



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BP.401.56.2019.LAn

Protokół nr 1/2020
z posiedzenia Rady Przejrzystości
w dniu 7 stycznia 2020 roku
w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Agencji)

Piotr Szymański otworzył posiedzenie o godzinie 10:00.

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

1. Anna Cieślik
2. Anna Gręziak
3. Maciej Karaszewski
4. Adam Maciejczyk
5. Piotr Szymański – prowadził posiedzenie
6. Janusz Szyndler
7. Anetta Undas

Proponowany porządek obrad:

1. Ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie opinii dot. studium efektywności finansowej produktu leczniczego Biktarvy (biktegrawir/emtrycytabina/alafenamid tenofowiru) w ramach realizacji programu polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021”.
3. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Defitelio (defibrotyd) we wskazaniu: zarostowa choroba żył wątroby (ICD-10 K76.5).
4. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: GIST jelita krętego (ICD-10 C48).
5. Przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Venclxyto (wenetoklaks) we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa, w ramach terapii skojarzonej z rituksimabem u pacjenta w stanie ogólnym WHO 2 (ICD-10: C91.1).
6. Losowanie składu Zespołu na kolejne posiedzenia Rady.
7. Zakończenie posiedzenia.



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

Rada jednogłośnie (7 głosów „za”) zatwierdziła proponowany porządek obrad.

Ad 2. Analityk Agencji przedstawił prezentację o studium efektywności finansowej produktu leczniczego Biktarvy w ramach programu polityki zdrowotnej dot. leczenia antyretrowirusowego osób żyjących z wirusem HIV.

Na posiedzenie przybyli: Jakub Pawlikowski, Artur Zaczyński oraz Tomasz Pasierski – żaden z nich nie zadeklarował konfliktu interesów.

W dyskusji Rady uczestniczyli Piotr Szymański i Anna Cieślik, a propozycję opinii przedstawił Maciej Karaszewski.

Głos zabrał Piotr Szymański, po czym zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad 3. Analityk Agencji podsumował informacje z raportu w sprawie leku Defitelio (RDTL) we wskazaniu dot. zarostowej choroby żył wątroby, a propozycję opinii Rady przedstawił Piotr Szymański.

Wobec braku głosów w dyskusji, prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. Analityk Agencji omówił dane dot. leku Stivarga (RDTL) we wskazaniu GIST jelita krętego, a propozycję opinii Rady przedstawiła Anetta Undas.

W dyskusji Rady udział brali: Piotr Szymański, Tomasz Pasierski, Anetta Undas, Adam Maciejczyk, Janusz Szyndler, Maciej Karaszewski i Artur Zaczyński.

Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 6 głosami „za”, przy 4 głosach „przeciw” (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 5. Analityk Agencji zaprezentował najważniejsze informacje z raportu w sprawie leku Venclyxto (RDTL) we wskazaniu dot. przewlekłej białaczki limfocytowej.

We wstępnej dyskusji Rady udział brali Piotr Szymański i Maciej Karaszewski, a propozycję opinii Rady przedstawił Jakub Pawlikowski.

Wobec braku głosów odmiennych od przedstawionej propozycji opinii, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 osób obecnych) uchwaliła pozytywną opinię (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 6. Przeprowadzono losowanie składu Zespołu na posiedzenie Rady w dniu 27 stycznia 2020 r.

Ad 7. Prowadzący zakończył posiedzenie się o godzinie 11:18.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Opinia Rady Przejrzystości
nr 1/2020 z dnia 7 stycznia 2020 roku
w sprawie studium efektywności finansowej produktu leczniczego
Biktarvy (biktegravir/emtrycytabina/alafenamid tenofoviru) w ramach
programu polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób
żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021”**

Rada Przejrzystości uznaje włączenie do programu polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021” produktu leczniczego Biktarvy za efektywne finansowo, pod warunkiem obniżenia ceny leku co najmniej do poziomu ceny najtańszego z komparatorów.

