



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**PODSUMOWANIE WYNIKÓW DLA TECHNOLOGII
LEKOWYCH ZAKWALIFIKOWANYCH DO OCENY
W RAMACH OPRACOWANIA WYKAZU TECHNOLOGII
LEKOWYCH O WYSOKIM POZIOMIE INNOWACYJNOŚCI**

Opracowanie zbiorcze

nr BP.425.1.2022

Data ukończenia: 18 lutego 2022 r.

Spis treści

Spis treści	2
Problem decyzyjny	8
1/2022 Abecma	9
1.1 Przedmiot analizy	9
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	9
1.3 Ocena populacji docelowej	10
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych	10
1.5 Ocena siły interwencji.....	10
1.6 Ocena ekonomiczna.....	12
1.7 Ocena niepewności wnioskowania	12
2/2022 Brukinsa	12
1.1 Przedmiot analizy	12
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	12
1.3 Ocena populacji docelowej	13
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych	13
1.5 Ocena siły interwencji.....	14
1.6 Ocena ekonomiczna.....	15
1.7 Ocena niepewności wnioskowania	15
3/2022 Bylvay	15
1.1 Przedmiot analizy	15
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	16
1.3 Ocena populacji docelowej	17
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych	17
1.5 Ocena siły interwencji.....	17
1.6 Ocena ekonomiczna.....	19
1.7 Ocena niepewności wnioskowania	19
4/2022 Copiktra CLL	19
1.1 Przedmiot analizy	19
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	20
1.3 Ocena populacji docelowej	20
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych	20
1.5 Ocena siły interwencji.....	20
1.6 Ocena ekonomiczna.....	21
1.7 Ocena niepewności wnioskowania	21
5/2022 Copiktra FL	21
1.1 Przedmiot analizy	21
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	21
1.3 Ocena populacji docelowej	22

1.4	Ocena jakości dowodów naukowych	22
1.5	Ocena siły interwencji.....	22
1.6	Ocena ekonomiczna.....	23
1.7	Ocena niepewności wnioskowania	23
6/2022	Elzonris	23
1.1	Przedmiot analizy	23
1.2	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	23
1.3	Ocena populacji docelowej	24
1.4	Ocena jakości dowodów naukowych	24
1.5	Ocena siły interwencji.....	25
1.6	Ocena ekonomiczna.....	25
1.7	Ocena niepewności wnioskowania	25
7/2022	Enhertu.....	26
1.1	Przedmiot analizy	26
1.2	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	26
1.3	Ocena populacji docelowej	27
1.4	Ocena jakości dowodów naukowych	28
1.5	Ocena siły interwencji.....	28
1.6	Ocena ekonomiczna.....	29
1.7	Ocena niepewności wnioskowania	30
8/2022	Enspryng.....	30
1.1	Przedmiot analizy	30
1.2	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	30
1.3	Ocena populacji docelowej	30
1.4	Ocena jakości dowodów naukowych	31
1.5	Ocena siły interwencji.....	31
1.6	Ocena ekonomiczna.....	31
1.7	Ocena niepewności wnioskowania	32
9/2022	Fintepla.....	32
1.1.	Przedmiot analizy	32
1.2.	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	32
1.3.	Ocena populacji docelowej	33
1.4	Ocena jakości dowodów naukowych	34
1.5	Ocena siły interwencji.....	34
1.6	Ocena ekonomiczna.....	35
1.7	Ocena niepewności wnioskowania	35
10/2022	Gavreto.....	35
1.1.	Przedmiot analizy	35
1.2.	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	35
1.3.	Ocena populacji docelowej	36

1.4	Ocena jakości dowodów naukowych	36
1.5	Ocena siły interwencji.....	36
1.6	Ocena ekonomiczna.....	37
1.7	Ocena niepewności wnioskowania	37
11/2022	Imcivree.....	38
1.1.	Przedmiot analizy	38
1.2.	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	38
1.3.	Ocena populacji docelowej	38
1.4.	Ocena jakości dowodów naukowych	38
1.5.	Ocena siły interwencji.....	38
1.6.	Ocena ekonomiczna.....	39
1.7.	Ocena niepewności wnioskowania	39
12/2022	Jemperli.....	40
1.1.	Przedmiot analizy	40
1.2.	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	40
1.3.	Ocena populacji docelowej	41
1.4.	Ocena jakości dowodów naukowych	41
1.5.	Ocena siły interwencji.....	41
1.6.	Ocena ekonomiczna.....	41
1.7.	Ocena niepewności wnioskowania	42
13/2022	Koselugo.....	42
1.1.	Przedmiot analizy	42
1.2.	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	43
1.3.	Ocena populacji docelowej	44
1.4.	Ocena jakości dowodów naukowych	44
1.5.	Ocena siły interwencji.....	45
1.6.	Ocena ekonomiczna.....	46
1.7.	Ocena niepewności wnioskowania	46
14/2022	Libmeldy.....	47
1.1	Przedmiot analizy	47
1.2	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	47
1.3	Ocena populacji docelowej	48
1.4	Ocena jakości dowodów naukowych	48
1.5	Ocena siły interwencji.....	48
1.6	Ocena ekonomiczna.....	50
1.7	Ocena niepewności wnioskowania	50
15/2022	Minjuvi.....	50
1.1	Przedmiot analizy	50
1.2	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	52
1.3	Ocena populacji docelowej	54

1.4	Ocena jakości dowodów naukowych	54
1.5	Ocena siły interwencji.....	55
1.6	Ocena ekonomiczna.....	57
1.7	Ocena niepewności wnioskowania	58
16/2022	Nexpovio	59
1.1	Przedmiot analizy	59
1.2	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	59
1.3	Ocena populacji docelowej	60
1.4	Ocena jakości dowodów naukowych	60
1.5	Ocena siły interwencji.....	61
1.6	Ocena ekonomiczna.....	62
1.7	Ocena niepewności wnioskowania	62
17/2022	Pemazyre	63
1.1	Przedmiot analizy	63
1.2	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	63
1.3	Ocena populacji docelowej	63
1.4	Ocena jakości dowodów naukowych	63
1.5	Ocena siły interwencji.....	64
1.6	Ocena ekonomiczna.....	64
1.7	Ocena niepewności wnioskowania	65
18/2022	Qinlock	65
1.1	Przedmiot analizy	65
1.2	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	65
1.3	Ocena populacji docelowej	66
1.4	Ocena jakości dowodów naukowych	66
1.5	Ocena siły interwencji.....	66
1.6	Ocena ekonomiczna.....	67
1.7	Ocena niepewności wnioskowania	68
19/2022	Retsevmo RRT	68
1.1.	Przedmiot analizy	68
1.2.	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	69
1.3.	Ocena populacji docelowej	70
1.4.	Ocena jakości dowodów naukowych	71
1.5.	Ocena siły interwencji.....	71
1.6.	Ocena ekonomiczna.....	71
1.7.	Ocena niepewności wnioskowania	72
20/2022	Retsevmo RT	72
1.1.	Przedmiot analizy	72
1.2.	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	73
1.3.	Ocena populacji docelowej	74

1.4.	Ocena jakości dowodów naukowych	74
1.5.	Ocena siły interwencji.....	75
1.6.	Ocena ekonomiczna.....	75
1.7.	Ocena niepewności wnioskowania	76
21/2022	Retsevmo NDRP	76
1.1.	Przedmiot analizy	76
1.2.	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	77
1.3.	Ocena populacji docelowej	77
1.4.	Ocena jakości dowodów naukowych	77
1.5.	Ocena siły interwencji.....	77
1.6.	Ocena ekonomiczna.....	78
1.7.	Ocena niepewności wnioskowania	79
22/2022	Ryeqo	79
1.1	Przedmiot analizy	79
1.2	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	80
1.3	Ocena populacji docelowej	80
1.4	Ocena jakości dowodów naukowych	81
1.5	Ocena siły interwencji.....	81
1.6	Ocena ekonomiczna.....	82
1.7	Ocena niepewności wnioskowania	82
23/2022	Sogroya	83
1.1	Przedmiot analizy	83
1.2	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	83
1.3	Ocena populacji docelowej	84
1.4	Ocena jakości dowodów naukowych	85
1.5	Ocena siły interwencji.....	85
1.6	Ocena ekonomiczna.....	88
1.7	Ocena niepewności wnioskowania	88
24/2022	Tecartus	89
1.1	Przedmiot analizy	89
1.2	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	90
1.3	Ocena populacji docelowej	92
1.4	Ocena jakości dowodów naukowych	92
1.5	Ocena siły interwencji.....	93
1.6	Ocena ekonomiczna.....	94
1.7	Ocena niepewności wnioskowania	94
25/2022	Trodelvy	95
1.1	Przedmiot analizy	95
1.2	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	95
1.3	Ocena populacji docelowej	96

1.4	Ocena jakości dowodów naukowych	96
1.5	Ocena siły interwencji.....	96
1.6	Ocena ekonomiczna.....	96
1.7	Ocena niepewności wnioskowania	97
26/2022	Tukysa	98
1.1	Przedmiot analizy	98
1.2	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	98
1.3	Ocena populacji docelowej	99
1.4	Ocena jakości dowodów naukowych	100
1.5	Ocena siły interwencji.....	100
1.6	Ocena ekonomiczna.....	101
1.7	Ocena niepewności wnioskowania	102
27/2022	Voxzogo	102
1.1	Przedmiot analizy	102
1.2	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	102
1.3	Ocena populacji docelowej	103
1.4	Ocena jakości dowodów naukowych	103
1.5	Ocena siły interwencji.....	103
1.6	Ocena ekonomiczna.....	104
1.7	Ocena niepewności wnioskowania	104
	Wykaz załączników	105

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 40 ust. 2. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.) ustalenie poziomu innowacyjności technologii lekowych stosowanych w onkologii lub chorobach rzadkich oraz ustalenie danych gromadzonych w rejestrze medycznym, w tym między innymi wskaźników oceny efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zdrowotnych dokonywane jest przez Agencję w formie wykazu technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności nie rzadziej niż raz do roku.

Działając na podstawie art. 40a ust. 4 ustawy o refundacji (u o ref) Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (zwana dalej „Agencją”) opracowała zasady tworzenia wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (zwany dalej „wykazem TLI”) oraz metodykę oceny zasadności umieszczenia leków w wykazie TLI, uwzględniając wiedzę z zakresu oceny technologii medycznych, w szczególności oczekiwane efekty zdrowotne, biorąc pod uwagę między innymi siłę interwencji, jakość danych naukowych, niezaspokojoną potrzebę zdrowotną, wielkość populacji docelowej oraz priorytety zdrowotne. Szczegółowe zapisy dotyczące zasad tworzenia wykazu TLI oraz metodyki oceny przedstawiono w dokumencie pn. Założenia do wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności stosowanych w onkologii lub chorobach rzadkich.

Niniejszy dokument stanowi opracowanie zbiorcze, które przedstawia kluczowe informacje i podsumowanie dotyczące wyników dla technologii lekowych zakwalifikowanych do oceny w ramach opracowania pierwszego wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (zwanym dalej „wykazem TLI”), o którym mowa w art. 40a ust. 2 o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wprowadzone ustawą o Funduszu Medycznym.

Załączniki do niniejszego dokumentu stanowią opracowania analityczne dotyczące oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego, w których przedstawiono szczegółowe informacje i wyniki w odniesieniu do ocenianych technologii medycznych w następujących zakresach:

- Przedmiot analizy,
- Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej,
- Ocena populacji docelowej,
- Ocena jakości dowodów naukowych,
- Ocena siły interwencji,
- Ocena ekonomiczna,
- Ocena niepewności wnioskowania.

1/2022 Abecma

1.1 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest produkt leczniczy Abecma (idekabtagen wikleucel) zarejestrowany 18.08.2021 r. we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38 i wykazano progresję podczas ostatnio stosowanego leczenia.

Decyzją wykonawczą KE z 20.04.2017 r. nadano status leku sierocego.

Produkt Abecma dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Zostało to przyznane w interesie zdrowia publicznego, ponieważ lek jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby medyczne, korzyści z natychmiastowej dostępności przewyższają ryzyko wynikające z mniej wyczerpujących danych niż zwykle wymagane. Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającemu dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

Lek ma postać dyspersja do infuzji o dawce 260–500 x 10⁶ komórek. Produkt leczniczy Abecma podaje się w jednorazowej infuzji dożylniej.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Szpiczak mnogi (plazmocytowy) jest wieloetapowo przebiegającą chorobą nowotworową charakteryzującą się niekontrolowaną, wielogniskową proliferacją monoklonalnych plazmocytów w szpiku wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę bądź jej fragmenty i powodujących uszkodzenia narządowe.

Szpiczak plazmocytowy stanowi ~1% wszystkich nowotworów złośliwych i ~14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie wynosi 4,5-6/100 000. Występuje nieco częściej u mężczyzn, szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). 20-30% chorych ma >80 lat, ~5% chorych <60 lat, a <2% ma mniej niż 40 lat. Ryzyko zachorowania u osób bezpośrednio spokrewnionych z chorymi jest 3,7-krotnie większe.

Odnalezione wytyczne dotyczące postępowania w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie szpiczaka plazmocytozowego nie prezentują jednolitego standardu postępowania. Ogólnie wytyczne zalecają udział w badaniach klinicznych, w tym badaniach klinicznych z użyciem technologii CAR-T. Wszystkie wytyczne wskazują, iż wybór sposobu leczenia uwarunkowany jest szeregiem czynników i wymaga indywidualnego podejścia do pacjenta. Wytyczne europejskie jako jedyne precyzują rekomendowane postępowanie w przypadku potrójnej oporności (na lek immunomodulujący, PI oraz p/ciało anti-CD38) wskazując na dwie opcje: Sd (selineksor, deksametazon) lub belantamab mafodotin w monoterapii. W wytycznych nie odnaleziono informacji o ocenianym leku, jednak należy wspomnieć, że wytyczne europejskie zostały opublikowane przed zatwierdzeniem Abecma przez Komisję Europejską. Odnaleziono także wytyczne Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej (IMWG 2021), które jako alternatywne formy leczenia w 4 linii zalecają: selineksor w monoterapii, panobinostat z IP, schemat VdR-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd) oraz belantamab mafodotin. Podobnie jak w przypadku wytycznych EHA-ESMO, wytyczne międzynarodowe zostały wydane przed dopuszczeniem do obrotu produktu leczniczego Abecma. Rekomendacje amerykańskie wymieniają wiele schematów w przypadku nawrotu po 1 – 3 linii leczenia, zalecając zastosowanie daratumumabu w monoterapii w przypadku niepowodzenia po 3 liniach leczeniach, w tym IP i IMiD lub podwójnej oporności na IP i IMiD. Według amerykańskich wytycznych, oceniany lek na równi z belantamab mafodotin jest wymieniony jako opcja po 4 liniach leczenia, w przypadku wcześniejszego leczenia p/ciałem antiCD38, inhibitorem proteasomu oraz lekiem immunomodulującym.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD-10: C90.0 są różne schematy stosowane w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego” m.in. Rd, Pd, DVd, Kd, KRd, IRd. Żaden z wymienionych wytycznych w ocenianym wskazaniu schemat nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce. Pacjenci mogą wziąć udział w badaniach klinicznych.

Zgodnie z dokumentem EPAR, istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna większej liczby opcji leczenia umożliwiających osiągnięcie głębokich i trwałych odpowiedzi, które dają możliwość odstępów czasowych

bez leczenia i poprawy jakości życia (QoL) u pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie MM, którzy otrzymali ≥ 3 wcześniejsze terapie, w tym środek immunomodulujący, PI i przeciwciało anti-CD38.

1.3 Ocena populacji docelowej

Populację docelową dla ocenianej technologii medycznej oszacowano na 80 (min 72; max 88) pacjentów w skali roku. Przyjęto, że wszyscy pacjenci będą stosować lek Abecma. Należy zaznaczyć, że w rzeczywistości nie wszyscy pacjenci otrzymają ocenianą technologię, ww. oszacowania można traktować jak górną granicę oszacowania populacji docelowej.

Należy mieć na uwadze niepewność powyższej liczby, ze względu na korzystanie ze schematu DVd, również przez pacjentów w I linii leczenia (obejmującą bortezomib oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i gdy celowe jest ponowne leczenie bortezomibem zgodnie z zaleceniami klinicznymi pod warunkiem niewystępowania polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego ≥ 2 stopnia) oraz możliwość korzystania w II i III linii leczenia, nie tylko w IV. Również odsetek pacjentów, którzy prawdopodobnie otrzymają IV linię leczenia, zaczerpnięty z EPAR, należy uznać za ograniczenie, ponieważ został oparty na danych z krajów Europy Zachodniej, nie odnaleziono danych dot. takich pacjentów w Polsce. W związku z brakiem bardziej adekwatnych danych epidemiologicznych, oszacowania te przyjęto jako możliwe do zastosowania dla aktualnie ocenianego wskazania.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Abecma u dorosłych chorych z opornym, nawrotowym szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38 oceniano w otwartym, jednoramiennym, wielośrodkowym, wielokohortowym badaniu fazy II (KarMMA).

Badanie składało się z trzech etapów: leczenie wstępne (badanie przesiewowe, leukaferesa i jeśli wskazane, terapia pomostowa); leczenie (chemioterapia limfodeplecyjna i infuzja ide-cel); okres po zakończeniu leczenia (badanie w toku).

Spośród 140 pacjentów włączonych do badania (tj. pacjentów poddanych leukaferesie), infuzję produktu Abecma podano 128 pacjentom. Pacjenci, którzy otrzymali infuzję ide-cel (populacja mITT) zostało zdefiniowanych przez Wnioskodawcę jako populacja podstawowa do oceny skuteczności. Jednak jak zaznacza w raporcie, EMA swoją ocenę analizy oparła na wynikach populacji ITT (140 pacjentów włączonych do badania), które uznaje za główne wyniki analizy skuteczności.

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), natomiast przeżycie całkowite, jakość życia, przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiedź całkowita były oceniane jako drugorzędowe punkty końcowe.

Jak wskazano w EPAR „Assessment Report”, populacja docelowa w badaniu nie jest reprezentatywna dla „populacji ostatniej linii”, dla której dopuszczalne byłoby przeprowadzenie badania bez grupy kontrolnej. Zaznaczono, że w obecnym wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, brak alternatywnych terapii nie został uzasadniony. Niemniej jednak, w świetle danych dot. skuteczności (oryg. „in light of the rather compelling efficacy data”), dodatkowo potwierdzonych przez skorygowane porównanie pośrednie z kontrolą zewnętrzną, przedstawiony zestaw danych klinicznych EMA uważa za wystarczający do przeprowadzenia oceny korzyści/ryzyka.

Jednakże pomimo dobrej oceny jakości badania wg narzędzia NICE dla badań jednoramiennych, należy mieć na uwadze występujące ograniczenia, takie jak brak grupy kontrolnej, badanie metodą otwartej próby, niewielka populacja, krótki okres obserwacji, wysoce dobrana populacja pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, która może nie być reprezentatywna. Wymienione ograniczenia w znacznym stopniu mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania oraz odnoszenie wyników badania do praktyki klinicznej.

1.5 Ocena siły interwencji

Skuteczność produktu leczniczego Abecma u dorosłych pacjentów z opornym / nawrotowym szpiczakiem mnogim oceniano w otwartym, jednoramiennym, wielośrodkowym, niekontrolowanym badaniu fazy II – KarMMA. Pacjenci kwalifikujący się do udziału w badaniu byli w stanie progresji choroby po ostatnim leczeniu lub wykazali oporność na ostanie leczenia.

Do badania włączono łącznie 140 pacjentów, którzy następnie przeszli leukaferesę. Infuzję idekabtagen wkleucel otrzymało 128 pacjentów. Populacja ITT została określona jako wszyscy pacjenci, których poddano leukaferesie.

W trakcie badania oceniano przeżycie całkowite, jakość życia, przeżycie wolne od progresji choroby, odsetek całkowitych odpowiedzi, czas do odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi, minimalną chorobę resztkową oraz ogólny wskaźnik odpowiedzi, który stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy badania.

Dla populacji ITT, przy dacie odcięcia danych 07.04.2020 r. oraz medianie czasu obserwacji dla wszystkich pacjentów, którzy przeżyli wynoszącą 17,0 miesięcy, zgłoszona mediana OS w populacji włączonej do badania wyniosła 21,4 miesiąca (95% CI: 19,3; NE).

Wyniki zgłaszane przez pacjentów (ang. Patient-reported outcomes) oceniano w badaniu za pomocą instrumentów EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L i EORTC QLQ-MY20. Przeanalizowano pięć domen z EORTC QLQ-C30 (Zmęczenie, Ból, Funkcjonowanie Fizyczne, Funkcjonowanie Poznawcze i Globalne Zdrowie/QoL) oraz dwie podskale EORTC QLQ-MY20 (Objawy Choroby i Skutki Uboczne). Wyniki były zgłaszane do 15. miesiąca, w skali EORTC-QLQ-C30 w domenach Zmęczenie, Ból (w obu do 9. miesiąca), Funkcjonowanie Fizyczne oraz Zdrowie Globalne/QoL wykazano klinicznie znaczącą poprawę średnich wyników względem wartości początkowej. W domenie Funkcjonowanie Poznawcze wykazano stabilną wartość do 9. miesiąca i później, przy średnich wynikach wyjściowych zbliżonych do wyników w populacji ogólnej. Natomiast, w skali EORTC QLQ-MY20 w domenie Objawy Choroby wykazano niewielkie klinicznie znaczącą poprawę od wartości początkowej od 4. Do 15. miesiąca po leczeniu, a w domenie Skutki Uboczne nie wykazano klinicznie i statystycznej różnicy średnich wyników od wartości wyjściowych.

W populacji ITT czas przeżycia wolny od progresji choroby obliczono na podstawie daty włączenia (tj. daty leukaferazy). Przy dacie odcięcia danych 07.04.2020 r. mediana obserwacji wyniosła 15,1 miesiąca, a mediana PFS wyniosła 8,3 miesiąca (95%CI: 6,7; 12,0).

Odsetek obiektywnych odpowiedzi w populacji włączonej do badania (ITT) wyniósł 67,1% (95% CI: 59,4, 74,9) i był to wynik istotny statystycznie (patrz hipoteza badania). W późniejszym punkcie odcięcia danych, tj. 7 kwietnia 2020 r., nie było zmian w ORR w populacji włączonej w stosunku do punktu odcięcia danych 16 października 2019 r. 42 pacjentów ze 140 (30%) poddanych leukaferazie, przy dacie odcięcia danych 07.04.2020 r. wykazało całkowitą odpowiedź lub lepszą. Czas trwania odpowiedzi (mediana) w populacji ITT wyniósł 10,6 miesiąca (95%CI: 8,0; 11,4).

W badaniu KarMMA zdarzenia niepożądane zgłoszono u wszystkich 128 (100%) pacjentów leczonych ide-cell. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były hematologiczne działania toksyczne, w tym neutropenia u 117 pacjentów (91,4%), zespół uwalniania cytokin (CRS) u 107 pacjentów (83,6%), niedokrwistość u 89 pacjentów (69,5%) i małopłytkowość u 81 pacjentów (63,3%). Łącznie 86 (67,2%) pacjentów miało co najmniej 1 poważne AE. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi ($\geq 5\%$ pacjentów) były CRS u 22 pacjentów (17,2%), ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego u 13 (10,2%) pacjentów, zapalenie płuc u 11 (8,6%) pacjentów i gorączka neutropeniczna u 9 (7,0%) pacjentów.

Ogólna ocena bezpieczeństwa w raporcie EMA oparto na danych dot. 184 osób, a większość z nich to osoby w wieku <65 lat. Na podstawie liczby narażonych osób wykryto tylko typowe dla terapii CAR T zdarzenia niepożądane. Ponadto badanie jednoramienne wprowadza niepewność w ocenie bezpieczeństwa i nie pozwala na oddzielenie działań niepożądanych przypisywanych ide-cel od np. chemioterapii limfatycznej (LDC), którą przeprowadza się przed infuzją leku Abecma. Krótki czas obserwacji (15,5 miesiąca na analizę zbiorczą badania głównego i badania pomocniczego) oznacza, że nie można ocenić długoterminowego bezpieczeństwa, a zatem potrzeba więcej danych z obserwacji długoterminowej z innych badań, aby móc do oceny długoterminowego bezpieczeństwa produktu. Szczególnymi obawami w tym zakresie są wtórne nowotwory złośliwe i długoterminowe neurologiczne AE, z których wiele nadal trwało w dniu odcięcia danych.

W raporcie EMA przedstawiono także wyniki porównania pośredniego pomiędzy wynikami badania KarMMA a retrospektywnym badaniem Real World (NDS-MM-003), z którego analizowano dane od 190 pacjentów o cechach podobnych do populacji badania rejestracyjnego Abecma. Wyniki porównania wykazały klinicznie istotną i statystycznie istotną korzyść ide-cel we wszystkich predefiniowanych punktach końcowych skuteczności, z ORR wynoszącym 69,4% (95% CI: 60,3; 80,0) dla ide-cel vs 32,0% (95% CI: 24,1, 42,5) dla kohorty kwalifikującej się do RW. Współczynnik ryzyka dla PFS (0,43 (95% CI: 0,30, 0,62, $p < 0,0001$) również przemawiał na korzyść ide-cel. Dodatkowo przedstawiono wyniki porównania pośredniego metodą MAIC (ang. Matching-adjusted indirect comparison) przeprowadzone przy użyciu danych z badania KarMMA (idekabtagen wikleucel) i zagregowanych danych podsumowanych z badań STORM 2 (selineksor) oraz DREAMM-2 (belantamab mafodotin). W przypadku włączonej populacji, efektywna wielkość próby (ang. effective sample size, ESS) została zmniejszona o odpowiednio 56,3% i 57,7% dla porównań z selineksor i belantamab.

