mutacji. Dostępne dane wskazują na efektywność kliniczną leku w odniesieniu do przyjętych w badaniu punktów końcowych i przewidzianego w nim horyzontu czasowego. Profil bezpieczeństwa leku jest zadowalający. Warunkiem skuteczności terapii jest efektywność kompleksowego systemu opieki nad pacjentami z mukowiscydozą. [Produkt leczniczy Symkevi].

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.).