Uzasadnienie

W rekomendacjach klinicznych: PTN AIDS 2019 (Polska), EACS 2019 (Europa), DHHS 2018 (Stany Zjednoczone), IAS-USA 2018 lek Biktarvy znajduje się wśród zalecanych schematów pierwszej linii leczenia, u pacjentów dotychczas nieleczonych oraz w przypadku zmiany terapii antyretrowirusowej u pacjentów skutecznie leczonych. Wyniki przeprowadzonych randomizowanych badań klinicznych (dwa badania dotyczące pacjentów wcześniej nieleczonych, trzy badania dotyczące pacjentów wcześniej leczonych z supresją HIV-1 oraz wyniki przeglądów systematycznych (WHO 2018, Caplan 2018, Deeks 2018, Sabaaly 2019) wskazują na wysoką skuteczność, dobry profil bezpieczeństwa porównywalne ze schematami leczenia składającymi się z INI (Inhibitor transferu łańcucha integrazy) + 2xNRTI Nukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy (ang. Nucleoside reverse transcriptase inhibitor).

Komparatorami dla leku Biktarvy w Polsce są stosowane i finansowane w ramach PPZ „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021”: Genvoya (schemat elwitegravir/ kobicystat/ emtrycytabina/ alafenamid tenofoviru), Triumeq (schemat dolutegrawir/ abakawir/ lamiwudyna), Tivicay + Descovy (schemat dolutegrawir + alafenamid tenofoviru/ emtrycytabina).

Wyniki przeglądu systematycznego potwierdzają, że skuteczność leku Biktarvy w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych jest nie gorsza od skuteczności komparatorów. Ewentualne różnice w zakresie bezpieczeństwa wymagają potwierdzenia w zaplanowanych tym celu odrębnych badaniach.



Uwzględniając oszacowaną liczbę pacjentów, średni miesięczny koszt leczenia jednego pacjenta preparatem Biktarvy oraz aktualne uśrednione koszty komparatorów oszacowano, że wprowadzenie rozważanego leku do PPZ wiązać się będzie z [REDAKOWANE]. Wnioskowanie na temat efektywności kosztowej analizowanego leku na podstawie porównania z uśrednionymi kosztami komparatorów jest jednak ograniczone. A zatem, biorąc pod uwagę fakt, iż analiza skuteczności klinicznej nie wykazała dodatkowych korzyści zdrowotnych u pacjentów stosujących lek Biktarvy, jego cena powinna być nie wyższa od ceny najtańszego komparatora. Takie podejście przyjęto także w innych rekomendacjach refundacyjnych.

Podsumowując, biorąc pod uwagę [REDAKOWANE], Rada uznaje za efektywne finansowo wprowadzenie do programu polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017-2021” leku Biktarvy, pod warunkiem obniżenia jego ceny co najmniej do poziomu najtańszego komparatora.

Przedmiot zlecenia

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 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), w nawiązaniu do zlecenia Ministra Zdrowia, zawartego w piśmie ZPŚ.404.4.2019.MP z dnia 22.05.2019 r.

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 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności dalszej refundacji, braku podstaw do dalszej refundacji bądź zmiany zakresu refundacji, nr: OT.4320.9.2019, „Studium efektywności finansowej produktu leczniczego Biktarvy (biktegrawir / emtrycytabina / alafenamid tenofowiru) w ramach programu polityki zdrowotnej «Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce na lata 2017 2021»”, data ukończenia: 19.12.2019 r. oraz erraty do raportu nr: OT.4320.9.2019.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Gilead Sciences Poland Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Opinia Rady Przejrzystości
nr 2/2020 z dnia 7 stycznia 2020 roku
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,
leku Defitelio (defibrotyd) we wskazaniu: zarostowa choroba żył
wątroby (ICD-10: K76.5)**

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Defitelio (defibrotyd), roztwór do wstrzykiwań 80 mg/ml we wskazaniu: zarostowa choroba żył wątroby (ICD-10: K76.5).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Choroba zarostowa żył wątroby to rzadkie, potencjalnie zagrażające życiu, powikłanie występujące najczęściej po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych. Opinia dotycząca ratunkowego dostępu do technologii lekowych dotyczy pacjenta pediatrycznego z rozpoznaną ostrą białaczką szpikową po transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych. Rada nie dysponuje wyczerpującymi informacjami na temat stanu klinicznego pacjenta.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego produkt leczniczy Defitelio jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył, występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych u dorosłych, a także u młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku powyżej 1 miesiąca. Umiarkowanej jakości dowody naukowe potwierdzają skuteczność defibrotynu w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby.