W przypadku obu porównań badane populacje były ogólnie bardziej intensywnie leczone wstępnie i bardziej odporne niż w badaniu KarMMA, co prowadziło do znacznego zmniejszenia efektywnej wielkości próbki (blisko 60%). Jak wskazała EMA, pomimo ograniczeń pośrednich porównań schematów leczenia, wyniki wskazują, że leczenie ide-cel wiąże się z częstościami odpowiedzi, które znacznie przewyższają te zgłaszane

przy obecnym standardzie opieki. Trwałość odpowiedzi została potwierdzona, a utrzymujące się odpowiedzi zaobserwowano u 29 z 94 respondentów (30,9%) przy ostatnim odcięciu danych. Wyniki PFS i OS również wydają się przekonujące w kontekście dostarczonych danych zewnętrznych, co stanowi dalsze wsparcie dla trwałych korzyści płynących z ide-cel.

1.6 Ocena ekonomiczna

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Przeprowadzone analizy wskazują, że oszacowany koszt terapii idekabtagenem wikleucel dla jednego pacjenta wynosi ok. 1,83 mln PLN. Zgodnie z ChPL Abecma, przed rozpoczęciem leczenia ide-cel, niezbędnym etapem jest przeprowadzenie przez 3 dni chemioterapii limfodeplecyjnej złożonej z cyklofosfamidu w dawce 300 mg/m² w podaniu dożylnym i fludarabiny w dawce 30 mg/m² w podaniu dożylnym. Oszacowany koszt schematu chemioterapii limfodeplecyjnej jest nieznaczny w porównaniu do oszacowanego kosztu terapii idekabtagenem wikleucel.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Niepewność wnioskowania dotyczy głównie ograniczeń analizy klinicznej przedstawionych w ramach oceny jakości dowodów naukowych.

2/2022 Brukinsa

1.1 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest produkt leczniczy Brukinsa (zanubrutynib) zarejestrowany 22.11.2021 r. we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną metodę leczenia, albo w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do stosowania chemioimmunoterapii.

Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającemu dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

Lek ma postać kapsułek twardych po 80 mg w opakowaniu 120 kaps. Produkt leczniczy Brukinsa podaje się doustnie. Zalecana dawka dobową zanubrutynibu wynosi 320 mg przyjmowana raz na dobę. W badaniu rejestracyjnym lek przyjmowano do momentu progresji choroby albo wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Zanubrutynib to inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. Bruton tyrosine kinase, BTK). Zanubrutynib tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową w miejscach aktywności BTK, prowadząc do zahamowania aktywności BTK.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Makroglobulinemia Waldenströma (WM, Waldenström Macroglobulinemia) to chłoniak limfoplazmocytowy zlokalizowany w szpiku, którego komórki produkują monoklonalną immunoglobulinę IgM.

Chłoniak limfoplazmocytowy jest nowotworem złożonym z małych limfocytów B, plazmocytoidalnych limfocytów i komórek plazmatycznych, który zwykle zajmuje szpik kostny (czasami węzły chłonne i śledzionę) oraz który jednocześnie nie spełnia kryteriów rozpoznania innego nowotworu z małych limfocytów B, mogącego również charakteryzować się plazmocytowym zróżnicowaniem komórkowym.

Makroglobulinemia Waldenströma należy do odmiany występującej rzadko, zazwyczaj u osób powyżej 65 roku życia (zdarza się również u osób młodszych). Nieco częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet. Roczna zapadalność w Europie szacowana jest na ~7/1 mln wśród mężczyzn oraz ~4/1 mln wśród kobiet. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 64 lata.

Według różnych źródeł mediana czasu przeżycia chorych wynosi od 6,4 do 8 lat. Rokowanie uzależnione jest również od grupy ryzyka – według Międzynarodowego Indeksu Progностycznego dla WM z 2009 r. W zależności od liczby czynników ryzyka oszacowano prawdopodobieństwo 5-letniego całkowitego przeżycia na 87%, 68% i 36%, odpowiednio u chorych z grupy niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka. Międzynarodowy Indeks

Progностyczny dla WM został opracowany dla chorych wymagających leczenia systemowego, nie powinno się go używać w określaniu wskazań do leczenia dla poszczególnych chorych.

Odnaleziono pięć wytycznych klinicznych, dwie polskie: PTOK 2020 oraz PGSz 2021, europejskie (ESMO 2018), amerykańskie (NCCN 2021) oraz międzynarodowe (IWWM 2020). Polskie oraz europejskie wytyczne zostały opublikowane przed zarejestrowaniem ocenianego leku przez EMA. Zgodnie z powyższymi wytycznymi w przypadku pacjentów niekwalifikujących się do chemioimmunoterapii w pierwszej linii można rozważyć zastosowanie ibrutynibu w monoterapii, a w przypadku nawrotu choroby, w pierwszej kolejności zaleca się udział w badaniach klinicznych z nowymi lekami. Poza badaniami klinicznymi wybór leczenia kolejnej linii zależy od rodzaju terapii zastosowanej w pierwszej linii, czasu jej trwania, odpowiedzi na leczenie oraz stanu ogólnego chorego i chorób towarzyszących oraz planowanej procedury auto-HSCT. W przypadku nawrotu w czasie krótszym niż rok oraz oporności na wcześniejsze leczenie zawierające rytuksymab, autorzy wytycznych zalecają monoterapię ibrutynibem. U pacjentów, u których odpowiedź na leczenie trwała od 1 roku do 3 lat zaleca się ibrutynib lub schematy chemioterapii zawierające inne leki niż stosowane wcześniej, a u pacjentów z nawrotem WM po 3 latach zastosowanie alternatywnego schematu lub ibrutynib.

W wytycznych IWWM 2020 (również opublikowanych przed zarejestrowaniem leku Brukina) stwierdzono, że chemioimmunoterapia (RCD lub bendamustyna z rytuksymabem), R-BorD, sam ibrutynib i ibrutynib z rytuksymabem są preferowanymi opcjami leczenia podstawowego u pacjentów z objawową makroglobulinemią Waldenströma. Te schematy mogą być również stosowane w leczeniu pacjentów z nawrotem lub opornością na leczenie. Jednak, jak zaznaczono, nie ustalono, który schemat leczenia zapewnia najlepszy profil bezpieczeństwa i skuteczności. Powodem braku konsensusu jest brak prospektywnych randomizowanych badań porównujących te schematy. Autorzy wytycznych zalecają również udział w badaniach klinicznych pacjentom z objawową WM.

Wytyczne amerykańskie (opublikowane po zarejestrowaniu ocenianego leku) wymieniają zanubrutynib w monoterapii jako preferowany schemat zarówno w leczeniu I linii jak i w nawrotach, wymieniając przy tym pozostałe preferowane schematy: BR (bendamustyna / rytuksymab); R-Bor-D (rytuksymab/bortezomib/deksametazon); IR (ibrutynib/rytuksymab); RCD (rytuksymab/cyklofosfamid/deksametazon). Zanubrutynib oraz schemat IR są rekomendowane z siłą kategorią 1, tzn. istnieją wysokiej jakości dowody oraz ogłoszono jednogłośny konsensus zalecający interwencję.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w EPAR Assessment Report Brukina, odnalezionych wytycznych klinicznych potencjalnym komparatorem dla ocenianego leku powinien być ibrutynib, jednak jest to produkt leczniczy niefinansowany ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu makroglobulinemia Waldenströma.

1.3 Ocena populacji docelowej

Populację docelową dla ocenianej technologii medycznej oszacowano na 203 (min 183; max 223) pacjentów. Przyjęto, że wszyscy pacjenci będą stosować zanubrutynib. Należy zaznaczyć, że w rzeczywistości nie wszyscy pacjenci otrzymają ocenianą technologię, ww. oszacowania można traktować jak górną granicę oszacowania populacji docelowej. Istnieje także niepewność w zakresie rzeczywistego odsetka pacjentów, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną metodę leczenia albo nie kwalifikują się do stosowania chemioimmunoterapii w leczeniu pierwszego rzutu z WM w Polsce.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Produkt leczniczy Brukina został zarejestrowany na podstawie randomizowanego, przeprowadzonego metodą otwartej próby badania klinicznego fazy III o akronimie ASPEN. Badanie to zostało przeprowadzone w 80 ośrodkach w USA, Australii oraz Europie i uczestniczyło w nim łącznie 229 pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma. Pacjentów włączonych do badania podzielono na dwie Kohorty, w zależności od obecności MYD88MUT (Kohorta 1) lub MYD88WILD-TYPE (Kohorta 2). Pacjenci z Kohorty 1 zostali zrandomizowani do Ramienia A (zanubrutynib - 160 mg dwa razy dziennie) lub Ramienia B (ibrutynib - 420 mg na dobę). W Kohorcie 2 wszyscy pacjenci stanowili Ramię C badania i przyjmowali zanubrutynib (160 mg dwa razy dziennie). Leczenie w obu Kohortach trwało do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, śmierci, wycofania zgody na udział w badaniu, utraty z obserwacji, zakończenia badania lub wypowiedzenia umowy przez sponsora.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek uczestników, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą (ang. complete response, CR) lub bardzo dobrą odpowiedź częściową (ang. very good partial response, VGPR) w ocenie Niezależnej Komisji Oceniającej (ang. Independent Review Committee, IRC) (Kohorta 1).

Na podstawie odnalezionych wytycznych można uznać wybór ibrutynibu jako komparatora w Kohorcie 1 za zasadny, ze względu na to, że zarówno u pacjentów z nietolerancją na chemio-immunoterapię

jak i u pacjentów z nawrotem/opornością, odnalezione wytyczne są zgodne i zalecają stosowanie powyższego leku.

Badanie prowadzone metodą otwartej próby: EMA wskazuje, że ponieważ oba BTKi, zanubrutynib i ibrutynib są przeznaczone do leczenia doustnego, ale różnią się dawką, składem i sposobem podawania, akceptowalne jest przeprowadzenie otwartego badania.

Ogólne ryzyko błędu systematycznego badania ASPEN zostało ocenione za pomocą narzędzia Risk of Bias Tool 2.0 jako: pewne zastrzeżenia. Wynikają one z braku zaślepienia i wątpliwości, czy wiedza ta mogła wpływać na oszacowanie efektu w mierzonych punktach końcowych.

1.5 Ocena siły interwencji

Wpływ na przeżycie

Kohorta 1: mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta (oszacowany odsetek 18miesięcznego przeżycia całkowitego wyniósł 97% w grupie zanubrutynibu i 93% w grupie ibrutynibu).

Jakość życia

Kohorta 1: W większości ocen jakości życia zanubrutynib wykazywał tendencję do większej poprawy niż ibrutynib, szczególnie wśród pacjentów, którzy osiągnęli bardzo dobrą odpowiedź częściową (ang. very good partial response, VGPR).

Pozostałe punkty końcowe

Kohorta 1: odsetek uczestników, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą (ang. complete response, CR) lub bardzo dobrą odpowiedź częściową (ang. very good partial response, VGPR) – pierwszorzędowy punkt końcowy, wyniósł 28,4% w grupie zanubrutynibu (29 os.) i 19,2% w grupie ibrutynibu (19 os.). Nie osiągnięto mediany czasu trwania tego punktu końcowego ani w grupie zanubrutynibu, ani w grupie ibrutynibu (oszacowany 18-miesięczny odsetek wolny od zdarzeń wyniósł odpowiednio: 92,9% i 64,2%). W okresie obserwacji nie osiągnięto mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby ani w grupie zanubrutynibu, ani w grupie ibrutynibu (oszacowany 18miesięczny odsetek wolny od zdarzeń wyniósł odpowiednio: 85,0% i 83,8%). W ChPL Brukina odnaleziono dodatkową informację: "Na podstawie zaktualizowanej daty granicznej odsetek przeżycia wolny od progresji choroby i od zdarzeń wynosił odpowiednio 77,6% i 84,9% po 30 miesiącach (ibrutynib i zanubrutynib) z szacowanym ogólnym współczynnikiem ryzyka wynoszącym 0,734 (95% CI: 0,380, 1,415)". Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR) wyniósł 94,1% w grupie zanubrutynibu (96 os.) oraz 92,9% w grupie ibrutynibu (92 os.).

W raporcie oceniających EPAR dla leku Brukina wskazano, że odpowiedzi na leczenie obserwowano dla zanubrutynibu we wszystkich podgrupach, w tym pacjentów MYD88WT (Kohorta 2) u których odsetek bardzo dobrej odpowiedzi częściowej lub odpowiedzi częściowej wyniósł 26,9%, odsetek odpowiedzi znacznej wyniósł 50%, zatem genotyp MYD88WILD-TYPE wykazał podobną odpowiedź jak u pacjentów z mutacją MYD88MUT.

W raporcie oceniającym EPAR dla leku Brukina wskazano, że skuteczność inhibitora kinazy tyrozynowej Burtona drugiej generacji, jaką jest zanubrutynib, została jasno wykazana wśród pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma.

Bezpieczeństwo

Kohorta 1: najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (zgłaszanymi u >20% pacjentów) wśród pacjentów leczonych zanubrutynibem były neutropenia, infekcja górnych dróg oddechowych i biegunka. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi wśród pacjentów leczonych ibrutynibem były biegunka, infekcja górnych dróg oddechowych, stłuczenie i skurcze mięśni. Migotanie przedsionków, biegunkę, stłuczenie, skurcze mięśni, obrzęki obwodowe i zapalenie płuc zgłaszano z częstością o 10% wyższą wśród pacjentów przyjmujących ibrutynib w porównaniu z pacjentami leczonymi zanubrutynibem, natomiast neutropenia była zgłaszana z częstością o 10% wyższą wśród pacjentów leczonych zanubrutynibem.

Kohorta 2: zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi u co najmniej 20% pacjentów były: biegunka, infekcja górnych dróg oddechowych, stłuczenia, gorączka i anemia. Zdarzenia niepożądane 3. stopnia zostały odnotowane u 18 pacjentów (64%), a poważne zdarzenie niepożądane u 11 pacjentów (39%).

W raporcie oceniającym EPAR dla leku Brukina wskazano, że bezpieczeństwo zanubrutynibu było ogólnie porównywalne z ibrutynibem, z kilkoma ważnymi wyjątkami, u pacjentów leczonych zanubrutynibem obserwowano mniejsze ryzyko kilku zdarzeń, o których wiadomo, że są związane z leczeniem ibrutynibem (migotanie przedsionków, krwawienie, biegunka i nadciśnienie).

Najczęściej występującymi ($\geq 20\%$) działaniami niepożądanymi wg ChPL Brukinsa były: neutropenia (56,2%), małopłytkowość (45,1%), zakażenia górnych dróg oddechowych (44,3%), krwotok/krwiak (32,2%), wysypka (29,8%), zasinienie (29,1%), niedokrwistość (28,9%), bóle mięśniowo-szkieletowe (24,3%), biegunka (23,6%), zapalenie płuc (22,1%) i kaszel (21,7%).

1.6 Ocena ekonomiczna

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Koszt leczenia produktem leczniczym Brukinsa na pacjenta oszacowano na 1,01 mln PLN dla czasu terapii wynoszącej 18,7 mies. oraz 0,65 mln PLN dla terapii rocznej.

W wyniku wyszukiwania w bazie Pubmed nie odnaleziono analiz farmakoekonomicznych dla ocenianej technologii. W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych nie odnaleziono rekomendacji wydanych przez inne agencje HTA ws. oceny leku Brukinsa.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Ogólne ryzyko błędu systematycznego badania ASPEN zostało ocenione za pomocą narzędzia Risk of Bias Tool 2.0 jako: pewne zastrzeżenia. Wynikają one z braku zaślepienia i wątpliwości, czy wiedza ta mogła wpływać na oszacowanie efektu w mierzonych punktach końcowych. Ramiona leczenia były ogólnie zrównoważone pod względem kluczowych cech wyjściowych; jednak więcej pacjentów przydzielonych losowo do zanubrutynibu niż do ibrutynibu było w wieku ≤ 75 lat (odpowiednio 33% vs 22%), i oraz miało anemię (hemoglobina ≤ 110 g/L odpowiednio u 66% vs 54% pacjentów).

Na podstawie raportu oceniającego EPAR dla leku Brukinsa zidentyfikowano następujące niepewności:

- badanie prowadzone metodą otwartej próby (EMA wskazuje, że ponieważ oba BTKi, zanubrutynib i ibrutynib są przeznaczone do leczenia doustnego, ale różnią się dawką, składem i sposobem podawania, akceptowalne jest przeprowadzenie otwartego badania).
- zgodnie z wytycznymi IWWM 2020 oraz NCCN 2021 ibrutynib jest zalecany do stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem. W badaniu ASPEN pacjenci leczeni ibrutynibem nie mieli możliwości stosowania leku w skojarzeniu z rytuksymabem.

Dane kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą z badania, w którym liczebność pacjentów była ograniczona. Nie raportowano szczegółowych danych na temat przeżycia całkowitego, są one niedojrzałe, wskazano, że mediany nie zostały osiągnięte (podano oszacowany 18-miesięczny odsetek wolny od zdarzeń).

3/2022 Bylway

1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Bylway (kapsułki twarde 200, 400, 600 lub 1200 μg , którego substancją czynną jest odewiksybat jest wskazany w leczeniu postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej (ang. progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC) u pacjentów w wieku od 6 miesięcy.

Bylway został zakwalifikowany do grupy ATC: A05AX05 – leki stosowane w leczeniu chorób dróg żółciowych i wątroby, inne leki stosowane w chorobach dróg żółciowych. Zaliczany jest do leków sierocych (od 17.07.2012 r.). Dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej otrzymał 16.07.2021 r.

Zalecana dawka odewiksybatu to 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. podawane doustnie raz na dobę rano. Jeśli po 3 miesiącach ciągłego leczenia nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi klinicznej, dawkę można zwiększyć do 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. na dobę. W przypadku pacjentów, którzy nie wykazują korzyści klinicznych po 6 miesiącach ciągłego codziennego leczenia odewiksybatem, należy rozważyć inne leczenie.

Przeciwwskazaniem do stosowania jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, tj.: celuloza mikrokryształiczna, hypromeloza (E464), tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172), szelak substancja glazurująca, standardowy (E904), glikol propylenowy, żelaza tlenek czarny (E172). Ponadto, nie zaleca się stosowania produktu Bylway w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji. Podczas leczenia produktem Bylway należy przerwać karmienie piersią.

Badania wymagane przed kwalifikacją do leczenia Bylway, obejmują:

- Ocena parametrów czynności wątroby (AspAT, AIAT, GGTP, ALP, bilirubina całkowita);
- Ocena stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach: A, D, E;
- Ocena stężenia INR;
- Potwierdzenie w badaniach genetycznych PFIC-1 lub PFIC-2 w genach ATP8B1 lub ABCB11 przed zastosowaniem leczenia (sekwencjonowanie NGS lub Sanger).

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Zdefiniowanie stanu klinicznego

ICD-10 (K76.8 – Inne określone choroby wątroby)

Postępująca rodzinna choleostaza wewnątrzwątrobowa (ang. progressive familial intrahepatic choleostasis, PFIC) jest jednostką chorobową autosomalną recesywną, wynikającą z mutacji w obrębie genu, która powoduje nieprawidłowe wydzielanie i przetwarzanie żółci.

Choroba ta została podzielona na co najmniej trzy podtypy:

- PFIC-1 będący wynikiem mutacji w obrębie genu ATP8B1, w obrębie chromosomu 18;
- PFIC-2 stanowiący rezultat mutacji znajdującej się na genie ABCB11, w chromosomie 2;
- PFIC-3 wynikający z wad genu ABCB4, na chromosomie 4.

Pierwsze dwa typy choroby diagnozowane są w badaniach laboratoryjnych w postaci obniżonego poziomu GGTP, przy zwiększonym poziomie kwasów żółciowych, trzeci typ natomiast wiąże się z podwyższeniem stężenia GGTP. Ponadto w literaturze przedmiotu opisano dodatkowe trzy typy PFIC (PFIC 4–6).

Do najczęstszych objawów PFIC zalicza się: świąd, ciemny mocz, błądy stolca, utratę apetytu i ogólne osłabienie. Choroba przyczynia się również do powikłań i zaburzeń czynności wątroby (nadciśnienie wrotne, niewydolność wątroby, rak wątrobowokomórkowy). Bez leczenia PFIC może w ciągu 10–20 lat doprowadzić do marskości wątroby.

PFIC definiowana jest jako choroba rzadka, która występuje z częstotliwością 1 przypadku na 50–100 tys. urodzeń. Częstość występowania PFIC w Europie szacuje się na 0,07 przypadku na 10 tys. osób.

Odewiksybat stanowi pierwszy środek farmakologiczny w leczeniu PFIC 1 oraz PFIC 2. Leczenie terapeutyczne ogranicza się do opieki wspomagającej, takiej jak wsparcie żywieniowe, zapobieganie niedoborom witamin oraz leczenie objawów pozawątrobowych, w tym świądu.

Wytyczne praktyki klinicznej

Zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej (PTG-E 2018, EDF/EADF 2019, BAD 2018, BSH 2019) zostały opublikowane przed datą rejestracji ocenianego leku i nie zawierają rekomendacji z nim związanych. Obecnie trwają prace nad wytycznymi dotyczącymi odewiksybatu w leczeniu postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej w Wielkiej Brytanii (NICE 2022) natomiast 1 wytyczne, maraliksibat w leczeniu postępującej rodzinnej cholestazy wewnątrzwątrobowej typu 2, zostały zawieszono (NICE 2021).

W wytycznych PTG-E 2018 wskazano, że cholestyramina jest terapią I linii u chorych ze świądem skóry spowodowanym cholestazą. W wytycznych EDF/EADF 2019 podano, że działanie przeciwświądowe potwierdzone badaniami kontrolowanymi w świądzie wątrobowym i cholestatycznym wykazuje cholestyramina, kwas ursodeoksycholowy (ang. ursodeoxycholic acid, UDCA), ryfampicyna, naltrekson, nalokson, nalmefen, sertralina oraz talidomid. W wytycznych BAD 2018 określono, że u pacjentów ze świądem skóry w chorobach wątroby należy rozważyć cholestyraminę jako terapię drugiej linii. Natomiast wedle wytycznych BSH 2019, UDCA może być stosowany w leczeniu świądu w cholestazie wewnątrzwątrobowej w ciąży.

Wcześniejsze oceny Agencji

Produkt leczniczy Bylvay oraz substancja czynna odewiksybat nie były dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Zidentyfikowano 2 procesy dotyczące oceny zasadności wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego produktów leczniczych zawierających substancję czynną cholestyraminę w wielu wskazaniach, w tym dla PFIC. W obu procesach Prezes AOTMiT rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych zawierających ww. substancję czynną m.in. we wskazaniu rodzinna choleostaza wewnątrzwątrobowa.

Finansowane w Polsce opcje terapeutyczne

Brak refundowanej opcji terapeutycznej dla ocenianej interwencji (wskazanie refundacyjne kwasu ursodeoksycholowego w refundacji aptecznej odnosi się wyłącznie do cholestazy u kobiet ciężarnych).

1.3 Ocena populacji docelowej

Z uwagi na ograniczone dane epidemiologiczne przy oszacowaniu wielkości populacji docelowej z PFIC wzięto pod uwagę główne założenia i metodykę raportu HTA opracowanego przez IQWiG (Niemcy), dane GUS dot. liczby żywych urodzeń oraz dane EPAR produktu leczniczego Bylvay.

Na podstawie ww. oszacowano, że:

- Liczba nowo zdiagnozowanych chorych na PFIC w Polsce w 2020 roku wynosi około 4–7 pacjentów;
- Liczba chorych w Polsce w każdym roku kwalifikująca się do leczenia odewiksybatem może wynieść 23–56 chorych przy założeniu 10% marginesu błędu;
- Mediana liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia wynosi 39.

Dodatkowo zidentyfikowano istotne ograniczenia związane z oszacowaniem populacji kwalifikującej się do leczenia, szczególnie w związku z brakiem danych dotyczących rozpowszechnienia PFIC oraz odsetka pacjentów (nowych żywych urodzeń), u których zaleca się wykonanie badania genetycznego w kierunku potwierdzenia PFIC-1 lub PFIC-2. Biorąc pod uwagę powyższe brak jest możliwości określenia liczby pacjentów, u których niezbędne jest wykonanie badania genetycznego w kierunku potwierdzenia PFIC.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Zidentyfikowano główne badanie rejestracyjne A4250-005 dla produktu Bylvay, będące badaniem klinicznym z randomizacją (wieloośrodkowe, podwójnie zamaskowane, kontrolowane placebo) oraz badanie rejestracyjne A4250-008, stanowiące fazę rozszerzoną badania A4250-005.

Wyniki oceny jakości badań:

- Badanie A4250-005: niskie ryzyko błędu systematycznego we wszystkich 5 domenach narzędzia Risk of bias Tool 2.0;
- Badanie A4250-008: 6/8 punktów na podstawie skali NICE dla badań jednoramiennych.
- Podstawy oceny skuteczności leczenia:
- Badanie A4250-005: zmniejszenie stężenia kwasów żółciowych w surowicy oraz ocena świądu;
- Badanie A4250-008: zmniejszenie stężenia kwasów żółciowych w surowicy oraz ocena świądu.
- Główne ograniczenia badań:
- Badanie A4250-005: krótki okres obserwacji, brak oceny istotnych klinicznie punktów końcowych, brak porównania wyników z aktywnym komparatorem oraz mała liczebność populacji badanej;
- Badanie A4250-008: krótki okres obserwacji, brak grupy kontrolnej, mała liczebność populacji badanej. Brak grupy porównawczej powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obciążone znaczną niepewnością.

1.5 Ocena siły interwencji

Skuteczność produktu leczniczego Bylvay (odewiksybat) u pacjentów z PFIC oceniono w ramach dwóch badań klinicznych fazy III. Pacjenci kwalifikujący się do badań charakteryzowali się zdiagnozowaną chorobą PFIC typu 1 i 2 oraz wiekiem powyżej 6 miesięcy. Główne badanie rejestracyjne (A4250-005) trwało 24 tygodnie, a po jego zakończeniu pacjenci mogli wziąć udział w drugim, 72-tygodniowym badaniu (A4250-008) będącym fazą rozszerzoną badania z randomizacją (A4250-005).