W opinii nr 248/2019 z dnia 12 sierpnia 2019 r Rada uznała za niezasadne finansowanie defibrotynu ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, do infuzji, we wskazaniu: profilaktyka choroby zarostowej żył wątroby (VOD) u pacjentów poddawanych przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych uznając, że brak jest jednoznacznych dowodów naukowych potwierdzających skuteczność profilaktycznego podawania leku i wskazanie to nie jest uwzględnione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Rada nie dysponuje wyczerpującymi informacjami



na temat stanu klinicznego pacjenta, przy ocenie zasadności założono jednak, że zostały już wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Bezpieczeństwo stosowania

U chorych leczonych defibrotym często występowały m.in.: [REDACTED]

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została pozytywnie oceniona przez EMA na etapie rejestracji. Duże ryzyko zgonu u chorych z ciężką postacią zarostowej choroby żył po transplantacji komórek krwiotwórczych uzasadnia jego stosowanie u pacjentów z tym rozpoznaniem.

Konkurencyjność cenowa

Bezwzględny koszt terapii jest wysoki, jednak dla terapii brak jest komparatora.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Brak jest danych pozwalających jednoznacznie określić liczebność populacji docelowej i tym samym wpływ na wydatki płatnika publicznego. Szacunkowe dane wskazują na to, że w populacji pediatrycznej wskazania do stosowania leczniczego defibrotym może mieć poniżej 10 chorych rocznie. W takim przypadku wydatki płatnika publicznego należy określić jako wysokie.

Nieakceptowane wcześniej przez Radę profilaktyczne stosowanie leku, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, może prowadzić do bardzo wysokich obciążeń budżetu płatnika publicznego.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Defibrotym jest jedynym lekiem o potwierdzonej skuteczności w leczeniu zarostowej choroby żył po transplantacji komórek krwiotwórczych.

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 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.113.2019, „Defitelio (defibrotym) we wskazaniu: zarostowa choroba żył wątroby (ICD-10: K76.5)”, data ukończenia: 02 stycznia 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Gentium Srl).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Gentium Srl 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: Gentium Srl.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Opinia Rady Przejrzystości
nr 3/2020 z dnia 7 stycznia 2020 roku
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,
leku Stivarga (regorafenib) we wskazaniu: GIST jelita krętego
(ICD-10: C48)**

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Stivarga (regorafenib), tabletki powlekane a 40 mg, opakowanie po 84 tabletki, we wskazaniu: GIST jelita krętego (ICD-10: C48).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

GIST (ang. gastrointestinal stromal tumours), nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego cechujące się mutacjami aktywującymi m.in. w genach kodujących błonowe receptory KIT lub PDGFRA występują rzadko (do 200 nowych przypadków na rok), głównie u osób powyżej 50 roku życia. Zmiany zlokalizowane są najczęściej w żołądku, rzadziej w jelicie cienkim i mogą dawać przerzuty do otrzewnej oraz odległe. Leczenie GIST polega na resekcji zmian nowotworowych, a u pacjentów ze zmianami nienadającymi się do leczenia operacyjnego lub w przypadku postępu choroby po zabiegu na leczeniu farmakologicznym za pomocą inhibitorów kinazy tyrozynowej: imatynibu (dwukrotnie – początkowo w dawce 400 mg/d, a w razie progresji na mniejszej dawce - w większej 800 mg/d) i sunitynibu 50 mg/d.