Badanie A4250-005

Do badania A4250-005 włączono 62 chorych, których przydzielono losowo do 3 grup (grupa 1: n=23 – odewiksybat w dawce 40 µg/kg/dzień; grupa 2: n=19 – odewiksybat w dawce 120 µg/kg/dzień; grupa 3: n=20 – placebo).

Pierwszorzędowy punkt końcowy:

- U 33,3% (14/42) pacjentów wystąpiło zmniejszenie stężenia kwasów żółciowych o co najmniej 70% względem wartości początkowych lub osiągnęło stężenie ≤70 µmol/l (28,6 µg/ml) po 24 tygodniach

leczenia (odewiksybat 40 µg/kg/dzień – 43,5%, 10/23; odewiksybat 120 µg/kg/dzień – 21,1%, 4/19 oraz placebo – 0%, 0/20);

- Wyniki analizy w podgrupach: 16,7% (2/12) pacjentów z PFIC-1 i 40% (12/30) z PFIC-2 uzyskało zmniejszenie stężenia kwasów żółciowych o co najmniej 70% względem wartości początkowych lub osiągnęło stężenie ≤70 µmol/l (28,6 µg/ml) po 24 tygodniach leczenia.

Drugorzędowe punkty końcowe:

- Ocena świądu: pacjenci, którym podawano odewiksybat w dawce 40 µg/kg/dzień wykazywali lepszą poprawę w zakresie zmniejszenia świądu niż pacjenci stosujący odewiksybat w dawce 120 µg/kg/dzień – różnica odsetka (95% CI): odewiksybat 40 µg/kg/dzień vs placebo 28,23% (9,83–46,64); odewiksybat 120 µg/kg/dzień vs placebo 21,71% (1,87–41,54);
- Ocena świądu odewiksybat vs placebo: stosowanie odewiksybatu względem placebo wykazało większe prawdopodobieństwo uzyskania pozytywnej oceny świądu przez ponad 50% czasu w okresie leczenia wynoszącym 24 tygodnie (odewiksybat wszystkie dawki vs placebo: OR=6,21 [95% CI:1,54–2,43]);
- Konieczność przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego: brak konieczności wykonania zabiegu odprowadzania żółci lub przeszczepienia wątroby;
- Ocena zwłóknienia wątroby: nie obserwowano znaczących różnic pomiędzy badanymi grupami.

Badanie A4250-008

Do badania A4250-008 włączano 79 pacjentów i podzielono ich na 2 kohorty. Do kohorty pierwszej zaklasyfikowano 56 pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu głównym, natomiast do drugiej włączono 23 chorych przednio nieleczonych.

Punkty końcowe:

- Ocena świądu: u chorych przydzielonych do kohorty 1, w której znajdowali się pacjenci przyjmujący w badaniu A4250-005 odewiksybat w dawkach 40 oraz 120 µg/kg/dzień zaobserwowano dalsze zmniejszenie nasilenia świądu i poprawę tego parametru w stosunku do pacjentów nieleczonych. Odsetek pozytywnych ocen świądu w badaniu A4250-008 wyniósł 34,3%. Odsetek ten był większy u pacjentów, którzy otrzymywali odewiksybat w dawce 40 µg/kg/dzień (39,6%) niż osoby, które otrzymały 120 µg/kg/dzień (27,4%) podczas badania A4250-005. Wśród pacjentów (n=19), którym wcześniej podawano placebo w badaniu A4250-005, 59,3% wykazało odpowiedź na leczenie odewiksybatem (kohorta 1). W przypadku kohorty 2 wskaźnik ten wynosił 78,4%;
- Ocena zwłóknienia wątroby według skali APRI: na niskim poziomie.

Bezpieczeństwo

W ramach analizy profilu bezpieczeństwa przedstawiono wyniki pochodzące z badania A4250-005 oraz z analizy zbiorczej wyników badania A4250-005 i A4250-008.

Średni czas leczenia w badaniu z randomizacją (A4250-005) wyniósł: 21,7 tygodnia (SD=4,95) w grupie leczonej odewiksybatem w dawce 40 µg/kg/dzień (mediana 23,9 tygodnia, zakres: 10,7–25,9); 21,7 tygodnia (SD=5,83) w grupie leczonej odewiksybatem w dawce 120 µg/kg/dzień (mediana 23,9 tygodnia, zakres: 4,0–27,6) oraz 21,6 tygodnia w grupie otrzymującej placebo (SD=4,57) (mediana 23,7 tygodnia, zakres: 11,7–29,1). Z kolei w analizie zbiorczej (badanie A4250-005 oraz A4250-008) średni czas leczenia wyniósł 44 tygodnie (SD=27,37) (mediana 37,4 tygodnia, zakres: 1,0–107,9).

Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (ang. treatment-emergent adverse event, TEAE):

- U 61/77 pacjentów (79%) wystąpiło co najmniej 1 TEAE (analiza zbiorcza);
- W badaniu z randomizacją (A4250-005) ogólna częstość występowania TEAE była zbliżona w obu grupach stosujących odewiksybat (40 µg/kg/dobę – 84% oraz 120 µg/kg/dobę – 83%) oraz w grupie placebo (85%);
- Nie odnotowano poważnych TEAE związanych z zastosowaniem leku;
- Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym była biegunka.

Działania niepożądane dotyczące układu pokarmowego:

- Wystąpiły u 11% pacjentów stosujących produkt leczniczy Bylvay;
- Trwały krótko, w większości ≤5 dni;

- Mediana czasu do pierwszego wystąpienia wynosiła 16 dni;
- Wszystkie zgłaszane działania miały charakter łagodny do umiarkowanego i nie miały ciężkiego nasilenia.

Nie odnotowano zgonów zarówno w badaniu z randomizacją (A4250-005) jak i w fazie rozszerzonej (A4250-008).

1.6 Ocena ekonomiczna

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. Dodatkowo biorąc pod uwagę ograniczoną skuteczność terapii oraz wysokie koszty stosowania można założyć, że terapia jest kosztowo nieefektywna.

Na podstawie informacji zawartej w ChPL produktu leczniczego Bylvay dot. zalecanej dawki leku oszacowano roczne koszty terapii:

- Wariant 1, w którym pacjent odpowiada na dawkę 40 µg/kg mc.: ██████████ zł;
- Wariant 2, w którym część pacjentów nie odpowiada na leczenie z zastosowaniem odewiksybatu w dawce 40 µg/kg mc. i następuje zwiększenie dawki do 120 µg/kg mc.: koszty w 1 roku: ██████████ zł; koszty w drugim roku: ██████████ zł.

Cena hurtowa brutto za jednostkę (µg) wynosi ██████████ zł, natomiast cena hurtowa brutto za opakowanie produktu leczniczego Bylvay wynosi około:

- Opakowanie 30 kapsułek, 200 µg – ██████████ zł;
- Opakowanie 30 kapsułek, 400 µg – ██████████ zł;
- Opakowanie 30 kapsułek, 600 µg – ██████████ zł;
- Opakowanie 30 kapsułek, 1200 µg – ██████████ zł.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Produkt leczniczy Bylvay został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Wymienione w Raporcie ograniczenia w szczególności odnoszące się do metodyki badania rejestracyjnego na podstawie, którego oceniano skuteczność i bezpieczeństwo produktu Bylvay (odewiksybat), brak oceny istotnych klinicznie punktów końcowych w znacznym stopniu mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego. Dodatkowo zidentyfikowano istotne ograniczenia związane z oszacowaniem populacji kwalifikującej się do leczenia, szczególnie w związku z brakiem danych dotyczących rozpowszechnienia PFIC oraz odsetka pacjentów, u których zaleca się wykonanie badania genetycznego w kierunku potwierdzenia PFIC-1 lub PFIC-2.

4/2022 Copiktra CLL

1.1 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest lek Copiktra (duwelisyb) we wskazaniu - przewlekła białaczka limfocytowa po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch terapii.

Lek stosowany jest przez 18 cykli (trwających 28 dni), do wystąpienia progresji choroby lub toksyczności niepozwalającej na kontynuowanie leczenia. Dawkowanie wynosi 25 mg 2 razy dziennie, z możliwą redukcją dawki do 15 mg 2 razy dziennie w przypadku konieczności dostosowania dawki (przyjmowanych leków, występowanie toksyczności itp.).

Substancja czynna duwelisyb blokuje działanie pewnych enzymów (zwanymi PI3K-δ i PI3K-γ), które wykazują nadaktywność w nowotworach krwi. Enzymy te umożliwiają wzrost i przeżycie komórek nowotworowych. Blokując działanie enzymów, duwelisyb powoduje obumieranie komórek nowotworowych, a co za tym idzie opóźnienie lub zatrzymanie postępu choroby nowotworowej.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Zgodnie z przedstawionymi publikacjami oceniany lek może stanowić alternatywną technologię wobec leków/schematów stosowanych w leczeniu/ zapobieganiu progresji przewlekłej białaczki limfocytowej u pacjentów z chorobą nawrotową/ oporną, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu ASCT, jednak akceptują możliwą toksyczność stosowanego leczenia.

Aktualnie możliwe jest krzyżowe stosowanie leczenia refundowanego immunochemioterapii w skojarzeniu z rytuksymabem lub obinutuzumabem, a także z zastosowaniem inhibitora kinazy tyrozynowej Brutona - ibrutynibu. Niezaspokojona potrzeba obejmuje pacjentów, u których występują przeciwwskazania lub oporność na schematy zawierające ww. substancje.

1.3 Ocena populacji docelowej

Populację docelową oszacowano na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), dostępnych publikacji w zakresie epidemiologii choroby oraz na podstawie badań włączonych do analizy.

Przyjęto również szereg założeń, w szczególności brak refundacji alternatywnych technologii - potencjalnych komparatorów o zbliżonym działaniu - idelalizyb, czy też akalabrutynib (trwający proces refundacyjny). Pozwala to na wskazanie pełnej kohorty, która mogłaby stosować ocenianą substancję.

Liczba pacjentów, u których wykazano niepowodzenie leczenia co najmniej 2 linii (grupa docelowa) wynosi ok. 35% aktywnie leczonych pierwszą linią chemioterapii (czyli pacjentów, u których nie stosuje się podejścia "czekaj i obserwuj"), co przekłada się na grupę ok. 1000 osób, które mogłyby skorzystać z leku. W pierwszym roku refundacji (przyjęto rok 2023) z terapii mogłoby skorzystać ok. 700 osób, natomiast w roku 2. - ok. 800 pacjentów. Przyjęto również możliwe zmiany w strukturze udziału w rynku związane z włączeniem innych substancji do leczenia pacjentów z r/r CLL. W przypadku refundacji idelalizybu i akalabrutynibu udział duwelisybu zmalałby istotnie (szacowane ok. 350 pacjentów). Dodatkowo liczba ta może być istotnie zawyżona, ponieważ wskazuje się na wyższą skuteczność inhibitorów kinazy Brutona w ocenianym wskazaniu (zalecenia NCCN), a także na lepszy profil bezpieczeństwa (porównanie ChPL Calquence [monoterapia] i ChPL Copiktra).

W ramach holenderskiej inicjatywy Horizon Scan - <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/> wskazano, iż potencjalna liczba osób, które skorzystają z technologii to między 10 a 30 osób. W przypadku ibrutynibu wskazano na ok. 200 pacjentów (w skojarzeniu z immunoterapią, również osoby wcześniej nieleczone), natomiast dla akalabrutynibu - między 600 a 900 pacjentów rocznie (pacjenci z r/r CLL).

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Przedstawione w analizie dowody charakteryzują się ograniczonym ryzykiem błędu systematycznego. Badanie rejestracyjne (RCT fazy 3) we wskazaniu r/r CLL oceniono w skali Cochrane ROB tool 2 jako "wysokie" - głównie w zakresie zaślepienia pacjentów i badaczy oraz w przypadku oceny punktów końcowych, jednak należy wskazać iż główne wyniki przedstawiono również w ocenie niezależnego komitetu monitorującego (IRC).

Badanie dodatkowe (DUO-crossover - prospektywne badanie jednoramienne) oceniono w skali NICE na 7/8, ograniczeniem było włączanie wyłącznie pacjentów biorących udział w badaniu DUO. Wyniki przedstawiono dla kohorty leczonej wcześniej ofatumumabem, która z powodu niepowodzenia przeszła do ramienia duwelisybu (crossover).

Nie odnaleziono publikacji porównujących duwelisyb z BSC/placebo/refundowanym w Polsce komparatorem, które pozwoliłyby na ocenę względnej skuteczności i bezpieczeństwa w warunkach polskich. Ofatumumab (produkt leczniczy Azerra) nie jest aktualnie dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w ramach procedury centralnej (wniosek podmiotu odpowiedzialnego).

1.5 Ocena siły interwencji

W ramach analizy wykazano, iż duwelisyb istotnie wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) względem ofatumumabu (mediana odpowiednio 13,3 mies. vs 9,9 mies., HR=0,52) u pacjentów leczonych wcześniej co najmniej 1 linią leczenia. Wykazano również istotny statystycznie wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) - 73.8% vs 45.3%; P < .0001.

Analiza podgrup, na podstawie danych z badania IPI-145-07, przeprowadzona przez EMA w ramach procedury rejestracyjnej wykazała, że pacjenci po co najmniej 2 wcześniejszych liniach leczenia (PFS_2I) mogą uzyskać większą korzyść w zakresie PFS względem pacjentów po co najmniej 1 wcześniejszej linii leczenia (populacja łączna badania DUO) - odpowiednio PFS 13,3 mies. i PFS_2I 16,4 mies. względem porównywalnych wyników

w ramieniu ofatumumabu - odpowiednio PFS 9,9 mies. i PFS_2I 9,1 mies. ORR również był istotnie różny i wyniósł - 78,9% vs 38,6%; $P < .0001$)

Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie przeżycia całkowitego (OS) w ocenianych populacjach.

1.6 Ocena ekonomiczna

W ramach oceny ekonomicznej przedstawiono ekstrapolację danych dotyczących przeżycia całkowitego (OS) pacjentów z r/r CLL na podstawie badania Flinn 2018 (DUO) w horyzoncie dożywotnim (tj. określonym jako 10-procentowa szansa na przeżycie w danym punkcie analizy).

Zgodnie z powyższym uzyskane oszacowanie średniej liczby lat życia w grupie stosującej duwelisyb wyniosło 3,67, co stanowi ok. 5 lat niższą wartość względem populacji generalnej. W związku z brakiem istotnych statystycznie różnic ($HR=0,99$) pomiędzy technologią ocenianą a komparatorem w zakresie OS, a także brakiem wiarygodnych danych dotyczących różnic w zakresie użyteczności stanów zdrowia dla oszacowania QALY (poprzez PFS) odstąpiono od przedstawiania wyników ICUR/ICER.

Zgodnie z danymi kosztowymi pozyskanymi za pośrednictwem bazy EURIPID cena hurtowa brutto jednej tabletki leku Copiktra wynosi [redacted], tj. dzienny koszt leczenia - [redacted]. Oszacowany roczny koszt stosowania terapii (przy założeniu, iż pacjent stosuje się do zaleceń - compliance = 100%) wynosi [redacted].

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Oszacowania dotyczące skuteczności klinicznej pochodzą z jednego randomizowanego badania fazy 3 oraz z kontynuacji leczenia pacjentów, u których doszło do niepowodzenia po leczeniu ofatumumabem (crossover). Przedstawione wyniki odnoszą się do leku wycofanego z obrotu na terenie UE a nie placebo/BSC/komparatora refundowanego w Polsce, w związku z czym oszacowania dot. skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa terapii należy odnosić do szerszego kontekstu, tj. do dostępnych opcji terapeutycznych oraz przebiegu choroby, jaką jest przewlekła białaczka limfocytowa.

Wnioskowanie dot. możliwego wpływu na budżet płatnika przedstawione w analizie bazuje na dużej liczbie założeń dot. danych epidemiologicznych oraz kosztowych. Przy założeniu objęcia leczeniem wszystkich pacjentów po niepowodzeniu co najmniej 2 linii leczenia należy spodziewać się wzrostu kosztów NFZ w wysokości ok. 200 mln PLN. Zgodnie z przedstawionymi argumentami dot. refundacji innych leków, również we wcześniejszych liniach leczenia - kwota ta mogłaby być istotnie niższa. Aktualnie nie jest możliwe oszacowanie sytuacji równowagi rynkowej, ponieważ trwa proces refundacyjny dla leku Calquence (akalabrutynib), natomiast lek Imbruvica (ibrutinib) finansowany jest w przypadku choroby bez obecności mutacji TP53/del(17p) od 2021 r. co dodatkowo obciąża wnioskowanie o horyzoncie stabilnym. Wymienione leki w istotny sposób mogą wpłynąć na liczbę pacjentów kwalifikujących się do stosowania duwelisybu, w związku z czym oszacowanie dot. populacji oraz wpływu na budżet płatnika należy traktować jako maksymalne.

5/2022 Copiktra FL

1.1 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest lek Copiktra (duwelisyb) we wskazaniu - chłoniak grudkowy po niepowodzeniu leczenia co najmniej 2 liniami terapii układowych.

Lek stosowany jest przez 18 cykli (trwających 28 dni), do wystąpienia progresji choroby lub toksyczności niepozwalającej na kontynuowanie leczenia. Dawkowanie wynosi 25 mg 2 razy dziennie, z możliwą redukcją dawki do 15 mg 2 razy dziennie w przypadku konieczności dostosowania dawki (przyjmowanych leków, występowanie toksyczności itp.).

Substancja czynna, duwelisyb, blokuje działanie pewnych enzymów (zwanymi PI3K- δ i PI3K- γ), które wykazują nadaktywność w nowotworach krwi. Enzymy te umożliwiają wzrost i przeżycie komórek nowotworowych. Blokując działanie enzymów, duwelisyb powoduje obumieranie komórek nowotworowych, a co za tym idzie opóźnienie lub zatrzymanie postępu choroby nowotworowej.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Zgodnie z przedstawionymi publikacjami oceniany lek może stanowić alternatywną technologię wobec leków/schematów stosowanych w leczeniu/zapobieganiu progresji chłoniaka grudkowego u pacjentów z chorobą oporną na leczenie z zastosowaniem schematów zawierających rytuksymab lub obinutuzumab.

Aktualnie możliwe jest krzyżowe stosowanie leczenia refundowanego immunochemioterapii w skojarzeniu z rytuksymabem lub obinutuzumabem w drugiej i kolejnej linii leczenia, natomiast w przypadku braku takiej możliwości brak jest refundowanych substancji, co stanowi niezaspokojoną potrzebę zdrowotną.

Chłoniak grudkowy charakteryzuje się wieloletnim przebiegiem choroby, nowotwór postępuje powoli, z okresami remisji i nawrotów/progresji. Medianę przeżycia OS w analizach historycznych określono na 8-10 lat, ale wprowadzenie do leczenia rytuksymabu znacząco wydłużyło przeżycie chorych. W ~20% przypadków przebieg choroby jest agresywny z krótkotrwałymi okresami remisji, częstymi nawrotami i krótszym przeżyciem.

Rokowanie zależy od grupy ryzyka według FLIPI/FLIPI2, a przebieg kliniczny choroby jest heterogenny. U niektórych pacjentów szybko dochodzi do istotnej progresji chłoniaka lub transformacji z odsetkiem zgonów w ciągu 2 lat od rozpoznania sięgającym 15%, podczas gdy inni przeżywają dekady bez konieczności podejmowania leczenia. Wyleczenie FL jest w świetle obecnej wiedzy niemal niemożliwe w stadiach bardziej zaawansowanych, będących naturalnymi i nieuchronnymi etapami choroby.

1.3 Ocena populacji docelowej

Populację docelową, tj. pacjentów, u których wystąpiła oporność/nawrót po co najmniej 2 liniach leczenia, i którzy nie mogą korzystać z leczenia z zastosowaniem schematów zawierających rytuksymab/obinutuzumab, oszacowano na ok. 150 pacjentów.

Jako choroba oporna wskazywana jest wczesna oporność w trakcie stosowania terapii lub progresja do 6 miesięcy od zakończenia wcześniejszego leczenia. Zgodnie z dokumentacją EPAR i opinią EMA nawrotowość i wczesna oporność nie są tożsamymi stwierdzeniami, przez co lek został zarejestrowany wyłącznie w przypadku choroby odpornej ze względu na brak wiarygodnego uzasadnienia dla stosowania u pacjentów z chorobą nawrotową.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Przedstawione dane kliniczne pochodzą z badania fazy 2, które zgodnie ze skalą NICE dla badań jednoramiennych określono jako dobrej jakości. Dane szczegółowe dotyczące ocenianej populacji oraz przedstawione wyniki wiążą się jednak z istotnymi ograniczeniami co do wnioskowania (w szczególności ograniczenia związane z prezentacją wyników dla poszczególnych subpopulacji). Wyniki dotyczące podgrupy pacjentów z FL (64% pacjentów), z wyłączeniem głównego punktu końcowego, tj. ORR, przedstawiono wyłącznie w dokumencie [EPAR](#) (str. 127-131). Jak wskazano w dokumencie "Ilość danych jest zbyt mała, aby przeprowadzić wnioskowanie na podstawie analizy podgrup, w szczególności w zakresie czy pacjenci stosowali wcześniej leczenie z zastosowaniem bendamustyny czy nie, w ramach której stwierdzono największe różnice dla ORR" (tłumaczenie własne).

1.5 Ocena siły interwencji

W ramach analizy klinicznej wykazano, iż duwelisyb jest aktywny (pacjenci wykazują odpowiedź na leczenie) w zapobieganiu progresji choroby u pacjentów z chłoniakiem grudkowym leczonych kilkoma wcześniejszymi schematami terapeutycznymi, jednakże brak komparatora w sposób istotny ogranicza wnioskowanie dotyczące skuteczności w kontekście innych stosowanych terapii. Odpowiedź na leczenie wykazano u ok. 42% pacjentów w kohorcie chorych z FL, natomiast dla całej analizowanej populacji:

- przeżycie wolne od progresji (PFS) oszacowano na 9,5 mies. (mediana, 95%CI: 8,1-11,8),
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) - 10 mies. (mediana, 95%CI: 6,5-10,5),
- przeżycie całkowite (OS) - 28,9 mies. (mediana, 95%CI: 21,4-nie osiągnięto).

W ramach oceny bezpieczeństwa, przeprowadzonej dla populacji łącznej, wskazano na istotny wzrost częstości występowania zdarzeń niepożądanych (zdarzenia wystąpiły u prawie 100% pacjentów, w tym u 88% zdarzenia stopnia 3 i więcej), w tym związanych z leczeniem.

Oszacowania dla ww. punktów końcowych przedstawione w dokumencie EPAR (zgodnie z oceną odpowiedzi dokonaną przez IRC):

- DOR- 10 mies. (mediana, 95%CI: 4,5-21,9),
- PFS - 8,3 mies. (mediana, 95%CI: 5,3-11,6),
- OS - 28 mies. (mediana, 95%CI: 20,8-NE),
- TTR - 1,91 mies. (mediana, 95%CI: 1,6-11,7)

1.6 Ocena ekonomiczna

W ramach oceny ekonomicznej, w związku z dużymi ograniczeniami dotyczącymi wiarygodności danych odstąpiono od modelowania kosztowej efektywności / kosztoużyteczności terapii.

Przedstawiono wyniki oszacowania kosztu stosowania terapii u jednego pacjenta w horyzoncie rocznym. Roczny koszt terapii lekiem Copiktra oszacowano na ok. [REDACTED].

Przy założeniu stosowania duwelisybu do progresji choroby koszt leczenia 1 pacjenta wyniesie [REDACTED] (przy założeniu, że mediana czasu od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji wynosi, zgodnie z wynikami badania, 9,5 miesięcy).

Przy założeniu szacowanej populacji w roku 1. i 2. na odpowiednio 72 (58 - 87) i 112 (90 - 134) pacjentów wpływ na budżet w horyzoncie 2 lat wyniesie odpowiednio [REDACTED] przy założeniu stosowania leku przez 12 mies., natomiast w przypadku stosowania leku zgodnie z medianą z badania - [REDACTED].

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Przedstawione w analizie dane obarczone są wysoką niepewnością w zakresie wnioskowania. Brak badania fazy 3 w ocenianym wskazaniu, wyniki przedstawione w sposób łączny dla punktów innych niż ORR (w ramach publikacji stanowiącej podstawę rejestracji w ocenianym wskazaniu), ograniczenia dotyczące oszacowania liczby populacji, kosztu terapii w znaczny sposób ograniczają możliwość wnioskowania w analizowanej populacji.

Pomimo tych ograniczeń, w wytycznych NCCN wskazano na możliwość stosowania leczenia duwelisybem (na równi z idelalizybem i kopanlizybem) u pacjentów po niepowodzeniu co najmniej 2 wcześniejszych linii leczenia.

6/2022 Elzonris

1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy ELZONRIS 1 mg/ml koncentrat do przygotowania roztworu do infuzji został zarejestrowany do monoterapii jako leczenie pierwszego rzutu pacjentów dorosłych z nowotworem z blastycznych plazmacytoidalnych komórek dendrytycznych (ang. blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm – BPDCN).

Substancją czynną jest tagraksofusp, cytotoksyna, której działanie koncentruje się na komórkach z ekspresją CD123. Tagraksofusp nieodwracalnie hamuje syntezę białek w komórkach docelowych przez inaktywację czynnika elongacyjnego 2 (EF2), prowadząc do apoptozy (śmierci) komórki.

Zalecana dawka tagraksofusu wynosi 12 mcg/kg w postaci infuzji dożylniej podawanej przez 15 minut, raz na dobę, przez pięć pierwszych dni 21-dniowego cyklu. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych, dawkowanie można opóźnić, w takiej sytuacji okres podawania leku można wydłużyć do 10 dnia cyklu. Leczenie należy kontynuować do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

1 opakowanie zawiera 1 fiolkę, w której znajduje się 1 mg tagraksofusu. Biorąc pod uwagę dawkowanie uwzględniające masę ciała pacjenta, 1 opakowanie leku wystarczy na 1 podanie dla pacjenta o masie ciała do 83 kg.