Pacjent, którego dotyczy wnioskowana terapia, cierpi na GIST jelita krętego. Przeprowadzono u niego resekcję częściową jelita krętego z guzem, wycięto wyrostek robaczkowy, zmiany guzkowe otrzewnej ściennej i trzewnej, a następnie leczenie imatynibem, sunitynibem i sorafenibem nie przyniosło wyleczenia. Po leczeniu sorafenibem obserwowano dalszą progresję choroby z pojawieniem się nacieków nowotworowych w miednicy małej.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Regorafenib jest unikalnym inhibitorem wielu kinaz białkowych w tym VEGFR1, -2, -3, RAF-1, BRAF, PDGFR, FGFR, CSF1R, a także zmutowanej kinazy KIT, czynnika stymulującego onkogenę w GIST i także po niepowodzeniu leczenia



imatynibem i sunitynibem. Regorafenib jest zarejestrowany i stosowany na świecie w monoterapii do leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi GIST, u których doszło do progresji lub nietolerancji imatynibu i sunitynibu. W wytycznych NCCN z 2019 roku i ESMO z 2018 roku zaleca się w III linii u chorych z GIST włączenie regorafenibu po leczeniu imatynibem i sunitynibem.

Najważniejsze badanie randomizowane 3. fazy GRID (Demetri i wsp., Lancet 2013) roku, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo regorafenibu z placebo, przeprowadzono u pacjentów z GIST nieoperacyjnymi lub przerzutowymi, u których zastosowano wcześniej imatynib i sunitynib oraz, ewentualnie, dalsze linie leczenia, z wyjątkiem innych leków z grupy inhibitorów VEGFR poza sunitynibem. Badanie 2. fazy (George i wsp. J Clin Oncol 2012), w którym stosowano regorafenib z powodzeniem u 34 chorych z zaawansowanym GIST o podobnej charakterystyce traktowało wcześniejsze leczenie sorafenibem jako kryterium wykluczające z udziału w badaniu. Dalsza obserwacja chorych wskazana na szczególne korzyści z tego leku u chorych z mutacją w genie kodującym KIT w egzonie 11 i tych z niedoborem SDH. Sytuacja kliniczna przedstawiona we wniosku, tzn. stan po niepowodzeniu leczenia imatynibem, sunitynibem i sorafenibem stanowi sytuację szczególną, w której skuteczność podawania regorafenibu nie może być oceniona w wyżej wymienionych badaniach, zatem nie jest pewna. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2019 roku wskazują jednak na regorafenib i opcjonalnie sorafenib (wskazanie pozarejestracyjne) do stosowania w III linii leczenia, podkreślając potrzebę indywidualizacji leczenia u pacjentów, u których leczenie imatynibem i sunitynibem zakończyło się niepowodzeniem. Sorafenib jest lekiem obecnie refundowanym w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48). Wytyczne ESMO z 2018 roku oraz NCCN z 2019 roku u chorych z progresją na imatynibie i sunitynibie zalecają regorafenib w dawce 160 mg dziennie przez 3 z 4 tygodni cyklu terapii, a wymieniają sorafenib jako dalszą opcję terapeutyczną w leczeniu GIST, po wcześniejszym zastosowaniu imatynibu, sunitynibu i regorafenibu.

W 2015 roku Rada Przejrzystości (decyzja nr 28/2015) i Prezes AOTMiT wydali negatywne opinie odnośnie refundacji regorafenibu (produkt Stivarga) w ramach Programu Lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)”. Stivarga nie była dotychczas oceniana przez AOTMiT w wnioskowanym wskazaniu.

Przesłane 2 opinie ekspertów są niespójne. Jeden z nich ocenił, że u pacjenta nie ma wskazań do leczenia regorafenibem i sugerował włączenie chorego do badania klinicznego porównującego aksytynib z awelumabem. Ekspert prowadzący leczenie pacjenta, którego dotyczy wniosek, popierał wniosek

z powodu młodego wieku pacjenta, dobrego stanu ogólnego oraz dobrej odpowiedzi na zastosowane dotychczas leczenie, uzasadniając podanie sorafenibu w III linii leczenia jego dostępnością w Polsce w 2018 roku. Pacjent, którego dotyczy wniosek, rozpoczął już terapię regorafenibem, otrzymując jeden cykl z dobrym efektem klinicznym.

Bezpieczeństwo stosowania

Stosowanie regorafenibu w badaniach nad GIST, podobnie jak innych leków o podobnym mechanizmie działania, wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zespołu ręka-stopa (najczęstsza przyczyna redukcji dawki), nadciśnienia tętniczego, zmęczenia, braku apetytu, nudności, wymiotów, biegunki, zakażeń, hiperbilirubinemii, małopłytkowości. U pacjenta, którego dotyczy wniosek nie występowały istotne działania niepożądane.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Oszacowane koszty wnioskowanego leczenia na 3 cykle po 4 tygodnie (3 opakowania, 84 tabl po 40 mg) są wysokie.