Podmiotem odpowiedzialnym produktu leczniczego Elzonris jest Stemline Therapeutics B.V.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Blastyczny plazmacytoidowy nowotwór z komórek dendrytycznych (BPDCN) jest rzadkim nowotworem hematologicznym charakteryzującym się klonalną proliferacją złośliwych komórek dendrytycznych plazmacytoidów. Przyjmuje się, że częstość występowania BPDCN to 0,44% rozpoznań wszystkich nowotworów hematologicznych. EMA po analizie dostępnych danych literaturowych ustaliła, że zachorowalność na BPCDN w Stanach Zjednoczonych wynosi 0,004 na 10 tys., a w Unii Europejskiej 0,014 na 10 tys. Jednakże, z uwagi na znaczne ograniczenia w dostępie do danych epidemiologicznych, EMA konserwatywnie przyjęła, że zachorowalność na BPDCN jest niższa niż 0,1 na 10 tys.

Wytyczne NCCN 2022 podają, że BPCDN występuje u ludzi wszystkich ras, niezależnie od zamieszkiwanej szerokości geograficznej. Najczęściej dotyka osoby w wieku średnim (mediana wieku zachorowania to 65-67 lat), częściej chorują mężczyźni (stosunek mężczyzn do kobiet z rozpoznaniem BPCDN wynosi 3:1). Mediana całkowitego przeżycia obserwowana w BPDCN wynosi od 12 do 16 miesięcy. Podeszły wiek jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym.

Elzonris jest jedynym lekiem zarejestrowanym w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z BPDCN. Jednakże, według EPAR Elzonris oraz wytycznych NCCN 2022 alternatywnym leczeniem jest zastosowanie schematów chemioterapii przeznaczonych dla agresywnych nowotworów hematologicznych (chłoniaka, ostrej białaczki szpikowej, ostrej białaczki limfoblastycznej). Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ, refundacja wskazanych schematów nie obejmuje pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C86.6 (BPDCN), ale wszystkie zalecane alternatywne schematy leczenia są refundowane dla pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej/ limfocytowej. Refundacja obejmuje:

- schemat indukcyjny chłoniaka: schemat CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna oraz prednizon)
- schemat indukcyjny typu AML (cytarabina, idarubicyna)
- schemat indukcyjny dla ALL, poza prednizonem, który jest refundowany w innych wskazaniach (schemat HyperCVAD: cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon podawane na przemian z metotreksatem w wysokiej dawce oraz cytarabiną)
- chemioterapię IT, zalecaną dla pacjentów z udokumentowaną w momencie zdiagnozowania BPDCN chorobą ośrodkowego układu nerwowego, jeśli istnieją do niej wskazania (metotreksat, cytarabina).

1.3 Ocena populacji docelowej

Populację docelową będą stanowili dorośli pacjenci z nowotworem z blastycznych plazmacytoidalnych komórek dendrytycznych, dotychczas nieleczeni.

Odnaleziono dwa sposoby szacowania wielkości populacji pacjentów z BPDCN:

- EMA w raporcie oceniającym lek Elzonris we wskazaniach chorób rzadkich powołała się na dane amerykańskie (częstość występowania oszacowano jako 0,04 na 10 tys.) oraz dane europejskie (częstość występowania oszacowano jako 0,014 na 10 tys.). Z uwagi na rozbieżności, a także ograniczone dane epidemiologiczne, uznano, że częstość występowania BPCDN wynosi nie więcej niż 0,1 na 10 tys.
- Niemiecka agencja G-BA opublikowała raport, w którym częstość występowania BPCDN obliczono jako średnią wartość z kilku odnalezionych sposobów szacowania populacji.

Wielkość populacji pacjentów z BPCDN oszacowano przyjmując metodologię EMA, a następnie niemiecką. Jako podstawowy scenariusz przyjęto wielkość populacji oszacowaną według metodologii EMA zastosowanej podczas obliczeń dla Unii Europejskiej. Tym sposobem przyjęto, że roczna liczebność populacji z BPCDN wyniesie 53 (min.: 38, max.:382) osoby. Przyjęto również za EMA, że liczba nowych zachorowań będzie równa licznie pacjentów leczonych w 1 roku, z uwagi na szacowany czas przeżycia około 1 roku.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Głównym ograniczeniem badania STML-401-0114 jest brak grupy kontrolnej, do której możnaby odnieść uzyskane wyniki.

Zdaniem EMA, przyjęty pierwszorzędowy punkt końcowy nie jest uznanym wskaźnikiem predykcyjnym długoterminowej korzyści klinicznej, ale jego znaczenie kliniczne można rozważyć, gdy wynik wskaźnika odpowiedzi całkowitej (CR) jest poparty czasem trwania odpowiedzi i odsetkiem transplantacji komórek macierzystych. Uwzględniono również inne drugorzędowe punkty końcowe: wskaźnik całkowitej odpowiedzi szpiku kostnego (BMCR), przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS), które zostały zaakceptowane przez EMA. Poza wątpliwościami związanymi z pierwszorzędowym punktem końcowym, EMA zgłosiła zastrzeżenia dotyczące braku szczegółowego określenia punktów końcowych w podgrupach, w tym w populacji nawracającym/ opornym BPDCN, a także EMA uznała, że żadne drugorzędowe punkty końcowe nie zostały wyraźnie opisane dla tych podgrup, z wyjątkiem kohorty Etapu 3. Podsumowując, EMA uznała, że w badaniu można było lepiej zdefiniować punkty końcowe.

EMA podkreśla również, że analiza statystyczna w badaniu NCT02113982 nie została zaprojektowana, aby wykryć wpływ tagraksofospu na populację pacjentów z opornym/ nawrotowym BPDCN. Ogólna analiza statystyczna została zaakceptowana przez CHMP, jednak jej wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Jakość badania NCT02113982 (główna publikacja, Pemmaraju 2019) oceniono według skali NICE dla badań jednoramiennych na 6 na 8 możliwych punktów. Odjęto 1 punkt za brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów oraz 1 punkt za fakt, iż nie wszystkie punkty końcowe zostały dokładnie zdefiniowane. Dodatkowo, pewnym ograniczeniem dodatkowo może być fakt, iż pierwszorzędowy punkt końcowy został zdefiniowany po

zwalidowaniu wyników uzyskanych dla całkowitej odpowiedzi i klinicznej całkowitej odpowiedzi i upewnieniu się, że pochodzą z tego samego rozkładu. Dodatkowo, pewnym ograniczeniem dodatkowo może być fakt, iż pierwszorzędowy punkt końcowy został zdefiniowany po zwalidowaniu wyników uzyskanych dla całkowitej odpowiedzi i klinicznej całkowitej odpowiedzi i upewnieniu się, że pochodzą z tego samego rozkładu.

1.5 Ocena siły interwencji

Badanie rejestracyjne dla leku Elzonris, STML-401-0114 (NCT02113982) było wieloetapowym, nierandomizowanym, otwartym, wielośrodkowym badaniem klinicznym, oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tagraksofusp u dorosłych pacjentów z BPDCN.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był łączony wskaźnik całkowitej odpowiedzi oraz całkowitej odpowiedzi klinicznej na leczenie, wśród drugorzędowych punktów końcowych znalazła się między innymi mediana przeżycia całkowitego (mediana OS) oraz zdarzenia niepożądane.

Odnaleziono główną publikację z badania (Pemmaraju 2019) oraz abstrakt konferencyjny z dłuższego okresu obserwacji, obejmującego również większą liczbę pacjentów (Pemmaraju 2021).

Dane z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji wyniosła 34 miesiące), wskazują, że w badaniu wzięło udział 89 pacjentów z BPDCN, spośród których 65 chorych nie było wcześniej leczonych i dla tej podgrupy pacjentów przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności leczenia. Pacjenci ci (N=65) otrzymywali tagraksofusp w dawce 12 mcg/ kg masy ciała w dniach 1-5 w 21-dniowych cyklach leczenia. Mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 15,8 miesiąca, a prawdopodobieństwo przeżycia 18 miesięcy wyniosło 50% (95% CI: 36,7; 61,4). Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 75% (49 spośród 65 pacjentów), a łączny wskaźnik odpowiedzi całkowitej i całkowitej odpowiedzi klinicznej (CR/CRc, pierwszorzędowy punkt końcowy) 57% (37 spośród 65 pacjentów). Mediana czasu do uzyskania CR/CRc wyniosła 39 dni, a mediana utrzymywania się CR/CRc wyniosła 24,9 miesiąca (95% CI: 3,8; nie osiągnięto). Spośród pacjentów, którzy uzyskali CR/CRc 19 (51%) zostało zakwalifikowanych do przeszczepienia komórek macierzystych (13 allo-SCT; 6 auto-SCT).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem (TEAE), które pojawiły się u co najmniej 40% pacjentów (N=89) były: podwyższone stężenie aminotransferaz wątrobowych ALT (64%) lub AST (60%), hypoalbuminemia (51%), zmęczenie (44%), gorączka (44%), trombocytopenia (43%), nudności (42%) i obrzęki obwodowe (42%). Większość TEAE pojawiła się w pierwszym cyklu leczenia.

Zespół przesączania włócnikowego (ang. capillary leak syndrome, CLC) pojawił się u 19 (21%) pacjentów (stopnia 2. u 12 (14%), stopnia 3. u 2 (2%), stopnia 4. u 2 (2%), stopnia 5. u 3 (3%) pacjentów. U prawie wszystkich (18) pacjentów, CLS pojawił się w pierwszym cyklu leczenia. Mediana czasu od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia CLS wyniosła 6 dni (3; 51), a do ustąpienia CLS 5 dni (2; 69). CLS leczono zgodnie z wytycznymi klinicznymi suplementacją albuminy, lekami moczopędnymi oraz sterydowymi.

1.6 Ocena ekonomiczna

W celu obliczenia rocznego kosztu leczenia 1 pacjenta, przyjęto założenie, że 1 pacjent będzie przyjmował 5 cykli terapii, za główną publikacją z badania rejestracyjnego (Pemmaraju 2019), gdzie mediana cykli leczenia na pacjenta wyniosła 5 (1; 43). Przyjęto również założenie, że każdy pacjent zużyje 5 pełnych opakowań leku Elzonris w 1 cyklu leczenia, z uwagi na zarejestrowane dawkowanie tagraksofusp (5 podań w każdym cyklu leczenia, 1 fiolka wystarczy na 1 podanie w przypadku pacjenta o masie ciała do 83 kg) oraz warunki przechowywania (produkt należy przechowywać w stanie zamrożonym, po rozmrożeniu, nie wolno zamrażać ponownie). BPDCN jest chorobą rzadką, nie wiadomo czy byłoby możliwe podanie leku w tym samym dniu, w tym samym ośrodku kilku pacjentom, a ewentualne straty mogą być zrównoważone większą liczbą opakowań w przypadku pacjentów o masie ciała powyżej 83 kg.

cenę hurtową brutto leku Elzonris przyjęto w wysokości 126 370,69 PLN na podstawie ceny podanej przez producenta w raporcie HTA opublikowanym przez niemiecką agencję G-BA oraz kursu walut z dnia 21.01.2022 r. Nie odnaleziono informacji dotyczących ceny leku Elzonris w Polsce, ani w kraju o zbliżonym PKB per capita.

Obliczony koszt zakupu leku Elzonris dla 1 pacjenta/ rok wynosi 3 159 267 PLN.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Wnioskowanie dotyczące analizowanej technologii obarczone jest wysoką niepewnością - poczynając od wyników analizy klinicznej, poprzez oszacowanie populacji docelowej, po założenia i wyniki oszacowań kosztu stosowania w perspektywie jednego pacjenta przyjęto szereg założeń warunkujących pewne ograniczenia wnioskowania.

Należy mieć na uwadze, że nowotwór z blastycznych plazmacytoidalnych komórek dendrytycznych jest chorobą rzadką, a produkt leczniczy Elzonris pierwszym lekiem zarejestrowanym w tym wskazaniu.

7/2022 Enhertu

1.1 Przedmiot analizy

Enhertu (trastuzumab derukstekan) 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Kod ATC: L01XC41 – leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne.

Produkt leczniczy Enhertu nie posiada statusu leku sierocego.

Zalecana dawka produktu leczniczego Enhertu wynosi 5,4 mg/kg podawana we wlewie dożylnym raz na 3 tygodnie (cykl 21-dniowy) do wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności. Początkową dawkę należy podać w 90-minutowym wlewie dożylnym. Jeśli wcześniejszy wlew był dobrze tolerowany, kolejne dawki produktu leczniczego Enhertu można podawać w postaci 30-minutowych wlewów.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Zdefiniowanie stanu klinicznego

Produkt leczniczy Enhertu w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej dwa lub więcej schematów leczenia opartych na anty-HER2.

Kod ICD-10: C50 Nowotwór złośliwy piersi (sutka).

Rak piersi (sutka) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Rak piersi rozwija się miejscowo w piersi i daje przerzuty do węzłów chłonnych oraz narządów wewnętrznych (np. płuc, wątroby, kości i mózgu).

Nowotwór złośliwy piersi jest najczęściej występującym nowotworem w polskiej populacji kobiet. W 2018 r. zarejestrowano w Polsce 18 869 nowych zachorowań na raka piersi u kobiet, a 6 895 chorych zmarło z powodu tego nowotworu. Biorąc pod uwagę strukturę zarejestrowanych zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet w 2018 roku, rak piersi stanowił 22,5% przypadków.

Rak piersi jest głównie chorobą kobiecą - tylko 1% przypadków występuje u mężczyzn na całym świecie i częściej pojawia się u kobiet po 40 roku życia. 67% pacjentów z rakiem piersi jest diagnozowanych w wieku od 45 lat do 74 lat, przy czym 43% pacjentów jest diagnozowanych w wieku od 55 lat do 74 lat.

Około 20% chorych na raka piersi ma guzy HER2-dodatnie, a HER2-dodatność wiąże się z bardziej agresywnym przebiegiem choroby i młodszą populacją chorych.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. Disability Adjusted Life-Years.), współczynnik na 100 tys.:
- Ogółem: 465,1 (95%CI: 375,6; 578,5) [procent: 1,42 (95%CI: 1,15; 1,74)];
- Kobiety: 891,8 (95%CI: 718,4; 1 111,1) [procent: 3,08 (95%CI: 2,60; 3,58)];
- Mężczyźni: 10,4 (95%CI: 8,1; 13,1) [procent: 0,03 (95%CI: 0,02; 0,03)];

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. Years of Life Lost, YLL), współczynnik na 100 tys.:
- Ogółem: 432,1 (95%CI: 344,2; 543,8) [procent: 2,17 (95%CI: 1,76; 2,67)];
- Kobiety: 828,8 (95%CI: 658,6; 1 044,8) [procent: 5,41 (95%CI: 5,09; 5,79)];
- Mężczyźni: 9,5 (95%CI: 7,4; 12,2) [procent: 0,04 (95%CI: 0,03; 0,04)];

Jednym z najważniejszych czynników o znaczeniu rokowniczym w przypadku raka piersi jest nadmierna ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu HER2 (nazywane cechą HER2+), które 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–.

Wytyczne praktyki klinicznej

Według polskich wytycznych najskuteczniejszym postępowaniem w drugiej i kolejnych liniach leczenia uogólnionego raka piersi HER2+ jest zastosowanie koniugatu trastuzumabu emtanzyna (T-DM1). Przy czym wytyczne te opublikowane zostały w 2018 r. przed datą rejestracji ocenianego leku (18.01.2021).

W rekomendacjach ESMO 2021 dotyczących raka piersi HER2-dodatniego, trastuzumab derukstekan jest preferowaną drugą linią leczenia przy progresji po taksanie i trastuzumabie, a przy braku jego dostępności, opcję alternatywną stanowi T-DM1. 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 T-DM1 są wymienione jako najbardziej aktywne opcje terapii trzeciego rzutu. Wybór leczenia w tym przypadku zależy od wcześniej zastosowanej terapii drugiego rzutu, charakterystyki pacjenta, profilu toksyczności i dostępności.

Wytyczne NCCN 2021 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.

Wcześniejsze oceny Agencji

Dotychczasowe oceny AOTMiT w większości dotyczyły szerszej populacji lub populacji na innym etapie leczenia. Żadna z ocen nie dotyczyła pacjentów z rakiem piersi HER2-dodatnim, nieoperacyjnym lub przerzutowym, leczonym wcześniej dwoma lub więcej schematami leczenia opartymi na anty-HER2.

Lek Enhertu nie był także dotychczas oceniany w AOTMiT.

W 2017 oraz 2018 r. w Agencji był rozpatrywany lek Kadcyła (trastuzumab emtansine) w zbliżonym wskazaniu, a także – w 2020 r. – lek Nerlynx (neratynib), również w podobnym wskazaniu. Jednak w związku z niespełnieniem wszystkich wymagań dotyczących ocenianego wskazania, oba wymienione wyżej produkty lecznicze nie stanowią komparatorów dla leku Enhertu.

Finansowane w Polsce opcje terapeutyczne

Dla III i późniejszych linii leczenia w ocenianym wskazaniu nie zdefiniowano jednolitego, specyficznego standardu postępowania. Opcje alternatywne dla ocenianej technologii są zatem zależne od tego, jakie leki zastosowano we wcześniejszych liniach leczenia.

Oceniane wskazanie, zawarte w ChPL jest szersze względem kryterium włączenia do głównego badania rejestracyjnego ocenianej technologii. Leczeniu trastuzumabem derukstekanem zostali poddani pacjenci po już przebytych leczeniu trastuzumabem emtanzyną, które po czasie było nieskuteczne. W związku z tym lek ten został odrzucony jako komparator ocenianej technologii.

Zgodnie z informacjami z EPAR, kilka schematów leczenia może stanowić opcje alternatywne dla ocenianego leku, jednak na podstawie wytycznych i szczegółów dotyczących ocenianego wskazania należy stwierdzić, że najbardziej adekwatną opcją alternatywną jest tukatinib w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r., w ramach programu lekowego [leczenie przerzutowego, potwierdzonego histologicznie inwazyjnego raka piersi, uogólnionego (IV stopień zaawansowania) lub miejscowo zaawansowanego lub nawrotowego raka piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania), HER2-dodatniego raka piersi] finansowany jest: lapatynib z kapecytabiną (I lub II lub III linia leczenia przerzutowego raka piersi) oraz trastuzumab z kapecytabiną (I lub kolejne linie leczenia).

Nierefundowaną w Polsce opcją terapeutyczną odnaniezoną w wytycznych klinicznych jest natomiast tukatinib w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną, który także będzie poddany ocenie podczas prac nad wykazem TLI.

1.3 Ocena populacji docelowej

Oszacowania populacji zostały dokonane w oparciu o informacje (opinię ekspercką oraz część oszacowań) zawarte w analizie weryfikacyjnej Agencji dla leku Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych

wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem¹. Wymienione wskazanie jest zbieżne ze wskazaniem dla ocenianej technologii pod względem statusu HER2 oraz stopnia zaawansowania nowotworu.

Zgodnie z dostępną literaturą, u większości pacjentów leczonych lekiem trastuzumab emtanzyna ujawnia się oporność wtórna.^{2,3} W związku z tym założono, iż większość pacjentów leczonych trastuzumabem emtanzyną przejdzie na leczenie ocenianą technologią. Założenie jest związane z faktem, iż kryterium włączenia uczestników do głównego badania rejestracyjnego ocenianego leku było wcześniejsze leczenie trastuzumabem emtanzyną i wystąpienie oporności na tę substancję.

Zgodnie z przyjętymi założeniami oszacowania, roczna liczebność populacji docelowej wyznaczona na podstawie zapadalności to ok. 910 (760 – 1065) osób. W okresie wdrażania, szacowana populacja może obejmować ok. 340 (230 – 450) pacjentów w pierwszym roku refundacji oraz ok. 670 (655– 685) pacjentów w drugim roku refundacji.

Ze względu na przyjęte założenia, przedstawione oszacowania są ograniczone błędem i stanowią wartości orientacyjne.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Zidentyfikowano 2 badania rejestracyjne dla produktu Enhertu w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej dwa lub więcej schematów leczenia opartych na anti-HER2. Były to jednoramiennie, wielośrodkowe, otwarte badania kliniczne fazy 1 oraz 2.

Jakość badań oceniono na wysoką (ocena 7/8 dla badania DESTINY Breast-01 oraz ocena 6/8 dla badania J101) na podstawie skali NICE dla badań jednoramiennych.

Do ograniczeń próby klinicznej w badaniu DESTINY Breast-01 – głównym badaniu rejestracyjnym – należą przede wszystkim: krótki okres obserwacji, wykluczenie pacjentów z umiarkowanymi/ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (ponieważ lek jest eliminowany głównie drogą wątrobową) oraz niski odsetek uczestników z przerzutami do mózgu.

W badaniach rejestracyjnych skuteczność leczenia oceniano na podstawie odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), DCR, CBR, PFS, a także OS.

Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych, istnieje niepewność związana z brakiem bezpośredniego porównania ocenianej technologii do innych opcji terapeutycznych. Brak grupy kontrolnej powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obciążone znaczną niepewnością i uniemożliwia ich ilościowe określenie bez odniesienia do danych historycznych lub porównania z naturalnym przebiegiem choroby, jednak metody te również nie pozwalają na uzyskanie dowodów o jakości porównywalnej z randomizowanym badaniem kontrolowanym.

Punkty końcowe odnoszące się do jakości życia pacjentów nie stanowiły pierwszorzędowych ani drugorzędowych punktów końcowych w badaniach rejestracyjnych.

1.5 Ocena siły interwencji

Zaktualizowane dane z badania DESTINY Breast-01, dotyczące OS oparte na DCO z dnia 08 czerwca 2020 r. z medianą czasu trwania obserwacji wynoszącą 20,5 miesiąca wykazały medianę OS wynoszącą 24,6 miesiąca (95%CI: 23,1; NE), jednak, w związku z brakiem komparatora, wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obciążone znaczną niepewnością i uniemożliwia ich ilościowe określenie, co stanowi podstawę do odstąpienia od modelowania.

Ostatni zaktualizowany wynik mediany PFS w badaniu DESTINY Breast-01 wyniósł 19,4 miesiąca (95%CI: 14,1; NE), jednak ze względu na brak komparatora, interpretacja uzyskanych wyników jest znacznie utrudniona oraz obciążona niepewnością.

W najnowszej aktualizacji (DCO 8 czerwca 2020 r.) ORR wg IRC wyniósł 61,4% (95%CI: 54,0; 68,5).

Drugorzędowy punkt końcowy – czas trwania odpowiedzi wg IRC – w aktualizacji DCO wykazał medianę 14,8 miesiąca (95%CI: 13,8; 16,9), a kolejny zaktualizowany wynik mediany DoR wyniósł 20,8 miesiąca (95%CI: 15; NE).

Wyniki wspierającego badania J101 (n=51) potwierdzają wyniki badania głównego, ORR wyniósł 51,0% (95%CI: 36,6; 65,2), a mediana DoR 12,7 miesiąca (95% CI: 6,7, NE) w momencie odcięcia danych pierwotnych.

Najnowsze wyniki dla PFS i OS obserwowane w przypadku stosowania trastuzumabu derukstekan w dawce 5,4 mg/kg wykazują na korzyści kliniczne w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia w proponowanej

populacji pacjentów, w której nie ma wyraźnie preferencyjnych opcji leczenia i w której nadal istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna.

U prawie wszystkich pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (AE).

Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu klinicznym obejmowały ILD/zapalenie płuc, zmniejszenie LVEF, wydłużenie QT i IRR.

Mediana ekspozycji na leczenie w badaniu DESTINY Breast-01 wynosiła 9,82 miesiąca (zakres: 0,7-37,1), przy 29,5% było leczonych przez >12 miesięcy. W związku z powyższym, długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone. Ocena przyczynowości zdarzeń niepożądanych jest utrudniona ze względu na brak komparatora.

Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone.

1.6 Ocena ekonomiczna

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badań rejestracyjnych, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Podjęto natomiast próbę przybliżenia oszacowań efektywności kosztowej ocenianej technologii przy najkorzystniejszych dla niej założeniach.

Na podstawie danych z bazy Euripid obliczono średnią cenę za 1 mg ocenianej technologii lekowej. Oszacowany średni koszt rocznej terapii produktem Enhertu wyniósł [REDACTED] PLN.

Przy założeniu, że okres PFS w grupie interwencji oznacza czas wstrzymania postępu choroby, co stanowi wartość zysku zdrowotnego, a w grupie hipotetycznego komparatora nieleczonych choroba postępuje w sposób ciągły, czyli PFS wynosi 0, przyjęto, że oszacowana oczekiwana wartość PFS dla ocenianej technologii jest równa LYG.

W związku z powyższym oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywnym wyniósł:

- w wariancie oczekiwanym: 2,33 LYG;
- w wariancie pesymistycznym: 1,7 LYG (dolna granica 95% CI).

Oszacowany koszt uzyskania spodziewanego efektu zdrowotnego, odpowiadającemu oszacowanej wartości oczekiwanej PFS (2,33) wyniósł ok. [REDACTED] PLN.

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywnym wyniósł ok. [REDACTED] PLN/LYG,

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie ok. [REDACTED] PLN/LYG w horyzoncie dożywnym [REDACTED].

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie ok. [REDACTED] PLN/LYG w horyzoncie dożywnym [REDACTED].

Przeprowadzane analizy farmakoekonomiczne przez inne agencje [REDACTED] wskazują na brak efektywności kosztowej ocenianej technologii.

Dla porównania, dla produktu leczniczego Tukysa, ocenianego w ramach TLI w tym samym wskazaniu, oszacowany przez AOTMiT roczny koszt terapii wyniósł ok. [REDACTED] PLN, a oczekiwany ICER ok. [REDACTED] PLN/LYG w horyzoncie badania i ok. [REDACTED] PLN/LYG w horyzoncie dożywnym.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne oraz analizy HTA

W wyniku wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla leku Enhertu odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne warunkowe (Francja i Wielka Brytania), 1 informację o odstąpieniu od oceny (Walia) oraz 1 informację o bieżącej ocenie (Szkocja), która zostanie opublikowana w styczniu 2022 r.

W 2 rekomendacjach pozytywnych warunkowych wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją. Dotyczą one przedstawienia nowych dowodów z badania III fazy DESTINY-BREAST 02 w zakresie skuteczności klinicznej (m.in. PFS).

W wyniku wyszukiwania zagranicznych analiz HTA dla leku Enhertu odnaleziono 3 analizy ekonomiczne: francuską, brytyjską oraz szwedzką.

Wyniki analiz HTA wskazują na liczne ograniczenia i niepewności związane z wyliczaniem kosztów użyteczności oraz efektywności związanych z stosowaniem ocenianej interwencji. Organizacje HTA są zgodne w swoich wnioskach dotyczących nieprawidłowości założeń w modelach farmakoekonomicznych dostarczonych przez firmy odpowiedzialne za ich przygotowanie. Główne niepewności dotyczą badania, na którym oparte zostały analizy ekonomiczne, tj. badania DESTINY Breast-01, które jest badaniem jednoramiennym, a także braku danych na temat długotrwałej skuteczności ocenianego leku.

Szwedzkie TLV wskazuje na dużą niepewność uzyskanych wyników ICUR wynoszących 1 051 876 SEK/QALY (ok. 474 501 PLN/QALY).

Francuskie HAS wskazuje na poważną niepewność dotyczącą wykorzystania niestabilnych danych dających niewymierny wpływ na uzyskane wyniki zdrowotne, a tym samym na oszacowany ICUR wynoszący 156 300 EUR/QALY (ok. 725 795 PLN/QALY) oraz ICER wynoszący 249 394 EUR/LY (ok. 1 158 086 PLN/LY).

Natomiast, brytyjski NICE wskazuje na brak jakiegokolwiek stopnia pewności w odniesieniu do skuteczności produktu leczniczego Enhertu, co z kolei przekłada się na wysoką niewiarygodność wyników efektywności kosztowej, nie dającą podstaw do podejmowania decyzji w zakresie jego finansowania.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Zidentyfikowane niepewności dotyczyły głównie badań rejestracyjnych, w tym: braku grupy kontrolnej uniemożliwiającej porównanie ocenianej terapii do innych alternatywnych opcji leczenia, braku długoterminowych danych dotyczących skuteczności ocenianego leku oraz ograniczeń związanych danymi dotyczącymi bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Enhertu.

Dodatkowo oszacowanie populacji kwalifikującej się do leczenia produktem Enhertu obarczone jest błędem i stanowi wartość orientacyjną.

Wymienione niepewności pokrywają się z informacjami przedstawionymi przez inne kraje europejskie: Wielka Brytania, Szwecja, Francja oraz przez Europejską Agencję Leków (EMA).

Znaczenie tych niepewności mogłoby być zmniejszone w przypadku zastosowania stosownych mechanizmów RSS.

8/2022 Enspryng

1.1 Przedmiot analizy

Enspryng (satralizumab), roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułko-strzykawka 120 mg, w monoterapii lub w połączeniu z terapią immunosupresyjną (IST) w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z zaburzeniami ze spektrum zapalenia nerwu wzrokowego (ang. neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD), u których występują przeciwciała IgG przeciwko akwaporynie-4 (AQP4-IgG). Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii oraz identyfikacja niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej w warunkach polskich, wraz z określeniem stopnia obciążenia chorobą i zbadanie możliwości przeprowadzenia modelowania efektu zdrowotnego.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

W Polsce w ramach programu lekowego refundowane są immunoglobuliny (IgG) w przypadku nieskuteczności leczenia immunosupresyjnego lub występujących przeciwwskazaniach do jego zastosowania. Należy zaznaczyć, że zgodnie z wytycznymi AWMF 2021 jest to opcja terapeutyczna zalecana u dzieci lub w przypadku przeciwwskazań do leczenia rytuksymabem lub ekulizumabem. Rytuksymab uzyskał pozytywną ocenę Prezesa AOTMiT w ramach RDTL, nie oceniano natomiast ekulizumabu.

1.3 Ocena populacji docelowej

Populację docelową dla ocenianej technologii medycznej oszacowano na 305 (min. 298, max. 312). Przyjęto, że wszyscy ci pacjenci będą stosować satralizumab. Liczba pacjentów z zespołem Devica leczonych w programie B.67 (w 2020 r. 21 osób, 8 nowych) jest znacznie niższa niż oszacowanie na podstawie danych epidemiologicznych, jednak może lepiej odpowiadać rzeczywistej liczbie pacjentów, którzy będą włączani do leczenia satralizumabem. Należy mieć na uwadze, że rzeczywiste wydatki NFZ związane z refundacją satralizumabu mogą być znacznie niższe. Ww. oszacowania na podstawie danych epidemiologicznych można traktować jak górną granicę oszacowania populacji docelowej.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Siła interwencji satralizumabem była badana w dwóch badaniach fazy III, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo w układzie grup równoległych, co do których wiarygodności były pewne zastrzeżenia. Szczególne zastrzeżenia dotyczyły definicji pierwszorzędnego punktu końcowego, który w opinii EMA budził na tyle istotne wątpliwości, że zażądano kontroli praktyki prowadzenia badania klinicznego. Potwierdzono liczne zmiany w formularzu oceny nawrotu choroby, z niejednoznacznym wpływem na wyniki końcowe. Badania skonstruowano dla satralizumabu w monoterapii, kiedy stosowanie immunosupresji było zabronione oraz jako terapia dodana (add-on) do standardu terapeutycznego opartego o azatioprynę, mykofenolan mofetylu oraz doustną sterydoterapię. W każdym z badań byli uczestnicy z ośrodków polskich stanowiąc odpowiednio 8% i 28% badanych populacji.

1.5 Ocena siły interwencji

Monoterapia

Włączono 95 (57%) ze 168 pacjentów poddanych badaniu przesiewowemu, losowo przydzielonych do leczenia satralizumabem (n=63) lub placebo (n=32) między 5 sierpnia 2014 r. a 2 kwietnia 2017 r. Okres leczenia metodą podwójnie ślepej próby zakończył się zgodnie z planem, 1,5 roku po losowym przydzieleniu ostatniego zarejestrowanego pacjenta. Historia choroby i charakterystyka wyjściowa były ogólnie dobrze zbalansowane, z wyjątkiem płci: 77 (81%) z 95 uczestników stanowiły kobiety (46 [73%] z 63 w grupie SAT vs 31 [97%] w grupie PLC). Średnie wyniki dotyczące bólu i zmęczenia na początku badania były niskie w obu grupach. Mediana czasu trwania leczenia w okresie podwójnie ślepej próby wyniosła 92,3 tygodnie (zakres 0–202 tygodnie; IQR 40,3–120,4) w grupie satralizumabu oraz 54,6 tygodni (2–216 tygodni; IQR 15,2–94 ·9) w grupie placebo. Mediana czasu trwania leczenia dla wszystkich pacjentów otrzymujących satralizumab w okresie podwójnie ślepej próby i przedłużenia wyniosła 95,9 tygodni (5–206 tygodni; IQR 71,9–164,6).

Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas do pierwszego nawrotu zdefiniowanego protokołem w okresie podwójnie ślepej próby oceniany do 216 tygodnia obserwacji. HR wyniósł 0,45, 95% CI 0,23; 0,89; p=0,018. Wyniki interwencji wskazują na wyższą skuteczność w grupie seropozytywnej AQP-4. Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe nie wskazują na istotnie statystyczne różnice w skuteczności.

Terapia dodana

Łącznie 83 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy badanej - 41 do grupy satralizumabu i 42 do grupy placebo. Pacjenci byli rekrutowani w 34 ośrodkach w 11 krajach, jednak w 5 ośrodkach nie zakwalifikowano żadnych pacjentów. Wyjściowa charakterystyka pacjentów była podobna w obu grupach. Mediana czasu trwania leczenia w okresie podwójnie ślepej próby wyniosła 107,4 tygodnia (zakres od 2 do 224) w grupie satralizumabu i 32,5 tygodnia (zakres od 0 do 180) w grupie placebo. Pacjenci w grupie placebo mieli krótszy czas do nawrotu i częstsze przypadki wycofania się z badania niż w grupie satralizumabu. Mediana czasu trwania leczenia wśród wszystkich pacjentów otrzymujących satralizumab w okresie podwójnie ślepej próby i przedłużenia wyniosła 143,1 tygodnia (zakres od 15 do 224).

Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas do pierwszego nawrotu zdefiniowanego protokołem w okresie podwójnie ślepej próby oceniany do 216 tygodnia obserwacji. HR wyniósł 0,38, 95% CI 0,16; 0,88; p=0,02. Wyniki interwencji wskazują na wyższą skuteczność w grupie seropozytywnej AQP-4. Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe nie wskazują na istotnie statystyczne różnice w skuteczności.

Analizy wrażliwości dla pierwszorzędnego punktu końcowego wskazują na niestabilność wyników w przypadku monoterapii (przedstawione w materiałach dodatkowych).

1.6 Ocena ekonomiczna

Efekty zdrowotne modelowano jedynie w przypadku danych z badania rejestracyjnego lub RCT, bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby, w związku z czym nie przygotowano modelu farmakoekonomicznego w przypadku satralizumabu. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną oraz 1 rekomendację pozytywną warunkową. Niemieckie G-BA dopuszcza stosowanie leku Enspryng, ze względu na jego dodatkową korzyść terapeutyczną w grupie pacjentów, którego dotyczy wskazanie. Kanadyjskie CADTH rekomenduje pozytywnie finansowanie leku Enspryng, pod warunkiem redukcji jego ceny. Odnaleziono także informacje o trwającej w toku ocenie prowadzonej przez brytyjski NICE.

Przeprowadzone przez analityków Agencji wyliczenia wskazują, że średni roczny koszt płatnika, uwzględniając pełny rok terapii zgodnie ze standardowym dawkowaniem, wyniesie [redacted]. Jest to koszt oszacowany jako maksymalny schemat dawkowania, bez uwzględnienia dodatkowych aspektów mogących wpływać na obniżenie

oszacowania. Biorąc pod uwagę wielkość oszacowanej populacji całkowity wpływ na budżet może wynieść około [redacted] (zakres na podstawie wielkości populacji: [redacted]).

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Skuteczność satralizumabu została przeprowadzona w oparciu o wyniki dwóch randomizowanych badań, w których testowano technologię jako monoterapię lub jako leczenie skojarzone z podstawową immunosupresją stosowaną standardowo. Wykazano ograniczenia związane z raportowaniem pierwszorzędnego punktu końcowego, które przekładają się na wnioskowanie dotyczące skuteczności i ocenę siły interwencji. Z uwagi na ramy metodologiczne opracowania nie przeprowadzono modelowania efektów zdrowotnych. Uwagę zwraca odsetek polskiej populacji uczestniczącej w badaniach rejestracyjnych 8% i 28% wszystkich pacjentów.

9/2022 Fintepla

1.1. Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Fintepla, zawierający fenfluraminę (w postaci fenfluraminy chlorowodoru), wskazany jest w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi u pacjentów w wieku od 2 lat. Zespół Dravet (inaczej SMEI – ang. severe myoclonic epilepsy of infancy, Dravet's syndrome) to ciężka miokloniczna padaczka ujawniająca się już u niemowląt. Produkt leczniczy Fintepla został zakwalifikowany do grupy ATC: N03AX26. Zalicza się do grupy leków sierocych (EU/3/13/1219, z dnia 18.12.2013). Dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej otrzymał 18.12.2020 r.

Dawkowanie i schemat leczenia

Dawkowanie zależy od masy ciała i przyjmowanych innych leków:

Pacjenci, którzy nie przyjmują styrypentolu:

- Dawka początkowa: 0,1 mg/kg mc. 2 × na dobę.
- Po upływie 7 dni można zwiększyć do 0,2 mg/kg mc. 2 × na dobę.
- Po upływie kolejnych 7 dni można zwiększyć maks. do 0,35 mg/kg mc. 2 × na dobę. Maks. 13 mg 2 × dobę.

Pacjenci, którzy przyjmują styrypentol:

- Dawka początkowa: 0,1 mg/kg mc. 2 × na dobę.
- Po upływie 7 dni można zwiększyć do 0,2 mg/kg mc. 2 × na dobę. Maks. 8,6 mg 2 × na dobę.

Badanie wymagane przed kwalifikacją do leczenia produktem Fintepla obejmuje badanie echokardiograficzne. Kontrolne badania echokardiograficzne należy wykonywać co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata, a następnie co rok.

1.2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Problem zdrowotny

Zespół Dravet to ciężka padaczka miokloniczna niemowląt. Charakteryzuje się różnymi napadami (gorączkowymi i bezgorączkowymi, uogólnionymi i jednostronnymi, klonicznymi lub toniczno-klonicznymi), które występują w pierwszym roku życia. Początek występuje zwykle między 4 a 8 miesiącem życia i często jest wywołany przez gorączkę. Oprócz napadów drgawkowych w wieku od 1 do 4 lat pojawiają się inne rodzaje napadów, w tym napady miokloniczne, napady ogniskowe i napady nieświadomości. Napady padaczkowe występują częściej wśród chorych młodszych. Urazy czy wypadki w czasie napadów drgawkowych są jedną z głównych przyczyn zgonów wśród dzieci z zespołem Dravet. U chorych występują deficyty poznawcze oraz zaburzenia rozwojowe o różnym nasileniu. Opóźnienie rozwojowe staje się widoczne od 2 roku życia, objawy neurologiczne pojawiają się jednocześnie wraz z upośledzeniem rozwoju, jednak nie u wszystkich chorych, a ich przebieg jest zróżnicowany. U osób dorosłych zmniejsza się częstość napadów padaczkowych. Głównymi przyczynami zgonu są powikłania stanu padaczkowego i nagły, niespodziewany zgon w padaczce (SUDEP).

Według danych uzyskanych z raportu EPAR, chorobowość wynosi ok. 3/100000, a zapadalność w przybliżeniu 1/20000 urodzeń. Łączna liczba pacjentów, którzy mogliby być leczeni produktem Fintepla w Polsce wynosi 1145 osób.

Ocena obciążenia stanem klinicznym

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niepełnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku dla kategorii GBD: Padaczka idiopatyczna G40-G41.9, Z82.0, wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niepełnością; ang. Disability Adjusted Life-Years), współczynnik na 100 tys.:
- Ogółem: 188,9;
- Kobiety: 138,3;
- Mężczyźni: 242,7;

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. Years of Life Lost, YLL), współczynnik na 100 tys.:
- Ogółem: 71,5;
- Kobiety: 31,0;
- Mężczyźni: 114,5;

Powyższe dane obarczone są niepewnością ze względu na szeroki zakres jednostek chorobowych uwzględnionych przez powyższą kategorię GBD, tym samym prezentowane parametry nie są oszacowane wyłącznie dla ocenianego wskazania i odnoszą się do ogółu populacji (dzieci i dorosłych).

Opcje terapeutyczne

Zgodnie z wytycznymi jako leczenie pierwszego rzutu najczęściej stosuje się walproinian sodu lub kwas walproinowy (HAS 2021, NICE 2021, NACP 2017, ILAE 2015 „prawdopodobnie skuteczny” bez przypisania linii). Leczeniem drugiego rzutu jest styrypentol (HAS 2021, NICE 2021, NACP 2017, ILAE 2015 określony jako „skuteczny”), klobazam (HAS 2021, NICE 2021, NACP 2017 jako leczenie pierwszej linii), topiramát (HAS 2021, NICE 2021 jako leczenie pierwszego rzutu u dziewcząt i kobiet w wieku rozrodczym, można także rozważyć u mężczyzn, NACP 2017, ILAE 2015 „prawdopodobnie skuteczny” bez przypisania linii), także jako leczenie skojarzone. Pozostałymi lekami wymienionymi jako leczenie w dalszej linii lub bez przypisania są etosuksymid (HAS 2021, NACP 2017), zonisamid.

Zgodnie z EPAR, w przedmiotowym wskazaniu, farmakologicznymi opcjami terapeutycznymi są: styrypentol (Diacomit) w skojarzeniu z walproinianem sodu lub klobazamem oraz kanabidiol (Epidyolex) w skojarzeniu z klobazamem. Według informacji zawartych w EPAR istnieje potrzeba poszukiwania nowych terapii o innym sposobie działania w celu uzyskania wystarczającej kontroli napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. obecnie w Polsce w ramach refundacji aptecznej refundowany jest styrypentol. Spośród innych leków zarejestrowanych w leczeniu padaczki (ogólnie), finansowane ze środków publicznych w Polsce są: kwas walproinowy, topiramát, lewetiracetam, etosuksymid. Klobazam oraz kanabidiol nie są refundowane.

Wcześniejsze oceny w Agencji

Produkt leczniczy Fintepla oraz substancja czynna fenfluramina nie były dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

1.3. Ocena populacji docelowej

Zgodnie z danymi uzyskanymi z raportu EPAR chorobowość wynosi ok. 3/100000, a zapadalność w przybliżeniu 1/20000 urodzeń. Wielkość populacji docelowej została obliczona w następujący sposób: liczebność Polski wg danych GUS w 2021 r. (38 151 000) pomnożona przez chorobowość wg EPAR. Łączna liczba pacjentów, którzy mogliby być leczeni produktem Fintepla w Polsce wynosi 1145 osób. Oszacowania można traktować jako górną granicę oszacowania populacji docelowej, ponieważ w obliczeniach przyjęto założenie, że wszyscy pacjenci będą przyjmować produkt Fintepla. Należy jednak zaznaczyć, że w warunkach rzeczywistej praktyki zapewne tylko część pacjentów będzie go stosować.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Zidentyfikowano 2 badania rejestracyjne dla produktu leczniczego Fintepla w leczeniu napadów padaczkowych związanych z zespołem Dravet jako dodatek do leczenia innymi lekami przeciwpadaczkowymi:

- Lagae 2019 - wieloośrodkowe, randomizowane (1:1:1), podwójnie zaślepienie badanie kliniczne kontrolowane placebo, z grupami równoległymi.
- Nabbout 2020 - wieloośrodkowe, randomizowane (1:1), podwójnie zaślepienie badanie kliniczne kontrolowane placebo, z grupami równoległymi.

W badaniu Lagae 2019 skuteczność leczenia oceniano na podstawie następujących punktów końcowych: zmniejszenie średniej miesięcznej częstości napadów padaczkowych (NP), odsetek z $\geq 50\%$ zmniejszeniem miesięcznej częstości NP, najdłuższy okres bez napadów równoległych.

W badaniu Nabbout 2020 skuteczność leczenia oceniano na podstawie następujących punktów końcowych: zmniejszenie średniej miesięcznej częstości NP, odsetek z $\geq 50\%$ zmniejszeniem miesięcznej częstości NP, najdłuższy okres bez napadów, odsetek z klinicznie istotną poprawą (skala CGI-I) w ocenie badacza.

Do ograniczeń badań rejestracyjnych należą przede wszystkim:

- ograniczony schemat przeprowadzenia badania: interwencja + standardowa terapia vs placebo + standardowa terapia, brak porównania interwencja vs komparator,
- krótki okres obserwacji (Lagae 2019: 14 tyg., Nabbout 2020: 15 tyg.),
- brak możliwości oceny odległych efektów leczenia oraz bezpieczeństwa stosowania,
- niewielkie grupy badane (Lagae 2019: 39-40 osób w grupie, Nabbout 2020: 43-44 osób w grupie),
- liczba napadów padaczkowych na początku badania była różna w grupie interwencyjnej i w grupie placebo,
- w obu badaniach (Lagae 2019; Nabbout 2020) część pacjentów przyjmowała wiele leków jednocześnie, dlatego istniała możliwość interakcji lek-lek i brak jest aktualnie badań oceniających wpływ tego na skuteczność czy bezpieczeństwo terapii.

1.5 Ocena siły interwencji

Efektywność kliniczna

Dwa randomizowane, podwójnie zaślepienie badania kliniczne kontrolowane placebo wykazały klinicznie istotne obniżenie częstości napadów padaczkowych ($>50\%$ redukcji częstości napadów) osiągalne u większości pacjentów z zespołem Dravet. Efektywność działania leku obserwowano również w dłuższym okresie, w badaniach otwartych prowadzonych po zakończeniu badań randomizowanych. Pomimo zmniejszenia częstości napadów padaczkowych i poprawy stanu klinicznego pacjenta w ocenie badacza nie jest jasne, jak stosowanie fenfluraminy przekłada się na ogólną jakość życia.

Bezpieczeństwo

Opierając się na dostępnych danych stosowanie produktu Fintepla posiada akceptowalny profil bezpieczeństwa. W badaniach nie stwierdzono występowania zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (ang. adverse events of special interest, AESI) takich jak wystąpienie choroby zastawkowej serca czy nadciśnienie płucne. Nie można jednak wykluczyć pojawienia się takich działań ubocznych przy długim okresie leczenia oraz występowania niebezpiecznych interakcji z innymi lekami. Fenfluramina już w latach siedemdziesiątych dwudziestego wieku używana była w wysokich dawkach 60-120 mg/dzień jako lek wspomagający leczenie otyłości. Pod dwudziestu latami stosowania została wycofana z powodu pojawiania się doniesień, że takie jej stosowanie jest związane z pojawianiem się choroby zastawkowej serca. W badaniu otwartym skupiającym się na analizie tego typu efektów w przypadku leczenia fenfluraminą zespołu Dravet nie stwierdzono wystąpienia nadciśnienia płucnego (PAH, ang. pulmonary artery hypertension) lub choroby zastawkowej serca (VHD, ang. valvular heart disease) u pacjentów. Autorzy badań postulują, że brak wystąpienia wymienionych efektów ubocznych wynika z innej populacji pacjentów leczonych w przedmiotowym wskazaniu oraz stosowania mniejszych dawek, niż to miało miejsce przed wycofaniem fenfluraminy jako leku podawanego w celu obniżenia apetytu.

1.6 Ocena ekonomiczna

W związku ze zidentyfikowanymi danymi w badaniach rejestracyjnych, które nie dotyczyły wyleczenia pacjenta, czasu do progresji ani czasu przeżycia całkowitego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Odnaleziono dowody naukowe nie wykazały istotnie statycznych różnic dotyczących skuteczności leku Diacomit (styrypentol) i Fintepla. Podjęto próbę przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów ocenianej technologii poprzez analizę pośrednią z innym lekiem - Diacomit (styrypentol). Analiza polegała na prostym zestawieniu (tj. bez dostosowania) rocznych kosztów terapii.

Koszt rocznej terapii dla jednego pacjenta z perspektywy wspólnej (płatnik + pacjent) wyniósł:

- Diacomit [redacted]
- Fintepla (pacjent przyjmujący równocześnie styrypentol) [redacted]
- Fintepla (pacjent nie przyjmujący równocześnie styrypentolu) [redacted]

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 ocenę HTA z analizą ekonomiczną (NICE 2021) dla ocenianego leku. Dane dotyczące całkowitych oraz inkrementalnych kosztów interwencji (fenfluramina) oraz komparatora (kanabidiol z klobazamem), LYG, QALY nie zostały udostępnione (zostały zaczernione). Oszacowana w analizie podstawowej wartość ICER (31 773 GBP/QALY) przekroczyła przyjęty próg opłacalności, który wynosił 30 000 GBP/QALY.

W wyniku wyszukiwania dotyczącego rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (GBA, Niemcy) oraz 1 rekomendację pozytywną warunkową (HAS, Francja).

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Ograniczeniem badań jest krótki czas obserwacji, brak możliwości oceny odległych efektów leczenia (w perspektywie kilku lat), niewielkie grupy pacjentów biorących udział w badaniach randomizowanych, a dodatkowo występują różnice w charakterystyce grup interwencji/placebo (różne liczby napadów, różnice w stosowanych dotychczas terapiach).

10/2022 Gavreto

1.1. Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Gavreto (kapsułki twarde; 100 mg, 60/90/120 kapsułek/opakowanie), którego substancją czynną jest pralsetynib (kod ATC: L01EX23), stosowany doustnie silny inhibitor kinazy białkowej, skierowany wybiórczo na onkogenne fuzje RET (KIF5B-RET i CCDC6-RET), zarejestrowany został w monoterapii osób dorosłych z RET-dodatnim (ang. Rearranged During Transfection, RET) zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) nieleczonych wcześniej inhibitorem RET:

- Kody ICD-10: C34.1, C34.2, C34.3, C34.8, C34.9;
- Kody ICD-11: 2C25.Y & XA57M6 & XH1DU4.

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii dorosłych osób z NDRP oraz identyfikacja niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej w warunkach polskich, wraz z określeniem stopnia obciążenia chorobą i zbadanie możliwości przeprowadzenia modelowania farmakoekonomicznego.

1.2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rak niedrobnokomórkowy płuca (NDRP) z fuzją genu RET jest rzadkim podtypem tej choroby (stanowi 1–2% wszystkich NDRP). Najczęściej diagnozowany jest w zaawansowanym, nieoperacyjnym stadium, co wiąże się ze złym rokowaniem – w IV stadium 5-letni wskaźnik przeżycia waha się od 10% do <1%, a mediana czasu przeżycia wynosi 10–12 miesięcy. Rak płuca ogólnie ujawnia się zwykle między 50. a 70. rokiem życia. Nowotwór ten częściej dotyka mężczyzn niż kobiet (1,63:1, tj. 62% chorych to mężczyźni, 38% kobiety). Stosowane dotychczas w ocenianym wskazaniu schematy leczenia to te dla NDRP bez wskazania na mutacje genowe. Od roku 2021 do obrotu na rynku UE dopuszczony jest produkt leczniczy Retsevmo (selperkatynib), zarejestrowany w terapii celowanej zaawansowanego NDRP z fuzją genu RET u dorosłych pacjentów, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wyniosło:

Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. Disability Adjusted Life-Years.), współczynnik na 100 tys.:

- Ogółem: 1845,1 (1524,6–2203,0);
- Kobiety: 1058 (832,4–1345,9);
- Mężczyźni: 2683,7 (2089,4–3366,9).

W tym:

Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. Years of Life Lost, YLL), współczynnik na 100 tys.:

- Ogółem: 1828 (1508,5–2184,8);
- Kobiety: 1047,7 (823,1–1336,9);
- Mężczyźni: 2659,3 (2067,5–3342,3).