Liczba pacjentów o podobnej charakterystyce klinicznej, u których można będzie rozważyć taką terapię trudna jest do oszacowania, ale najpewniej będą to pojedyncze osoby w ciągu roku.

Konkurencyjność cenowa

Aktualnie na liście refundacyjnej nie znajdują się żadne produkty lecznicze zawierające regorafenib. Nie odnaleziono informacji o odpowiednikach dla leku Stivarga.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Nie otrzymano żadnych opinii eksperckich odnośnie liczby pacjentów w Polsce potencjalnie kwalifikujących się do leczenia regorafenibem w sposób analogiczny do rozpatrywanego pacjenta. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych w literaturze na ten temat. Wobec powyższego odstąpiono od analizy wpływu na wydatki podmiotu.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W wytycznych, u pacjentów po niepowodzeniu 3 linii leczenia wymienia się możliwości leczenia operacyjnego, leczenie skojarzone oraz udział chorego w badaniach klinicznych, a także niekiedy powrót do leczenia imatynibem.

Główne argumenty decyzji

Przesłanką dla pozytywnej opinii jest znaczna poprawa stanu ogólnego chorego, po pierwszym cyklu leczenia regorafenibem, podczas gdy wcześniejsze leczenie 3 innymi inhibitorami kinaz białkowych, w tym imatynibem, sunitynibem i sorafenibem, zakończyło się niepowodzeniem.

Uwagi Rady

Rada zwraca uwagę, że w większości międzynarodowych wytycznych sorafenib nie jest rekomendowaną technologią w 3 linii leczenia GIST.

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 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.112.2019, „Stivarga (regorafenib) we wskazaniu GIST jelita krętego”, data ukończenia: 31 grudnia 2019 r.



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 4/2020 z dnia 7 stycznia 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Venclyxto (wenetoklaks) we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1) w ramach terapii skojarzonej z rytuksymabem u pacjenta w stanie ogólnym WHO 2

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Venclyxto (wenetoklaks), tabletki powlekane à 100 mg, we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1) w ramach terapii skojarzonej z rytuksymabem u pacjenta w stanie ogólnym WHO 2.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Przebieg naturalny przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL) jest bardzo zróżnicowany. W większości przypadków po fazie łagodnego przebiegu choroba kończy się okresem ciężkich powikłań i zgonem (po 5-10 latach). U niektórych chorych choroba przebiega od początku agresywnie i prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 lat.

Zgodnie z informacjami ujętymi w zleceniu, u pacjenta, którego dotyczy wniosek, chorobę podstawową rozpoznano ponad 9 lat temu. Pacjent dotychczas leczony był lekami przeciwnowotworowymi (Leukeran + Encorton, R-CHOP, ibrutynib, ponownie R-COP, R-B) oraz otrzymał zgody w trybie RDTL na wnioskowany lek Venclyxto w niższych dawkach (obecny wniosek dotyczy dawki 100 mg). Zgodnie z informacją od lekarza prowadzącego wnioskowana terapia jest najbardziej racjonalną opcją terapeutyczną, ponieważ leczenie chlorambucylem i kombinacjami z cyklofosfamidem okazało się mało skuteczne, fludarabina w monoterapii lub w kombinacji może być bardziej toksyczna, a obinatuzumab nie ma również finansowania i istnieje znaczne ryzyko niepowodzenia. Z kolei skojarzenie obinatuzumabu z wenetoklaksem znacznie podniosłoby koszty. Optymalnym postępowaniem wydaje się być zastosowanie wenetoklaksu z rytuksymabem (jak w programie



lekowym NFZ), jednak z powodu ograniczenia w zakresie stanu ogólnego ocenianego skalą WHO, pacjent nie może być do niego włączony.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Dostępne dane naukowe wskazują na możliwe korzyści z zastosowania wnioskowanej technologii w przypadku pacjentów z PBL. W badaniu M14-032 potwierdza aktywność wenetoklaksu zarówno w populacji z del17p i/lub mTP53 (odsetek pacjentów z odpowiedzią ogólną: 70%), jak i w populacji bez del17p i/lub mTP53 (odsetek pacjentów z odpowiedzią ogólną: 66%). W retrospektywnym badaniu Mato 2017 stosowanie VEN w populacji uprzednio leczonej inhibitorem receptora limfocytów B wiązało się z uzyskaniem ogólnej odpowiedzi na leczenie u 74% pacjentów, odpowiedź całkowitą raportowano u 32% pacjentów, a odpowiedź częściową u 42% chorych. W badaniu MURANO wykazano, że wenetoklaks z rytuksymabem istotnie statystycznie wydłuża przeżycie bez progresji (PFS), w porównaniu z komparatorem, a także wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) oraz istotnie większym odsetkiem pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (92% vs 72% wg niezależnej komisji). Odsetek pacjentów z negatywną chorobą resztkową we krwi obwodowej był istotnie statystycznie wyższy w grupie wenetoklaksu z rytuksymabem niż w grupie stosującej komparator.

Wytyczne praktyki klinicznej również wymieniają możliwość stosowania wenetoklaksu w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem w przypadku odpornej/nawrotowej postaci PBL.

Produkt leczniczy Venclyxto (wenetoklaks) we wnioskowanym wskazaniu był już oceniany przez Agencję, uzyskując w roku 2019 pozytywną opinię, także u pacjentów bez delekcji w obszarze 17p lub mutacji TP53, u których nie powiodła się zarówno immunochemioterapia oraz leczenie ibrutynibem.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu M14-032 wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego. Odnotowano 6 zgonów, spośród których dwa były następstwem zdarzeń niepożądanych (AE). Zaprzeszczenie leczenia z powodu AE odnotowano u 2 pacjentów. Najczęściej raportowanymi AE ($\geq 25\%$) były: biegunka, nudności, neutropenia, anemia, zmęczenie, zmniejszenie liczby płytek krwi oraz trombocytopenia. Z kolei najczęściej raportowanymi AE stopnia 3./4. ($\geq 15\%$) były neutropenia, anemia, trombocytopenia.

W grupie obserwowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów doświadczających AE stopnia 3. i 4. niż w grupie leczonej komparatorami. Mimo to stosowanie wenetoklaksu z rytuksymabem wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem zgonu ogółem. Dla pozostałych wyników z

analizy bezpieczeństwa nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Europejska Agencja Leków uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Venclyxto przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w UE. Znaczna część pacjentów reagowała na lek Venclyxto po tym jak inne sposoby leczenia nie sprawdziły się lub okazały się nieskuteczne. Działania niepożądane leku uznaje się za dopuszczalne.

Konkurencyjność cenowa

Koszt koszt 90-dniowej terapii obejmującej zużycie trzech opakowań Venclyxto (wenetoklaks) jest wysoki. Należy również zwrócić uwagę, że cena opakowania leku Venclyxto, oszacowana na podstawie kosztu 3-miesięcznej terapii podanego w zleceniu Ministra Zdrowia (MZ), jest wyższa od ceny leku wynikającej z aktualnego Obwieszczenia MZ.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej, nie jest znana liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

U pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową zaleca się leczenie dobrane indywidualnie do każdego pacjenta i do typu komórek białaczkowych. W związku z tym, iż u wnioskowanego pacjenta stosowano terapię ibrutynibem, został on wykluczony jako alternatywna forma leczenia. Przyjęto, że w analizowanym przypadku technologią alternatywną może być zastosowanie leku Zydelig (idelalizyb) w skojarzeniu z rytuksymabem. Należy jednak wziąć pod uwagę, że w przypadku idelalizybu podobny mechanizm działania do ibrutynibu (którym pacjent wcześniej był nieskutecznie leczony) nie daje podstaw, aby oczekiwać skutecznego 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 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: WS.422.4.2019, „Venclyxto (wenetoklaks) we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD-10: C91.1) w ramach terapii skojarzonej z rituksimabem u pacjenta w stanie ogólnym WHO 2”, data ukończenia: 2 stycznia 2020 r.