1.3. Ocena populacji docelowej

Oszacowana roczna liczba nowych przypadków niedrobnokomórkowego raka płuca z fuzją RET w stadium zaawansowanym wynosi 255 (130–380) pacjentów rocznie.

Lek stosowany jest do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji powyżej roku wyniosła w badaniu rejestracyjnym ok. 16 miesięcy (wartość oczekiwana estymowana z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych i przy założeniu rozkładu Weibulla: ok. 27 miesięcy) – należy spodziewać się kumulacji pacjentów w następujących latach. Szacuje się, że w pierwszym roku leczonych będzie 130 (70–190) pacjentów, w drugim 400 (200–580) pacjentów. W okresie stabilnym (od czwartego roku) populacja docelowa będzie liczyć około 590 (300–860) pacjentów rocznie.

Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Badanie rejestracyjne ARROW było badaniem jednoramiennym bez grupy kontrolnej i pomimo uzyskania wysokiej oceny jakości zgodnie z narzędziem NICE (7/8 pkt.), wnioskowanie na jego podstawie o skuteczności leczenia preparatem Gavreto jest obarczone wysoką niepewnością z uwagi na brak komparatora.

Oszacowanie względnego efektu leczenia jest niemożliwe bez odniesienia wyników badania chociażby do danych historycznych lub porównania ich z naturalnym przebiegiem choroby, jednak metody te również nie pozwoliłyby na uzyskanie dowodów o wiarygodności porównywalnej z randomizowanym badaniem kontrolowanym.

1.5 Ocena siły interwencji

Z uwagi na brak grupy kontrolnej w badaniu ARROW nie jest możliwe obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej technologii w postaci QALYG lub LYG.

Mediana przeżycia całkowitego dla populacji skuteczności w momencie odcięcia danych (06.11.2020 r., przy szacowanej medianie obserwacji wynoszącej 17,1 miesiąca) nie została osiągnięta. Z całej badanej populacji skuteczności (n=233) 150 pacjentów uzyskało potwierdzoną odpowiedź według centralnej, niezależnej, zaślepionej komisji (pełna odpowiedź – n=11, częściowa odpowiedź – n=139), co daje odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią - BOR - równy 64,4% (95% CI: 57,9-70,5). Wg EMA uzyskane odpowiedzi były szybkie (mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wynosiła 1,84 miesiąca) i trwałe (DoR ≥ 6 miesięcy u 68% pacjentów), ale obserwowane mediany DoR, OS, PFS nie zostały jeszcze osiągnięte (zgodnie z EPAR wyniki szacowania metodą Kaplana-Meiera są następujące: DoR=22,3 miesiąca, a PFS=16,4 miesiąca). Nie opublikowano danych dotyczących wpływu leczenia na jakość życia.

Bez grupy komparatora nie jest możliwa ocena skuteczności ocenianej technologii, a wnioskowanie o obecności bądź braku efektu leczenia oraz przybliżone jego oszacowanie na podstawie porównania wyników badania ARROW z danymi historycznymi lub z naturalnym przebiegiem choroby, byłoby obarczone znaczną niepewnością.

Ocena bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie badania ARROW wykazała, że wśród pacjentów z RET dodatnim NDRP stosujących interwencję 99,3% pacjentów doświadczyło zdarzeń niepożądanych. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 59,1% badanych. Odsetek pacjentów, u których przerwano (interruption) leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych wyniósł 67,6%. U 55 uczestników (19,6%) z uwagi na zdarzenia niepożądane przedwcześnie zakończono (discontinuation) leczenie pralsetynibem. Z powodu progresji choroby przerwano leczenie u 10 pacjentów (3,6%). W wyniku zdarzeń niepożądanych zmarło 35 pacjentów (12,5%), z czego 2 przypadki (<1%) były związane z pralsetynibem.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane co najmniej 3. stopnia to: anemia, nadciśnienie i neutropenia. Najczęstsze ciężkie zdarzenia niepożądane to: zapalenie płuc spowodowane zakażeniem (pneumonia), progresja choroby oraz niezakaźne zapalenie płuc (pneumonitis).

Krótki czas obserwacji badanych pacjentów, tj. mediana ekspozycji na leczenie równa ok. 8 miesięcy (min=0,3; max=28,4), ograniczają precyzyjną ocenę profilu bezpieczeństwa pralsetynibu. Konieczne jest przedstawienie dalszych wyników długookresowych w zakresie profilu bezpieczeństwa z badania BLU-667-1101 oraz przedłożenie wyników randomizowanego, kontrolowanego badania III fazy AcceleRET-BLU-667-2303 w celu minimalizacji niepewności i ograniczeń wnioskania.

1.6 Ocena ekonomiczna

Występowanie istotnych działań niepożądanych, brak dowodów na trwałe utrzymywanie się efektu zdrowotnego oraz wysoka cena terapii mogą negatywnie wpływać na wykazanie efektywności kosztowej dla produktu leczniczego Gavreto.

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

PODJĘTO NATOMIAST PRÓBĘ PRZYBLIŻENIA OSZACOWAŃ EFEKTYWNOŚCI KOSZTOWEJ OCENIANEJ TECHNOLOGII PRZY NAJKORZYSTNIEJSZYCH DLA NIEJ ZAŁOŻENIACH.

Nie dysponując dowodami na to, że oceniany lek wpływa na przeżycie pacjentów, oraz zakładając najbardziej optymistyczny wariant, że ich przeżycie dzięki terapii pralsetynibem (terapia ostatniej szansy, placebo hipotetycznym komparatorem) wydłuża się o czas do wystąpienia progresji choroby, który – na podstawie dostępnych danych – estymowano z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych z badania i przy założeniu rozkładu Weibulla, a także przyjmując, że jakość życia w trakcie leczenia jest w przybliżeniu taka, jak w populacji generalnej (nie uwzględniając spadku jakości życia związanego np. z wystąpieniem działań niepożądanych), LYG może wynieść ok. 2,3 (ok. 27 mies.).

W żadnym z odnalezionych badań nie porównywano bezpośrednio pralsetynibu z terapiami obecnie stosowanymi w populacji docelowej w Polsce, jednak należy wziąć pod uwagę, że pacjenci leczeni dostępnymi terapiami, w tym BSC, a nawet placebo również mogą odnosić korzyści zdrowotne, co dodatkowo wskazuje na przeszacowanie efektu klinicznego.

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnim wyniósł [redacted]. Natomiast w analizie wrażliwości inkrementalny współczynnik efektywności kosztów mieścił się w zakresie [redacted] w horyzoncie dożywotnim i [redacted].

Nie odnaleziono analiz farmakoekonomicznych zagranicznych agencji HTA, aby móc porównać inkrementalny współczynnik efektywności kosztów w innych krajach.

Dla porównania, dla produktu leczniczego Retsevmo, ocenianego w ramach TLI w analogicznym wskazaniu, oszacowany przez AOTMiT oczekiwany LYG wyniósł 2,16, natomiast oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnim wyniósł [redacted]. Natomiast w analizie wrażliwości inkrementalny współczynnik efektywności kosztów mieścił się w zakresie [redacted] w horyzoncie dożywotnim i [redacted].

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych. W Kanadzie, Wielkiej Brytanii i Niemczech trwa proces refundacyjny. Opublikowanie decyzji zaplanowane jest głównie na drugi kwartał 2022 r.

1.7 Ocena niepewności wnioskania

Niepewność metodyki materiału dowodowego:

- Badanie I/II fazy.
- Brak komparatora.

- Niezaślepiena próba.
- Nieliczna populacja.
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu.
- Brak opublikowanych danych dot. jakości życia – mimo tego dane bez uwzględnienia grupy kontrolnej nie dostarczyłyby wystarczających informacji o wpływie leczenia na jakość życia pacjentów.

Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability):

Badanie nie było prowadzone w warunkach polskich. Odsetek zrekrutowanych kobiet i mężczyzn do badania był inny, niż w populacji polskiej (odpowiednio: 52% i 48%).

Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (w szczególności brak komparatora w badaniu rejestracyjnym) zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.

11/2022 Imcivree

1.1. Przedmiot analizy

Imcivree (setmelanotyd), roztwór do wstrzykiwań 10 mg/ml, 1 fiolka wielodawkowa (1 ml), w leczeniu kontroli uczucia głodu towarzyszącemu otyłości potwierdzonej w badaniach genetycznych, związanych z bialleliczną utratą funkcji niedoboru pro-opiomelanokortyny (POMC), w tym PCSK1, lub receptora leptyny (LEPR), u osób dorosłych i dzieci w wieku od 6 lat. Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii oraz identyfikacja niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej w warunkach polskich, wraz z określeniem stopnia obciążenia chorobą i zbadanie możliwości przeprowadzenia modelowania efektu zdrowotnego.

1.2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Osoby z niedoborem POMC i LEPR odczuwają ciągły głód i szybko przybierają na wadze. Głównym problemem jest niska skuteczność typowych interwencji stosowanych przy reedukacji masy ciała lub wręcz przeciwwskazane jest ich wykorzystanie (chirurgia bariatryczna). Produkt leczniczy Imcivree (setmelanotyd) we wskazaniu leczenie otyłości z niedoboru POMC lub LEPR jest jedyną opcją terapeutyczną w analizowanym wskazaniu.

1.3. Ocena populacji docelowej

Łączna liczba pacjentów, którzy mogliby być leczeni setmelanotydem w Polsce wynosi 80 osób (51 z LEPR i 28 z POMC). Przyjęto, że wszyscy pacjenci będą stosować setmelanotyd. Należy zaznaczyć, że w rzeczywistości nie wszyscy pacjenci otrzymają ocenianą technologię. Ww. oszacowania można traktować jak górną granicę oszacowania populacji docelowej.

1.4. Ocena jakości dowodów naukowych

Ocena skuteczności setmelanotydu u pacjentów z otyłością niedoborową wynikającą z defektu w obszarze genu POMC oraz LEPR została przeprowadzona w oparciu o dwa badania jednoramienne, umiarkowanej jakości metodologicznej, na bardzo ograniczonej liczbie pacjentów. Mając na względzie wykazane ograniczenia dotyczące potencjalnego ryzyka błędu systematycznego raportowanych danych, rozbieżne dane o skuteczności w zależności od rodzaju mutacji należy uznać, że zgromadzone dane cechują się niską wiarygodnością.

1.5. Ocena siły interwencji

POMC

10 włączonych pacjentów. Średni wiek uczestników wynosił 18,4 lat (SD 6,2). Dwóch uczestników było w wieku poniżej 12 lat. Średni BMI na początku badania wynosił 40,4 kg/m² (SD 9,0). Dla sześciu uczestników w wieku poniżej 18 lat średni wyjściowy wynik BMI Z wyniósł 3,4 (SD 0,6). Średnia punktacja największego głodu na początku badania wynosiła 8,0. Inne stany współistniejące obejmowały niedobór hormonu adrenokortykotropowego u dziewięciu uczestników, niedoczynność tarczycy u pięciu uczestników, cukrzycę typu 1 u dwóch uczestników i cukrzycę typu 2 u jednego uczestnika. Jednoczesne leki u więcej niż jednego uczestnika obejmowały hydrokortyzon (n=9), lewotyrosynę sodową (n=5), ibuprofen (n=4), supradyn (n=4), siarczan żelaza (n=2), insulinę glargine (n= 2), metformina (n=2), omeprazol (n=2), paracetamol (n=2), ramipril (n=2) i witamina D

(n=2). Inne leki insulinowe otrzymane przez jednego uczestnika obejmowały insulinę ludzką, insulinę aspart i insulinę lispro.

Podsumowanie skuteczności:

- 80% z 10 uczestników osiągnęło co najmniej 10% utratę masy ciała w porównaniu z wartością wyjściową po około 1 roku,
- średnia procentowa zmiana masy ciała wyniosła -25,6%,
- średni wynik punktacji odczuwania głodu zmniejszył się z 8,1 (SD 0,8) do 5,8 (SD 2,0) ze średnią zmianą procentową -27,1%; podczas podwójnie ślepej, kontrolowanej placebo sekwencji odstawiania leczenia, średni wynik wyniósł 4,9 (SD 2,6) po aktywnym leczeniu i 7,1 (SD 2,1) po placebo, średnia bezwzględna zmiana między okresami 2,2.

LEPR

11 włączonych pacjentów. Średni wiek uczestników wynosił 23,7 lat (SD 8,4). Średni BMI na początku badania wynosił 48,2 kg/m² (SD 10,4). Wśród trzech uczestników w wieku poniżej 18 lat średni wyjściowy wynik BMI Z wyniósł 3,5 (SD 0,4). Średnia punktacja największego głodu na początku badania wynosiła 7,1. Inne stany współistniejące obejmowały cukrzycę typu 2 u dwóch uczestników i hipogonadyzm hipogonadotropowy u dwóch uczestników. Leki towarzyszące u więcej niż jednego uczestnika obejmowały cholekalcyferol (n=5), ibuprofen (n=4), paracetamol (n=4), desloratadynę (n=3), siarczan żelaza (n=3), furoinian mometazonu (n=3), amoksycyлина z klawulanianem potasu (n=2), kwasem foliowym (n=2), metforminą (n=2) oraz estrogenową terapią zastępczą (n=2).

Podsumowanie skuteczności:

- 45% z 11 uczestników osiągnęło co najmniej 10% utratę masy ciała w porównaniu z wartością wyjściową,
- średnia procentowa zmiana masy ciała wyniosła -12,5%,
- średni wskaźnik punktacji odczuwania głodu zmniejszył się z 7,0 (SD 0,8) na początku do 4,1 (SD 2,1) ze średnią zmianą procentową -43,7%, podczas podwójnie ślepej, kontrolowanej placebo sekwencji odstawiania leczenia, średni wynik wyniósł 3,1 (SD 1,6) po aktywnym leczeniu i 6,4 (SD 2,3) po placebo (n=6), średnia bezwzględna zmiana między okresami 3,1.

1.6. Ocena ekonomiczna

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. Obecnie nie ma żadnych rekomendacji dotyczących finansowania setmelanotydu ze środków publicznych. Odnaleziono dwie oceny w trakcie, z kolei francuska agencja HAS odstąpiła od oceny z uwagi na spodziewany nieznaczny wpływ na obciążenie budżetu.

Korzystając z dostępnych i najbardziej wiarygodnych źródeł, analitycy Agencji oszacowali maksymalny roczny koszt stosowania produktu leczniczego Imcivree. Biorąc pod uwagę, że dawka to 2 mg dziennie w populacji dorosłych i dzieci powyżej 12 lat, koszt roczny terapii wyniósłby ok. 1,07 mln. zł. W przypadku populacji dzieci w wieku 6-12 lat, przy założeniu dawki podtrzymującej równej 1 mg koszt roczny terapii wyniósłby ok. 535 tys. zł. Biorąc pod uwagę wielkość oszacowanej populacji oraz stosunek grup wiekowych pacjentów biorących udział w badaniach (20% poniżej 12 roku życia), całkowity wpływ na budżet może wynieść 77 mln zł.

1.7. Ocena niepewności wnioskowania

W badaniach nie zidentyfikowano ośrodków polskich biorących udział, pacjentów rekrutowano w USA, Niemczech, Hiszpanii, Francji, Belgii i Kanadzie. Rasa biała stanowiła zdecydowaną większość - 80% w badaniu z POMC, 100% w badaniu z LEPR. Z uwagi na różny system opieki nad pacjentami z nadmierną masą ciała odniesienie wyników do warunków polskich jest ograniczone.

12/2022 Jemperli

1.1. Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Jemperli, którego substancją czynną jest dostarlimab, stosuje się w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium (EC, ang. endometrial cancer) z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient, dMMR)/wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. microsatellite instability-high, MSI-H), który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę.

Jemperli uzyskał grupę ATC: L01XC40, czyli należy do leków z grupy farmakoterapeutycznej: inne leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne. Nie zalicza się do leków sierocych. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie UE otrzymał w dniu 21.04.2021 r.

Dostarlimab podawany jest w infuzji dożylniej: w pierwszych 4 cyklach co 3 tygodnie 500 mg dostarlimabu, a kolejnych cyklach 1000 mg co 6 tygodni.

Terapia dostarlimabem jest prowadzona do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedającej się zaakceptować toksyczności.

Przeciwwskazaniem do stosowania dostarlimabu jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Należy zachować ostrożność u pacjentek, u których wystąpiło w przeszłości ciężkie lub zagrażające życiu skórne działanie niepożądane podczas wcześniejszego leczenia innymi immunostymulującymi lekami przeciwnowotworowymi. Leczenie dostarlimabem może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepu narządów miękkich, stąd u pacjentek z tej grupy należy rozważyć, czy korzyści z leczenia dostarlimabem przeważają nad ryzykiem możliwego odrzucenia przeszczepu. Stosunek korzyści do ryzyka należy także rozważyć u pacjentek przed lub po allogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych.

Badania wymagane przy kwalifikacji obejmują potwierdzenie obecności dMMR lub MSI-H. Preferowana jest metoda immunohistochemiczna. Dodatkowo należy wykonać oznaczenie beta hCG w surowicy w ciągu 72 godzin przed podaniem pierwszej dawki, badania laboratoryjne (w tym badania czynności wątroby i tarczycy, pod kątem zakażenia wirusem HIV, WZW typu B lub C), diagnostykę w kierunku przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub nowotworowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych oraz innych nowotworów złośliwych, a także ocenę stanu sprawności w skali ECOG.

1.2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rak endometrium jest najczęstszym rodzajem raka macicy, stanowiącym ponad 90% przypadków. Częściej występuje u kobiet po menopauzie, najwięcej zachorowań występuje w 60.-70. r.ż. Wg KRN 5-letnie wskaźniki przeżyć wynoszą ok. 78,7%. W 2018 roku w Polsce zarejestrowano 6 059 nowych przypadków raka trzonu macicy oraz 1 781 zgonów z tego powodu.

Większość raków endometrium rozpoznaje się we wczesnym stadium (stadium FIGO I lub II). Nawroty występują w 10-15% przypadków, a do 80-90% z nich dochodzi w ciągu 3 lat. Lepszym rokowaniem charakteryzują się mniej zaawansowane stadia i histologia endometrioidalna, w przeciwieństwie do stadiów zaawansowanych i typów surowicznych, jasnokomórkowych, czy mieszanych.

Mutacje genów mutatorowych (geny naprawy DNA - MMR) prowadzą do zjawiska niestabilności mikrosatelitarnej. Dane literaturowe wskazują, że nieprawidłowości te są stwierdzane w 6-40% wszystkich przypadków raka endometrium. Rokowanie dla pacjentek, których guzy wykazują dMMR lub MSI-H nie jest niejednoznacznie określone - część badań wskazuje na lepsze wyniki przeżycia, część na gorsze.

Szacowana utrata lat życia w pełnym zdrowiu (YLLs) w związku z rakiem macicy wynosi 90,10 na 100 tys. (174,70 na 100 tys. kobiet), a lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALYs) z rakiem macicy: 100,00 na 100 tys. (193,90 na 100 tys. kobiet).

Wytyczne NCCN na 2022 rok uwzględniają stosowanie leku dostarlimabu, jako rekomendowanego, dodatkowego schematu w drugiej linii leczenia w ramach terapii ukierunkowanej molekularnie dla guzów dMMR/MSI-H, natomiast preferowanym schematem terapii jest pembrolizumab. nierefundowany w Polsce.

Do refundowanych leków mogących stanowić opcję w leczeniu raka endometrium należą tamoksifen, octan megestrolu i octan medroksyprogesteronu, a także cytostatyki doksorubicyna, paklitaksel, ifosfamid, karboplatyna i cisplatyna stosowane w różnych schematach.

Produkt leczniczy Jemperli oraz substancja czynna dostarlimab nie były przedmiotem oceny Agencji.

1.3. Ocena populacji docelowej

Liczebność populacji oszacowano na podstawie danych dotyczących liczby nowych przypadków z Rejestru KRN oraz danych z EPAR Jemperli oraz literaturowych o odsetkach pacjentek zgodnych z populacją wskazaną dla ocenianej technologii. Średnią liczbę oszacowano na ok. 637 osób rocznie, dolną granicę na ok. 159, a górną na ok. 870.

Na podstawie danych z badania rejestracyjnego oszacowano wartość oczekiwaną PFS wynoszącą 9,12 miesiąca którą następnie przyjęto jako średni czas leczenia. Z uwagi na przyjęty okres leczenia, liczba pacjentów stabilizuje się w drugim roku: liczba osób leczonych rocznie (osobolat) w pierwszym roku wyniesie ok. 240 (zakres ok. 60-325), w kolejnych latach ok. 480 (zakres ok. 115-650).

Oszacowania obarczone są niepewnością wynikającą nieuwzględnienia stopnia zaawansowania choroby, wcześniejszych etapów leczenia, a także rozbieżności dotyczących częstości występowania dMMR/MSI-H w docelowej populacji. Ograniczeniem oszacowań jest także założenie, że terapia ocenianą technologią będzie stosowana u wszystkich pacjentek.

1.4. Ocena jakości dowodów naukowych

Zidentyfikowano 1 badanie rejestracyjne GARNET dla produktu Jemperli, będące badaniem klinicznym fazy 1, wieloośrodkowym, otwartym, bez grupy kontrolnej.

Niepewności w ocenie leku wynikające z jakości badania: badanie jednoramienne bez grupy kontrolnej, krótki okres obserwacji, nieliczna populacja.

Brak grupy porównawczej powoduje, że oszacowanie korzyści klinicznych nie jest możliwe, a krótki czas obserwacji uniemożliwia określenie wystąpienia potencjalnych odległych zdarzeń niepożądanych.

1.5. Ocena siły interwencji

Mediana okresu obserwacji wynosiła 16,3 miesiąca.

Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wyniósł 43,5% (95%CI 34,0; 53,4); odsetek odpowiedzi całkowitych, który może być uznany za wskaźnik remisji: 10,2% a odsetek odpowiedzi częściowych 33,3%.

Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) nie została osiągnięta (95%CI 2,6; 28,1+). U 78,3% pacjentek z odpowiedzią na leczenie odpowiedź ta utrzymywała się przez 6 miesięcy lub dłużej (DOR \geq 6 miesięcy). Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi przez 6 i 12 miesięcy u pacjentów oszacowano odpowiednio na 97,9% i 90,9%. Czas trwania odpowiedzi (DOR) nie został określony odrębnie dla odpowiedzi pełnej (CR) i częściowej (PR).

Mediana OS nie została osiągnięta, mediana PFS wynosiła 5,5 miesiąca (95%CI: 3,2; NR). Wśród 108 osób, u 57 (52,8%) wystąpiła progresja choroby.

Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia zgłoszono u 95,3% uczestników, w tym związane z leczeniem u 63,6%, a prowadzące do zgonu u 3,9%. 24% uczestników przerwało leczenie z powodu TEAE, najczęściej zgłaszanymi TEAE prowadzącymi do przerwania terapii były niedokrwistość i biegunka.

Łącznie w trakcie badania zmarło 27,9% pacjentów, w tym 24,0% z powodu progresji choroby.

Ze względu na zidentyfikowane ograniczenia w badaniu kontrolnym tj. na brak grupy kontrolnej, krótki okres obserwacji, niedojrzałość danych, brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa, ostateczne wnioski na temat rzeczywistych korzyści i ryzyka nie mogą zostać wyciągnięte.

1.6. Ocena ekonomiczna

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Terapia dostarlimabem jest prowadzona do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, a efekt kliniczny utrzymuje się w trakcie terapii. Koszt terapii jednej pacjentki, oszacowany przy założeniu, że leczenie jest prowadzone zgodnie ze schematem dawkowania z ChPL średnio przez okres ok. 9,12 miesiąca oraz z wykorzystaniem danych o cenie dostarlimabu z bazy EURIPID, wyniósł ok. ████████ PLN.

Badanie rejestracyjne dostarlimabu jest badaniem jednoramiennym, nie dostarczającym danych porównawczych do oceny korzyści wynikających z zastosowania leku, co zostało także wskazane przez zagraniczne instytucje. Biorąc pod uwagę brak dowodów dodatkowego efektu zdrowotnego oraz wysoką cenę terapii wydaje się mało prawdopodobne wykazanie efektywności kosztowej dla tej interwencji.

Oszacowane koszty roczne na jednego pacjenta przekraczają wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ok. [REDACTED].

1.7. Ocena niepewności wnioskowania

Produkt leczniczy Jemperli został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Główne zidentyfikowane niepewności wnioskowania:

- Brak grupy porównawczej powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obarczone znaczną niepewnością.
- Brak jest długoterminowych danych dotyczących całkowitego przeżycia i przeżycia wolnego od progresji.
- Ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa.

13/2022 Koselugo

1.1. Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Koselugo (kapsułki twarde, 10 lub 20 mg), którego substancją czynną jest selumetynib przeznaczony jest do stosowania we wskazaniu: leczenie objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych (ang. plexiform neurofibromas, PN) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1).

Koselugo został zakwalifikowany do grupy ATC: L01EE04 – leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej. Zalicza się do grupy leków sierocych (Decyzja wykonawcza KE z dnia 31.07.2018 r. na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady). Dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej otrzymał 17.06.2021 r.

Zalecana dawka produktu leczniczego Koselugo wyliczana jest na podstawie powierzchni ciała:

- BSA: 0,55 – 0,69 m² 20 mg rano i 10 mg wieczorem
- BSA: 0,70 – 0,89 m² 20 mg dwa razy na dobę
- BSA: 0,90 – 1,09 m² 25 mg dwa razy na dobę
- BSA: 1,10 – 1,29 m² 30 mg dwa razy na dobę
- BSA: 1,30 – 1,49 m² 35 mg dwa razy na dobę
- BSA: 1,50 – 1,69 m² 40 mg dwa razy na dobę
- BSA: 1,70 – 1,89 m² 45 mg dwa razy na dobę
- BSA: ≥ 1,90 m² 50 mg dwa razy na dobę

Terapia kontynuowana jest tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do czasu progresji PN lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Przeciwskazaniem do stosowania jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

Badania wymagane przed kwalifikacją do leczenia Koselugo, obejmują:

- Ocena wolumetryczna PN w badaniu MRI.
- Pomiar wzrostu i masy ciała.
- Określenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF): Echokardiografia – ocena LVEF (przed rozpoczęciem leczenia LVEF powinna być wyższa niż DGN).
- Badanie okulistyczne.
- Badania laboratoryjne dotyczące wątroby: AspAT i AlAT.
- Ocena krzepliwości: pacjentom należy doradzić, aby nie przyjmowali żadnych suplementów witaminy E. Kapsułki Koselugo 10 mg zawierają 32 mg witaminy E jako substancji pomocniczej, w postaci

bursztynianu glikolu polietylenowego 1000 d-alfa-tokoferylu (TPGS). Kapsułki Koselugo 25 mg zawierają 36 mg witaminy E w postaci TPGS.

- Ocena ryzyka zadławienia kapsułką.
- Kobietom w wieku rozrodczym należy poradzić, aby unikały zajścia w ciążę w trakcie przyjmowania produktu Koselugo. Nie można wykluczyć, że selumetynib może zmniejszać skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych, dlatego kobietom stosującym hormonalne środki antykoncepcyjne należy zalecić dodanie metody mechanicznej. Zaleca się wykonanie testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia.
- Poziom aktywności kinazy fosfokreatynowej (CPK) we krwi.
- Poziom stężenia hemoglobiny.
- Poziom stężenia kreatyniny we krwi.
- Ciśnienie tętnicze krwi.

Do kwalifikacji do leczenia produktem leczniczym Koselugo ani do postawienia rozpoznania choroby nie jest konieczne wykonanie diagnostyki molekularnej.

1.2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Zdefiniowanie stanu klinicznego

ICD10: Q85.0 - Nerwiakowłóknikowatość niezłośliwa (Choroba von Recklinghausena)

Nerwiakowłóknikowatość niezłośliwa typu 1 (NF1) to rzadka choroba genetyczna o dziedziczeniu autosomalnym dominującym, która jest spowodowana mutacjami w linii zarodkowej w genie supresorowym guza NF1 (17q11.2). Około połowa przypadków NF1 to przypadki rodzinne, z penetracją wynoszącą 100%, a pozostałe są wynikiem mutacji de novo. Choroba występuje z jednakową częstością u obu płci. NF1 cechuje występowanie, między innymi licznymi plamami typu cafe-au-lait, włókniakonerwiaków skórnych, splotów nerwowych oraz zniekształceń w obrębie układu kostnego. Mutacja w obrębie NF1 związana jest ze zwiększoną zachorowalnością na mięsaki tkanek miękkich, takie jak MPNST (ang. malignant peripheral nerve sheath tumor) czy GIST (ang. gastrointestinal stromal tumor, nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego). Nerwiakowłókniki splotowate (ang. plexiform neurofibromas, PN) są jednym z najczęstszych guzów łagodnych, które występują u około 20% do 50% pacjentów. Szacunkowa częstość występowania NF1 wg danych literaturowych w populacji ogólnej (dorosłych i dzieci) waha się od 20 do 24 na 100 000 osób. W badaniach dotyczących wyłącznie populacji pediatrycznej i młodzieży wskaźniki są nieco wyższe od 18 do 34 na 100 000 osób. Zaobserwowano, że u starszych pacjentów występuje wolniejszy wzrost PN w porównaniu z młodszymi pacjentami. NF1 wiąże się ze skróceniem średniej długości życia o 8 do 15 lat zarówno u mężczyzn, jak i kobiet, głównie z powodu nowotworów złośliwych i przyczyn sercowo-naczyniowych. Badania populacyjne w Finlandii wykazały, że współczynnik ryzyka zgonu wśród osób z NF1 w porównaniu z populacją generalną wynosi 3,10 (95% CI 2,73; 3,53, p<0,001).

Nie zostały wcześniej zatwierdzone żadne inne terapie dla nieoperacyjnych nerwiakowłókników splotowatych u pacjentów z neurofibromatozą typu 1. Obecnie jedynymi dostępnymi opcjami leczenia i postępowania z NF1 są leczenie bólu i wycięcie chirurgiczne w celu usunięcia jak największej części nerwiakowłókników splotowatych. Leczenie opiera się na kontroli objawów, w przypadku progresji do nowotworów złośliwych leczenie obejmuje chemioterapię, radioterapię lub leczenie chirurgiczne.

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) wskazanie produktu leczniczego Koselugo „leczenie objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókników splotowatych (ang. plexiform neurofibromas, PN) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1)” klasyfikowane jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii GBD „Wady wrodzone (G71.2, P96.0, Q00-Q07.9, Q10-Q15.9, Q17-Q18.9, Q20-Q28.9, Q30-Q45.9, Q50-Q56.4, Q63.3, Q64-Q64.19, Q65-Q87.89, Q89-Q89.8, Q90-Q93.9, Q95-Q99.9, Z13.7-Z13.79, Z14-Z15.89, Z82.7-Z82.0,79, Z87.7-Z87.798)”. W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie 49,2 nowych przypadków na 100 tys. ludności, chorobowość związana z wadami wrodzonymi wynosiła odpowiednio 463,9 na 100 tys. u obu płci.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku dla kategorii GBD: „Wady wrodzone” wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. Disability Adjusted Life-Years), współczynnik na 100 tys.:

- Ogółem: 217,4 (169,7–269,8);
- Kobiety: 197,4 (154,2–250,5);
- Mężczyźni: 238,6 (176,7–303,9).

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. Years of Life Lost, YLL), współczynnik na 100 tys.:
- Ogółem: 150,5 (105,8–199,3);
- Kobiety: 133,9 (96,5–181,2);
- Mężczyźni: 168,1 (111,2–230,4).

Jednakże powyższe dane obarczone są niepewnością ze względu na szeroki zakres jednostek chorobowych uwzględnionych przez powyższą kategorię GBD, tym samym prezentowane parametry nie są oszacowane wyłącznie dla ocenianego wskazania i odnoszą się do ogółu populacji (dzieci i dorosłych).

Wytyczne praktyki klinicznej

Odnaleziono 3 dokumenty wytycznych praktyki klinicznej z lat 2015-2020, które opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku i nie zawierają rekomendacji z nim związanych a także 1 dokument, który jest w trakcie opracowywania (przewidywana data publikacji: 5 maja 2022 r.). Wytyczne będące w fazie opracowywania (NICE) dotyczą selumetynybu w leczeniu objawowych i nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych związanych z NF1 u dzieci w wieku 3 lat i starszych.

Francuskie wytyczne (NF-France Network 2020) oraz wytyczne Grupy Roboczej ds. nerwiakowłókniaków splotowatych obejmujących struktury powiek, oczu, oczodołu i twarzy (OPPN Working Group 2017) odnoszą się do wstępnych wyników I fazy badania z inhibitorem MEK selumetynybem wskazując na obiecujące wyniki. Rekomendowane postępowanie to w przypadku PN operacyjnych przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego, w zależności od lokalizacji PN, obserwacja lub drożenie leczenia objawowego.

Wcześniejsze oceny Agencji

Przedmiotowe wskazanie nie było poddane wcześniejszej ocenie w AOTMiT.

Finansowane w Polsce opcje terapeutyczne

W ramach mechanizmów refundacyjnych dla pacjentów z NF1 PN dostępne są leki przeciwbólowe.

1.3. Ocena populacji docelowej

Liczebność populacji oszacowano na podstawie danych NFZ oraz literaturowych. Roczna liczba przypadków wymagających terapii wyniesie średnio 240 pacjentów (dolna granica: 164, górna granica: 251). W badaniu rejestracyjnym mediana czasu trwania terapii produktem leczniczym Koselugo wyniosła 26,3 miesiące i taki czas leczenia przyjęto na potrzeby oszacowania liczby pacjentów wymagających terapii w pierwszym roku i kolejnych latach.

Zgodnie z przyjętymi założeniami oszacowania, w okresie początkowym, szacowana populacja może obejmować ok. 120 pacjentów (dolna granica: 84, górna granica: 126) w pierwszym roku refundacji oraz ok. 360 (dolna granica: 252, górna granica: 378) pacjentów w drugim roku refundacji. Roczna liczebność populacji docelowej to ok. 520 osoby w okresie stabilnym (dolna granica: 364, górna granica: 546). Ze względu na przyjęte założenia, przedstawione oszacowania mogą być ograniczone błędem i stanowią wartości orientacyjne. W ramach oszacowania nie przeprowadzono estymacji udziału leku w rynku. Należy zaznaczyć, że w rzeczywistości nie wszyscy pacjenci otrzymają ocenianą technologię.

1.4. Ocena jakości dowodów naukowych

Zidentyfikowano 1 badanie rejestracyjne (SPRINT faza II, subpopulacja 1) dla produktu leczniczego Koselugo w leczeniu objawowych, nieoperacyjnych nerwiakowłókniaków splotowatych (ang. plexiform neurofibromas, PN) u dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z neurofibromatozą typu 1 (NF1). Było to jednoramiennie badanie kliniczne fazy II, wielośrodkowe, prowadzone metodą otwartej próby. Jakość badania oceniono na 7/8 punktów na podstawie skali NICE dla badań jednoramiennych. Skuteczność leczenia oceniano na podstawie odsetka pacjentów z odpowiedzią obiektywną na leczenie (ORR), odpowiedzią całkowitą (CR), odpowiedzią częściową (PR), chorobą stabilną, progresją choroby. W badaniu oceniano również przeżycie wolne od progresji oraz jakość

życia pacjentów. Do ograniczeń badania rejestracyjnego SPRINT (faza II, subpopulacja 1) należą przede wszystkim:

- krótki okres obserwacji,
- brak grupy kontrolnej,
- mała liczebność populacji badanej.

Istnieje niepewność związana z brakiem bezpośredniego porównania ocenianej technologii do innych opcji terapeutycznych. Brak grupy porównawczej powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obciążone znaczną niepewnością, choć pewnych danych dostarcza porównanie wyników leczenia pacjentów z badania SPRINT z dopasowaną pod względem wieku grupą z badania dotyczącego historii naturalnej choroby oraz z grupą placebo z badania dotyczącego tipifarnibu. Krótki czas obserwacji uniemożliwia również określenie pełnego profilu bezpieczeństwa.

1.5. Ocena siły interwencji

W badaniu rejestracyjnym SPRINT pacjenci zostali zakwalifikowani do jednej z 2 warstw na podstawie obecności lub braku powikłań związanych z PN; subpopulacja 1: co najmniej jedno powikłanie związane z PN obecne przy włączeniu do badania; subpopulacja 2: brak powikłań związanych z PN w momencie włączenia, ale potencjalnie możliwe wystąpienie powikłań związanych z PN. Nie ograniczono włączenia do badania do wyłącznie postępujących PN. Ze względu na brak komparatora w badaniu SPRINT przeprowadzono porównanie z kontrolą zewnętrzną: grupą placebo z badania dot. tipifarnibu oraz z pacjentami z badania dotyczącego naturalnej historii choroby. Do badania SPRINT fazy II subpopulacji 1 włączono 50 pacjentów w wieku od 3,5 do 17,4 lat (mediana 10,2 roku; średnia 10,3 roku) w momencie włączenia do badania. Wyniki dotyczące skuteczności w okresie mediany leczenia wynoszącej 26,3 miesiące prezentują się następująco:

- Odsetek odpowiedzi obiektywnej (ORR): 66,0% (95% CI: 51,2; 78,8);
- Całkowita odpowiedź (CR): 0;
- Częściowa potwierdzona odpowiedź (PR): 33 (66,0%);
- Częściowa niepotwierdzona odpowiedź: 4 (8,0%);
- Choroba stabilna (zmiana objętości guza < 20%): 11 (22,0%).
- Progresa choroby: 0;
- U 27/33 (81,8%) pacjentów podczas badania (mediana obserwacji: 24 cykle po 28 dni) utrzymywało się 20% zmniejszenie objętości guzów w stosunku do wartości wyjściowej.
- Mediana czasu trwania odpowiedzi: nie została osiągnięta,
- Mediana PFS: nie została osiągnięta,
- Zgony: 0
- Ból związany z PN oceniono za pomocą narzędzia NRS-11. Dane początkowe i dane sprzed cyklu 13 były dostępne dla mniej niż połowy pacjentów w wieku ≥ 8 lat. Znaczącą klinicznie poprawę zaobserwowano u połowy z nich, tj. u około 1/4 pacjentów z pełnej analizowanej grupy (Full Analysis Set, FAS). W grupie 14 chorych, u których próg bólu wynosił ≥ 2 w stosunku do wartości wyjściowej, stwierdzono tendencję do dodatniej korelacji między poprawą kliniczną a zmniejszeniem guza ($r=0,13$). Wpływ bólu na codzienne funkcjonowanie (wskaźnik PII) wykazał pewną poprawę w punktacji raportowanej przez rodziców dzieci. Korelacja pomiędzy zmniejszaniem się guza a PII była słaba.
- Wpływ na motorykę był oceniany za pomocą samooceny PROMIS i wyniku PROMIS zgłaszanego przez rodziców. Odnotowano pozytywny trend w ocenie dokonanej przez rodziców, ale nie w ocenie dokonywanej przez dzieci. Korelacja była umiarkowana dla wyniku samooceny i słaba dla wyników raportowanych przez rodziców w odniesieniu do oceny motoryki kończyn górnych.
- Wpływ na jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza PedsQL. Zaobserwowano pozytywną tendencję w danych zgłaszanych przez rodziców, która była mniej widoczna w danych zgłaszanych bezpośrednio przez pacjentów. Jednakże, projekt otwartej próby ogranicza interpretację tych punktów końcowych, ponieważ wiedza pacjenta i rodzica o podawaniu danej interwencji może prowadzić do przeszacowania efektu.

Wyniki porównania z danymi z badania naturalnej historii choroby (NH)

Mediana wieku była o ok. 2 lata wyższa, a mediana objętości wybranego do oceny PN była ok. 1,5 razy wyższa w grupie pacjentów z badania SPRINT w porównaniu z pełną kohortą i kohortą dopasowaną wg wieku z badania NH.

- PFS/TTP (NH versus SPRINT): HR 0,08 (95% CI: 0,02; 0,29).
- Prawdopodobieństwo PFS po 2 latach dla kohorty z badania NH w porównaniu z pacjentami z badania SPRINT: 30,4% (95% CI: 21,0; 40,3) versus 94,7% (95% CI: 80,6; 98,7).
- Choć obserwuje się korzystny wpływ na PFS, dokładna wielkość tego wpływu pozostaje nieznana.

Wyniki porównania z danymi z grupy kontrolnej badania skuteczności tipifarnibu.

Do badania z tipifarnibem włączono tylko pacjentów z postępującą PN, natomiast do badania SPRINT pacjentów niezależnie od stanu PN na początku badania (do przedmiotowego porównania wyodrębniono grupę 21 osób z progresywnym PN). Mediana objętości wybranego do oceny leczenia PN była ponad 1,5-krotnie wyższa w subpopulacji 1 w badaniu SPRINT w porównaniu z badaniem z tipifarnibem. Niezależnie od różnic w projekcie badania i populacji pacjentów, na podstawie krzywych KM zaobserwowano różnicę w PFS/TTP między badaniem z tipifarnibem a badaniem SPRINT [grupa placebo z badania tipifarnibu: 23,5% (95% CI: 8,8; 42,3) versus wyłącznie podgrupa pacjentów z postępującymi PN z badania SPRINT: 88,9% (95% CI: 62,4; 97,1)].

Ocena bezpieczeństwa klinicznego selumetynybu opiera się na danych dotyczących 74 pacjentów pediatrycznych włączonych do dwóch głównych badań SPRINT faza I (n=24) i SPRINT faza II subpopulacja 1 (n=50), z NF1 PN, którzy otrzymywali selumetynyb w monoterapii (20-30 mg/m² dwa razy dziennie). Mediana całkowitego czasu trwania leczenia wyniosła 28 miesięcy. Wiek dzieci w trakcie rekrutacji wahał się od 3 do 19 lat. Większość zdarzeń niepożądanych (AE) miała łagodne lub umiarkowane nasilenie, jednak dwie trzecie pacjentów miało AE stopnia ≥ 3 , głównie: biegunkę, wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zanokcicę, gorączkę i wymioty. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych zaobserwowano u ponad trzech czwartych pacjentów pediatrycznych już w stopniu 2. Dlatego też selumetynybu nie można uznać za lek dobrze tolerowany w tej populacji. Częstość SAE w populacji pediatrycznej wyniosła 23%. U 78,4% pacjentów konieczne było zmodyfikowanie dawki z powodu wystąpienia AE. Ogólne dane dotyczące bezpieczeństwa selumetynybu wykazują działania niepożądane zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa inhibitorów MEK 2.

1.6. Ocena ekonomiczna

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. W ramach opracowania podjęto natomiast próbę przybliżenia oszacowań efektywności kosztowej ocenianej technologii przy najkorzystniejszych dla niej założeniach. Powyższych oszacowań dokonano dla dawki standardowej leku i średniej powierzchni ciała populacji docelowej wynoszącej 1,19 m² oraz przy założeniu, że terapia lekiem będzie kontynuowana do wystąpienia progresji. Efekt zdrowotny oszacowany został na 3,43 LYG w horyzoncie dożywoć. Wartość ICER w porównaniu do hipotetycznego komparatora została oszacowana na poziomie ██████████ PLN/LYG. Wartość ta ██████████ ██████████ przekracza próg refundacyjny, co wskazuje, że cena terapii w stosunku do oferowanych korzyści zdrowotnych jest niekorzystna.

Odnaleziono 1 analizę ekonomiczną dla ocenianego leku (NICE). Oszacowana przez Wnioskodawcę wartość ICER (93 169 GBP/QALY w analizie podstawowej oraz 90 741 GBP/QALY w probabilistycznej analizie wrażliwości) nie przekracza przyjętego progu opłacalności wynoszącego 100 tys. GBP/QALY. Oszacowana w ramach weryfikacji wniosku refundacyjnego przez Evidence Review Group (ERG) wartość ICER w deterministycznej analizie podstawowej (134 410 GBP/QALY) oraz w probabilistycznej analizie wrażliwości (127 067 GBP/QALY) przekracza przyjęty próg opłacalności wynoszący 100 tys. GBP/QALY.

W Królestwie Niderlandów, z uwagi na przekroczenie progu limitu kosztów finansowania leku, produkt leczniczy Koselugo nie jest finansowany w pakiecie podstawowym. W Niemczech oraz w Wielkiej Brytanii rozpoczęto proces oceny refundacyjnej. Wstępna rekomendacja NICE stanowi co następuje „Komisja nie rekomenduje Koselugo (selumetynybu) jako opcji terapeutycznej w leczeniu objawowych i nieoperacyjnych nerwiakowłóknaków splotowatych (ang. plexiform neurofibromas, PN) związanych z neurofibromatozą typu 1 (NF1) u dzieci w wieku 3 lat i powyżej”. W Walii, z uwagi na trwającą ocenę NICE odstąpiono od oceny.

1.7. Ocena niepewności wnioskowania

Produkt leczniczy Koselugo został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści klinicznej ze stosowania tego produktu leczniczego. Zidentyfikowane niepewności dotyczyły głównie badania rejestracyjnego, w tym: braku grupy kontrolnej, braku zaślepienia, braku długoterminowych danych dotyczących skuteczności ocenianego leku, małej

grupy badanej oraz ograniczeń związanych z danymi dotyczącymi bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Koselugo. Z wyjątkiem Pain Interference Index i pomiaru ostrości wzroku, pozostałe miary wyniku, które zostały zastosowane w badaniu rejestracyjnym, nie zostały zwalidowane dla populacji z nerwiakowłókniakowością typu 1. Porównania z kohortami zewnętrznymi (z grupą pacjentów z badania historii naturalnej choroby i ramieniem placebo z badania oceniającego skuteczność tipifarnibu) obarczone jest niepewnością ze względu na heterogeniczność populacji pod względem takich parametrów jak: objętość guza, wiek pacjentów, progresja choroby.

Wymienione w Raporcie ograniczenia w znacznym stopniu mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.

14/2022 Libmeldy

1.1 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest produkt leczniczy Libmeldy (atidarsagen autotemcel), produkt terapii genowej zawierający populację komórek wzbogaconą w autologiczne komórki CD34+, która zawiera krwiotwórcze komórki macierzyste i komórki progenitorowe (HSCP) transdukowane ex vivo za pomocą wektora lentiwirusowego kodującego gen ludzkiej arylosulfatazy A (ARSA). Produkt leczniczy Libmeldy zarejestrowany jest w leczeniu leukodystrofii metachromatycznej (ang. metachromatic leukodystrophy, MLD) odznaczającej się dwuallelowymi mutacjami ARSA prowadzącymi do zmniejszenia aktywności enzymatycznej, w przypadku:

- dzieci z późnymi niemowlęcymi albo wczesnymi młodzieńczymi postaciami choroby, bez objawów klinicznych choroby;
- dzieci z wczesną młodzieńczą postacią choroby, z wczesnymi objawami klinicznymi choroby, mogące nadal poruszać się samodzielnie, przed pojawieniem się zaburzenia funkcji poznawczych.

Decyzją wykonawczą KE z 13.04.2007 r. terapii tej nadano status leku sierocego (EU/3/07/446). Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającemu dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

Produkt Libmeldy przeznaczony jest do stosowania autologicznego i powinien być podany wyłącznie jednokrotnie.

Opakowanie produktu Libmeldy składa się z co najmniej jednego worka infuzyjnego zawierającego dyspersję 210×10^6 komórek/ml zawieszonych w roztworze do kriokonserwacji, każdy worek infuzyjny zawiera 10–20 ml produktu Libmeldy, a całkowita liczba komórek i zawartość komórek CD34+ różnią się pomiędzy seriami dla poszczególnych pacjentów.

Podawana dawka produktu Libmeldy jest określana na podstawie masy ciała pacjenta w momencie podania infuzji. Minimalna zalecana dawka produktu Libmeldy wynosi 3×10^6 komórek CD34+/kg mc (w badaniach klinicznych podawano dawki do 30×10^6 komórek CD34+/kg mc). Maksymalna podawana objętość produktu Libmeldy powinna wynosić <20% szacowanej objętości osocza u pacjenta.

W niniejszym opracowaniu przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Libmeldy oraz w oparciu o raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Leukodystrofia metachromatyczna jest rzadką (ok. 1,1 przypadków na 100 tys. żywych urodzeń w EU), dziedziczną autosomalnie recesywnie, lizosomalną chorobą spichrzeniową spowodowaną mutacjami w genie arylosulfatazy A (ARSA), które skutkują niedoborem kodowanego przez ten gen enzymu. Niedobór enzymu powoduje akumulację niezdegradowanego substratu w lizosomach komórek układu nerwowego oraz innych tkankach nienerwowych (np. pęcherzyku żółciowym, wątrobie, trzustce i nerkach). Akumulacja w układzie nerwowym prowadzi do uszkodzenia mikrogleju, postępującej demielinizacji, neurodegeneracji, a następnie utraty funkcji motorycznych i poznawczych oraz wczesnej śmierci, zwłaszcza u pacjentów z wczesnym początkiem choroby.

W raporcie EMA na podstawie retrospektywnej analizy przypadków MLD od 1921 r., że dla pacjentów z LI-MLD 5-letnie przeżycie od wystąpienia objawów wynosiło 25%, a 10-letnie przeżycie wynosiło 0%, natomiast od 1970 roku zaobserwowano zwiększone wskaźniki przeżycia w stanie wegetatywnym, prawdopodobnie z powodu

poprawy opieki podtrzymującej. W przypadku pacjentów młodocianych (średni wiek rozpoznania 10 lat) wskaźniki 5-letniego i 10-letniego przeżycia wynosiły odpowiednio 70% i 44%.

Według informacji zawartych w dokumencie EPAR 2020 obecnie nie ma terapii leczniczej dla MLD, wniosek ten został potwierdzony przez analityków Agencji. EMA wskazuje, że dostępne terapie dotyczą jedynie objawów choroby i żadna z nich nie wykazała zapobiegania zgonom. Wskazano również, że w leczeniu MLD stosowano allogeniczny HSCT, ale dotychczas dostępne wyniki były niespójne i wiązały się z ryzykiem poważnych powikłań.

Opisane dokumenty wytycznych i konsensusy dotyczą szerszych grup chorobowych niż MLD. Ponadto mają charakter niesystematycznego przeglądu literatury, nie wskazano metodyki ich przygotowania, ani siły zaleceń. W dokumentach tych nie sformułowano zaleceń/rekomendacji dot. leczenia przyczynowego MLD, a jedynie wskazano na możliwe terapie jak HSCT lub będące na etapie badań klinicznych terapie genowe lub enzymatyczne terapie zastępcze.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r., obecnie ze środków publicznych dla wskazania leukodystrofia metachromatyczna nie ma finansowanych żadnych opcji terapeutycznych.

Zarówno produkt Libmeldy jak i wskazanie MLD nie były wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

1.3 Ocena populacji docelowej

Oszacowana liczba pacjentów którzy mogliby być leczeni Libmeldy w Polsce oszacowano na 3 pacjentów rocznie (min – max: 1 – 10).

Ze względu na brak danych do oszacowania liczby pacjentów będących w stanie przedobjawowym i wczesnoobjawowym w ogólnej liczbie diagnozowanych przypadków, przyjęto że wszyscy pacjenci EJ- oraz LI-MLD będą się kwalifikować do leczenia, co będzie wiązało się z przeszacowaniem populacji. Natomiast ze względu na brak danych dot. aktualnej liczby chorych z LI- oraz EJ-MLD w Polsce, przyjęto zarówno dla pierwszego jak i drugiego roku analizy liczbę pacjentów równą liczbie nowych przypadków w roku, co wiąże się z możliwym niedoszacowaniem liczby pacjentów w pierwszym roku analizy, kiedy może dojść do kumulacji pacjentów zdiagnozowanych we wcześniejszych latach.

Ponieważ terapię stosuje się jednorazowo, nie będzie dochodziło do kumulacji chorych w kolejnych latach. Przyjęto, że wszyscy pacjenci będą stosować Libmeldy. Należy zaznaczyć, że w rzeczywistości nie wszyscy pacjenci otrzymają ocenianą technologię. Przedstawione powyżej oszacowania można traktować jak górną granicę oszacowania populacji docelowej.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Badanie rejestracyjne 201222 jest klinicznym jednoramiennym, otwartym badaniem I/II fazy, badanie w skali NICE otrzymało 6/8 punktów. Charakter wskazania wpływa na trudności związane z rekrutacją dużej ilości pacjentów badania, przez co liczba uczestników badania jest stosunkowo niewielka, co stanowi jedno z głównych ograniczeń analizy. Brak grupy równoczesnej grupy kontrolnej powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obciążone niepewnością, jednak pewnych danych dostarcza porównanie wyników leczenia z dopasowaną pod względem wieku pacjentów grupą nieleczoną z badania TIGET, dotyczącego historii naturalnej choroby.

W zakresie pierwszorzędnymi punktów nie są oceniane istotne klinicznie punkty końcowe, takie jak przeżycie całkowite czy jakość życia. Równorzędnymi punktami pierwszorzędnymi są poprawa aktywności ARSA oraz poprawa punktacji GMFM (ang. gross motor function measurement). Przeżycie oceniano w ramach drugorzędowych punktów końcowych, jakość życia nie była oceniana bezpośrednio, większość punktów końcowych w analizie to punkty surogatowe.

Czas obserwacji wydaje się ograniczony dla tego typu terapii, wyniki przedstawione w raporcie EPAR oceniano po 2 latach obserwacji, jednak badanie jest w toku i nie jest to ostateczna analiza.

1.5 Ocena siły interwencji

Skuteczność terapii Libmeldy przedstawiono na podstawie raportu EMA (EPAR 2020) w którym głównym badaniem było badanie rejestracyjne 201222 – jednoramienne badanie fazy 1 i 2 fazy, którego wyniki dla części punktów końcowych zestawiono z grupą badania TIGET, o naturalnej historii przebiegu choroby (grupa nieleczona, NHx). Do badania włączono 9 uczestników z postacią późno niemowlęcą MLD (LI-MLD) i 11 uczestników z postacią wczesną młodzieńczą MLD (EJ-MLD). Dane analizowano w podgrupach podzielonych ze względu na postać choroby. W podgrupie EJ-MLD dodatkowo analizowano wyniki w podziale na subpopulacje

pacjentów przedobjawowych i z objawami choroby. Mediana obserwacji w momencie składania wniosku rejestracyjnego (data odcięcia: marzec 2018 r.) wynosiła dla LI- i EJ-MLD odpowiednio 5,4 roku (zakres: 2,98 do 7,51 roku) i 3,5 roku (zakres: 0,64 do 6,55 roku).

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

Aktywność ARSA – 2 lata po leczeniu średnia aktywność ARSA w płynie mózgowo-rdzeniowym wyniosła 0,85 nmol/mg/h (95%CI: 0,58, 1,25) dla osób z LI-MLD i 0,64 nmol/mg/h (95%CI: 0,37, 1,13) dla pacjentów EJMLD.

GMFM – 2 lata po leczeniu, średni całkowity wynik GMFM u pacjentów leczonych Libmeldy w porównaniu do pacjentów NHx:

- W grupie LI-MLD wyniósł 72,5% vs 7,4% (różnica 65,1 punktów, 95% CI: 41,6, 88,6), $p < 0,001$);
- W całej grupie EJ-MLD wyniósł 76,5% vs 36,6% (różnica 39,8 punktów, 95% CI: 9,6, 80,1, $p = 0,026$); należy mieć na uwadze małą liczbę badanych i dużą zmienność między pacjentami;
- W grupie przedobjawowej EJ-MLD dopasowana średnia dla leczonych wyniosła 96,7% vs średnia 44,3% dla NHx (różnica 52,4%, 95% CI: 25,1, 79,6, $p = 0,008$);
- W grupie EJ-MLD z objawami dopasowana średnia dla leczonych wyniosła 60,7% vs 32,0% dla NHx (różnica 28,7%, 95%CI: -14,1, 71,5, $p = 0,35$).

Drugorzędowe punkty końcowe:

MRI mózgu – 2 lata po leczeniu średnia różnica w całkowitej punktacji MRI między pacjentami MLD leczonymi Libmeldy a pacjentami z grupy NHx, wyniosła

- W grupie LI-MLD -11,8 (2,1 vs 13,9; 95%CI: -15,4, -8,1; $p < 0,001$);
- W całej grupie EJ-MLD -4,1 (9,1 vs 13,2; 95%CI: -9,6, 1,3; $p = 0,12$);
- W grupie przedobjawowej EJ-MLD -10,7 (5,0 vs 15,7; $p < 0,001$);
- W grupie EJ-MLD z objawami -5,8 (95% CI: -4,0, 15,5; $p = 0,21$).

Przeżycie – W grupie LI-MLD nie zmarł żaden leczony pacjent, natomiast w kohorcie NHx zmarło 12/19 osób, mediana szacowanego wieku do śmierci wyniosła 134,9 mies.; w leczonej grupie EJ-MLD zmarło 2 pacjentów (objawowych, z powodu progresji choroby), natomiast w grupie NHx zmarło 3 pacjentów (HR=1,85, 95%CI: 0,26, 13,3; $p = 0,537$).

Pozostałe punkty końcowe/funkcje poznawcze

- LI-MLD – Wyniki dla GMFM-MLD, szybkość przewodzenia nerwowego, test neuropsychologiczny, wyniki zgłaszane przez rodziców były zgodne z efektami obserwowanymi dla GMFM. Funkcje poznawcze u większości pacjentów LI-MLD mieściły się w zakresie określonym dla osób zdrowych.
- EJ-MLD – ogólnie pacjenci EJ-MLD mieli wyniki dla GMFM-MLD, szybkość przewodzenia nerwowego, test neuropsychologiczny i wyniki zgłaszane przez rodziców zgodne z efektami obserwowanymi dla GMFM, przedobjawowi pacjenci uzyskali wyniki w zakresie podanym dla osób zdrowych. W drugim roku 6/8 osób z objawową EJ-MLD pozostawało stabilnych i powyżej progu poważnych zaburzeń poznawczych (IQ \geq 55) z istotną statystycznie różnicą w porównaniu z grupą kontrolną NHx (IQ 88,9 vs 31,9 w grupie kontrolnej NHx; różnica w leczeniu 61,1, $p = 0,029$).

Bezpieczeństwo

Leczenie produktem Libmeldy poprzedzają interwencje medyczne, tj. pozyskanie krwiotwórczych komórek macierzystych przez pobranie szpiku kostnego lub mobilizacja komórek krwi obwodowej, z następczą aferezą, a także kondycjonowanie mieloablacyjne (z zastosowaniem busulfanu), które każdorazowo niosą własne ryzyko. Oceniając bezpieczeństwo leczenia produktem Libmeldy obok zagrożeń związanych z terapią genową, należy uwzględnić profil bezpieczeństwa i charakterystykę produktów leczniczych stosowanych do mobilizacji komórek krwi obwodowej i kondycjonowania mieloablacyjnego. Do działań niepożądanych związanych z produktem Libmeldy zaliczono, występującą bardzo często, dodatni wynik badań w kierunku przeciwciał anti-ARSA.

Wnioskowanie o efektywności klinicznej z raportu EPAR (rozdz. 2.7.2. EPAR):

Libmeldy u przedobjawowych pacjentów LI- oraz EJ-MLD wykazywać ma „imponującą” (cyt. oryg. „impressive”) skuteczność, ponieważ sprawność fizyczna i poznawcza mieści się w zakresie normy dla osób zdrowych u zdecydowanej większości pacjentów leczonych przedobjawowo w przedstawionym okresie obserwacji. Efekty

leczenia są widoczne w zakresie funkcji motoryki dużej, funkcji poznawczych, MRI mózgu i przeżycia. Obserwuje się zmniejszenie liczby komórek o wysokiej liczbie kopii wektora (VCN) jak również poziom ARSA wydaje się zmniejszać z upływem czasu. Obecnie nie wiadomo czy efekt leczenia będzie się utrzymywał, czy też z czasem może dojść do progresji do choroby objawowej. Ponieważ obecnie dane są ograniczone, po wprowadzeniu do obrotu należy zebrać dalsze dane w celu potwierdzenia skuteczności, oraz utrzymywania się efektu.

Chociaż u wszystkich pacjentów z objawową EJ-MLD obserwuje się pogorszenie funkcji motorycznych, dane wskazują, że w przypadku pacjentów z wczesnymi objawami tempo pogarszania się funkcji motorycznych wydaje się być opóźnione, a funkcje poznawcze mieszczą się w zakresie lub powyżej zakresu osób zdrowych w tym samym wieku.

1.6 Ocena ekonomiczna

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Zgodnie z przyjętymi założeniami, koszt terapii dla każdego pacjenta MLD jest taki sam, ponoszony jest jednorazowo i wynosi on ██████████ PLN brutto na jednego pacjenta (cena hurtowa netto za opakowanie na podstawie bazy EURIPID: ██████████).

Odnaleziono 1 analizę HTA dotyczącą leku Libmeldy (OTL-200), tj. NICE 2021, jednakże jej wyniki nie są dostępne ze względu na zaczerpnięcie danych w dokumencie.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne, w tym 1 rekomendację pozytywną (G-BA 2021) oraz rekomendację HAS 2021 – pozytywną w populacji dzieci przedobjawowych i bez klinicznych objawów choroby w postaci upośledzenia ruchowego, poznawczego i/lub behawioralnego, z postacią LI- lub EJ-MLD; a zarazem negatywną u dzieci z wczesnymi klinicznymi objawami choroby, które zachowały zdolność do samodzielnego chodzenia i przed wystąpieniem zaburzeń poznawczych.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Zidentyfikowane niepewności dotyczyły głównie badania rejestracyjnego, w tym: braku równoczesnej grupy kontrolnej, braku długoterminowych danych dotyczących skuteczności ocenianego leku (badanie jest w toku i prezentowane dane nie są ostateczne), czy też małej grupy badanej. W ramach pierwszorzędowych punktów końcowych nie oceniano istotnych klinicznie punktów, jak przeżycie całkowite i jakość życia. Dodatkowo pacjenci w badaniu rejestracyjnym leczeni byli „świeżą”, niemrożoną formulacją produktu leczniczego (Libmeldy-f), podczas gdy komercyjnie ma być dostępny pod postacią krioprezerwowaną (Libmeldy-c), a badanie porównujące te dwie postaci jest w toku.

Badanie nie było prowadzone w warunkach polskich.

Oszacowanie populacji kwalifikującej się do leczenia produktem Libmeldy obarczone jest błędem i stanowi wartość orientacyjną.

15/2022 Minjuvi

1.1 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest lek Minjuvi (substancja czynna tafasytamab) w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Pojedyncze opakowanie leku Minjuvi to 1 fiolka (szklana) zawierająca 200 mg tafasytamabu.

Zalecana dawka produktu leczniczego Minjuvi to 12 mg na kg masy ciała podawane w infuzji dożylniej według następującego schematu:

- cykl 1: infuzja w dniach 1, 4, 8, 15 i 22 cyklu;
- cykle 2 i 3: infuzja w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego cyklu;
- od cyklu 4 do momentu wystąpienia progresji choroby: infuzja w dniach 1 i 15 każdego cyklu.

Każdy cykl trwa 28 dni.

Ponadto pacjenci powinni samodzielnie przyjmować lenalidomid w kapsułkach w zalecanej dawce początkowej wynoszącej 25 mg w dniach od 1 do 21 każdego cyklu. Dawkę początkową i późniejszy sposób dawkowania można dostosować zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dotyczącą lenalidomidu.

Produkt leczniczy Minjuvi w skojarzeniu z lenalidomidem podaje się przez maksymalnie 12 cykli. Leczenie lenalidomidem należy zakończyć po maksymalnie 12 cyklach leczenia skojarzonego.

Pacjenci powinni kontynuować przyjmowanie infuzji produktu leczniczego Minjuvi w monoterapii w dniach 1 i 15 każdego 28-dniowego cyklu do momentu wystąpienia progresji choroby albo niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Tafasytamab to przeciwciało monoklonalne o zwiększonym powinowactwie wiązania się z receptorem Fc skierowane przeciwko antygenowi CD19 ulegającemu ekspresji na powierzchni limfocytów pre-B i dojrzałych limfocytów B. Po związaniu się z CD19 tafasytamab wywołuje lizę limfocytów B poprzez: zaangażowanie komórek efektorowych układu odpornościowego, takich jak komórki naturalnej cytotoksyczności, limfocyty T $\gamma\delta$ i fagocyty; bezpośrednią indukcję śmierci komórki (apoptozę). Modyfikacja fragmentu Fc powoduje zwiększenie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał i fagocytozy komórek zależnej od przeciwciał.

Produkt Minjuvi jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu pacjentów dorosłych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (autologous stem cell transplant, ASCT).

Minjuvi należy do leków sierocych zgodnie z decyzją KE (Decyzja wykonawcza z dnia 15.01.2015 r. na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady).

Produkt leczniczy Minjuvi został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

Data dopuszczenia do obrotu EMA: 26.08.2021 r.

Podmiot odpowiedzialny: Incyte Biosciences Distribution B.V.

Przeciwwskazaniem do stosowania produktu Minjuvi jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: cytrynian sodu dwuwodny, kwas cytrynowy jednowodny, trehaloza dwuwodna, polisorbit 20.

Przy kwalifikacji pacjenta do stosowania leku Minjuvi należy wykonać niezbędny zestaw badań diagnostycznych, m.in.:

1. badanie rearanżacji genu MYC metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH), a w przypadku jej stwierdzenia zaleca się również badanie FISH w kierunku obecności rearanżacji BCL2 oraz BCL6;
2. morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym;
3. ocena wydolności nerek i wątroby (stężenie kreatyniny, eGFR, kwasu moczowego, AST, ALT i bilirubiny całkowitej w surowicy krwi);
4. badania obrazowe, pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR);
5. badania przesiewowe w kierunku WZW typu B, zawierające co najmniej testy w kierunku HbsAg i HbcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HbsAg lub HBcAb badanie HBV-DNA
6. badania przesiewowe w kierunku WZW typu C, zawierające co najmniej oznaczenie przeciwciał anty-HCV, a w przypadku dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał anty-HCV badanie HCV-RNA;
7. test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym

Podczas stosowania leku Minjuvi należy monitorować pacjenta w przedstawionych niżej sytuacjach:

Reakcje związane z infuzją:

Pacjentów należy uważnie monitorować przez cały czas trwania infuzji. Przed rozpoczęciem podawania infuzji tafasytamabu (od 30 minut do 2 godzin przed) należy zastosować u pacjentów premedykację, aby zminimalizować reakcje związane z infuzją. Premedykacja może obejmować leki przeciwgorączkowe (np. paracetamol), antagonistów receptora histaminowego H1 (np. difenhydraminę), antagonistów receptora histaminowego H2 (np. cymetydynę) albo glikokortykosteroidy (np. metyloprednizolon). W przypadku pacjentów, u których nie wystąpiły reakcje związane z infuzją podczas pierwszych 3 infuzji, premedykacja jest opcjonalna

w przypadku kolejnych infuzji. Jeśli u pacjenta wystąpi reakcja związana z infuzją, należy podać premedykację przed każdą kolejną infuzją.

Supresja szpiku kostnego, w tym neutropenia, trombocytopenia i niedokrwistość:

Przez cały czas trwania badania i przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia należy kontrolować morfologię krwi.

Neutropenia, w tym gorączka neutropeniczna:

Pacjenta należy obserwować pod kątem wszelkich objawów podmiotowych i przedmiotowych rozwoju zakażenia, dokonać ich oceny i zastosować leczenie. Należy rozważyć podanie czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów (granulocyte colony-stimulating factors, G-CSF).

Małopłytkowość:

Pacjentom należy zalecić, aby niezwłocznie zgłaszali objawy przedmiotowe albo podmiotowe w postaci zasinienia bądź krwawienia. Należy rozważyć wstrzymanie podawania produktów leczniczych, które mogą powodować zwiększenie ryzyka krwawienia (np. inhibitorów agregacji płytek krwi, leków przeciwzakrzepowych).

Zakażenia:

Monitorować pacjentów ze stwierdzonymi w wywiadzie nawracającymi albo przewlekłymi zakażeniami ze względu na zwiększone ryzyko zakażenia. Należy zalecić pacjentom, aby w przypadku wystąpienia gorączki albo innych objawów potencjalnego zakażenia, takich jak dreszcze, kaszel albo ból podczas oddawania moczu, natychmiast skontaktowali się z pracownikiem służby zdrowia.

Zespół rozpadu guza:

W trakcie leczenia tafasytamabem pacjentów należy bardzo dokładnie monitorować pod kątem zespołu rozpadu guza.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Produkt Minjuvi przeznaczony jest do leczenia pacjentów z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL). DLBCL to grupa nowotworów układu chłonnego wywodząca się z dojrzałych obwodowych limfocytów B, pochodzących z ośrodków rozmnażania. DLBCL może powstać de novo, a także może powstać z wcześniejszego/istniejącego chłoniaka o niskim stopniu złośliwości (indolentnego), takiego jak chłoniak grudkowy (FL) lub chłoniak strefy brzożnej (MZL), wówczas jest on powszechnie określany jako chłoniak ulegający transformacji. Pierwotnym umiejscowieniem DLBCL są najczęściej węzły chłonne, ale w 40% pierwotna lokalizacja może być pozawęzłowa (najczęściej przewód pokarmowy lub jądra, tarczyca, skóra, piersć, kości, mózg, u części pacjentów zajęty jest szpik kostny).

Mechanizmy patogenetyczne prowadzące do transformacji nowotworowej prawidłowych limfocytów B w DLBCL polegają na wystąpieniu niestabilności genetycznej z następowym zaburzeniem regulacji stopnia ekspresji onkogenów i/lub utratą funkcji nowotworowych genów supresorowych wskutek aberracji chromosomowych lub mutacji genów. Aberracje cytogenetyczne towarzyszące DLBCL to najczęściej translokacje onkogenów należących do różnych klas czynników transkrypcyjnych (BCL2, BCL6, MYC) w okolice genowych loci dla łańcuchów lekkich i ciężkich immunoglobulin.

Ostateczne rozpoznanie DLBCL ustala się wyłącznie na podstawie badania histopatologicznego (pobiera się cały węzeł lub fragment zajętego narządu), które musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według skali Ann Arbor i czynników rokowniczych wchodzących w zakres Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPI). IPI jest określany podczas wstępnej diagnozy i opiera się na wieku, stadium choroby zgodnie z klasyfikacją Ann Arbor, aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), punktacji stanu ogólnego według kryteriów Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) i liczbie pozawęzłowych lokalizacji chłoniaka.

Badania pomocnicze w celu poszukiwania węzłowej i pozawęzłowej lokalizacji zmian chorobowych to m.in.:

- tomografia komputerowa (TK, z kontrastem) klatki piersiowej, jamy brzusznej, i miednicy: do oceny stopnia zaawansowania choroby oraz skuteczności leczenia;
- pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową (PET-TK): pozwala na różnicowanie obszarów aktywnej tkanki nowotworowej z metabolicznie nieaktywnymi ogniskami, stosowana do oceny zaawansowania przed rozpoczęciem leczenia oraz do oceny odpowiedzi po jego

zakończeniu; adekwatne badanie do określenia zajęcia szpiku kostnego oraz innych narządów pozalimfatycznych;

- rezonans magnetyczny (MR) i punkcja łądźwiowa z pobraniem płynu mózgowo-rdzeniowego do badania cytologicznego i immunofenotypowego: badanie z wyboru do różnicowania zmian w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) oraz u wszystkich chorych o dużym ryzyku zajęcia OUN
- badanie endoskopowe: w przypadku podejrzenia zmian w obrębie przewodu pokarmowego lub układu oddechowego

DLBCL jest najczęstszym chłoniakiem NHL u dorosłych (30-40% przypadków). Występuje w każdej grupie wiekowej, ale częstość wzrasta wraz z wiekiem – 50% chorych na DLBCL ma >65 lat. DLBCL najczęściej diagnozuje się w wieku 65-74 lat, przy czym mediana wieku rozpoznania wynosi 70 lat. w Europie częstość występowania DLBCL szacuje się na kilkanaście przypadków na 100 000 ogólnej populacji na rok i wzrasta ona z wiekiem – od 2/100 000 w wieku 20-24 lat, przez 45/100 000 w wieku 60-64 lat, do 112/100 000 w wieku 80-84 lat.

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli chorzy z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Nawrotowy DLBCL oznacza pojawienie się nowych zmian po uzyskaniu odpowiedzi na wcześniej stosowane leczenie, natomiast oporny DLBCL stwierdzany jest w przypadku braku uzyskania odpowiedzi na wcześniej stosowaną terapię. Przyjmuje się, że u około 20-30% chorych z DLBCL występuje nawrót choroby, a u 10-15% chorych występuje pierwotna oporność na leczenie. Większość nawrotów pojawia się w pierwszych 3 latach trwania choroby, tylko 10% występuje później niż 5 lat od zakończenia leczenia. Rokowania pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie DLBCL są słabe. Po niepowodzeniu terapii pierwszej linii, główną kwestią przy określaniu metody leczenia w drugiej linii jest to, czy pacjent jest kandydatem do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

Jak wskazano powyżej oceniana populacja chorych obejmuje chorych którzy nie kwalifikują się do ASCT. Główne przyczyny, dla których pacjenci z badania rejestracyjnego dla leku Minjuvi nie kwalifikowali się do ASCT obejmowały: podeszły wiek (45,7%), oporność na leczenie w ramach chemioterapii ratunkowej (23,5%), choroby współistniejące (13,6%) oraz odmowę zastosowania chemioterapii wysokodawkowej/ASCT (16,0%). Wyniki leczenia takich pacjentów, niekwalifikujących się do przeszczepienia pozostają słabe, z medianą całkowitego przeżycia (OS) wynoszącą około 6 miesięcy. Należy zauważyć dodatkowo, że u chorych w podeszłym wieku stosowana intensywność dawki leków jest zwykle mniejsza niż u chorych młodszych, co także wpływa na rokowanie w tej grupie chorych.

Możliwości leczenia pacjentów, u których doszło do nawrotu lub progresji choroby po leczeniu drugiej linii DLBCL lub którzy nie kwalifikują się do ASCT, są ograniczone. w przypadku tych pacjentów wytyczne Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ESMO) zalecają udział w badaniach klinicznych, leczenie schematami ratunkowymi opartymi na platynie i/lub gemcytabinie (z lub bez RTX).

W odnalezionych wytycznych opisujących postępowanie w leczeniu nawrotowego/opornego (R/R) chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, terapia tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem rekomendowana jest przez amerykańskie NCCN 2021 szczególnie w przypadku pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Polskie wytyczne PTOK 2020 oraz europejskie wytyczne ESMO 2015/2018 nie rekomendują terapii będącej przedmiotem oceny – należy jednak podkreślić, że wytyczne zostały opublikowane przed zarejestrowaniem tafasytamabu przez EMA.

W polskich wytycznych PTOK 2020 nie przedstawiono rekomendowanych schematów chemioterapii możliwych do zastosowania w leczeniu pacjentów z nawrotowym/opornym (R/R) DLBCL. Ponadto przedstawiono informację, iż u chorych z R/R DLBCL, niekwalifikujących się do auto-HSCT, wartościową opcją terapeutyczną jest zastosowanie polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem. Po wykazaniu nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia, chorzy z R/R DLBCL mogą być leczeni także piksantronem. w przypadku braku odpowiedzi na leczenie II linii, pacjenci powinni być także kwalifikowani do leczenia kolejnej linii, najlepiej w ramach badań klinicznych nad nowymi cząstkami.

Wśród preferowanych terapii II i kolejnych linii, najnowsze wytyczne NCCN 2021 wskazują na zastosowanie polatuzumabu wedotyny ± rytuksymab ± bendamustyna lub chemioterapię schematem gemcytabina i oksaliplatyna ± rytuksymab. Jako alternatywę do preferowanych schematów, NCCN zaleca zastosowanie terapii będącej przedmiotem oceny, czyli tafasytamab ± lenalidomid, a także: CEPP; CEOP; DA- EPOCH; GDP; gemcytabina, winorelbina ± rytuksymab; rytuksymab w monoterapii. Dodatkowo w leczeniu określonych przypadków, oprócz substancji leczniczych wcześniej wymienionych, można także stosować: brentuksymab wedotyny; bendamustynę ± rytuksymab; ibrutynib; lenalidomid ± rytuksymab oraz terapię anty-CD19 komórkami CAR-T. Pomimo nowych zatwierdzonych terapii, takich jak CAR-T i polatuzumab

wedotyiny, nadal istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna dla pacjentów z R/R DLBCL, którzy nie kwalifikują się do ASCT.

Produkt leczniczy Minjuvi jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z lenalidomidem. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ lenalidomid nie jest refundowany w omawianym wskazaniu (dla kodu ICD-10 C 83.3). Należy podkreślić, że oprócz lenalidomidu część z zalecanych w wytycznych technologii medycznych znajduje się na wykazie leków refundowanych, ale jest finansowana w odmiennych wskazaniach do ocenianego, m.in.: terapia anty-CD19 komórkami CAR-T, brentuksymab wedotyiny czy ibrutynib.

W ramach obowiązujących w Polsce mechanizmów refundacyjnych, wśród pozostałych zalecanych opcji terapeutycznych część z nich jest refundowana w ramach katalogu chemioterapii (ICD-10: C83.3), m.in.: karboplatyna, cisplatyna; cyklofosfamid, cytarabina, doksorubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, rytuksymab, winkrystyna. Deksametazon rekomendowany w różnych schematach chemioterapii jest objęty refundacją apteczną w ramach wskazań pozarejestacyjnych (off-label) jako premedykacja/ leczenie wspomagające. Opcją leczenia finansowaną w ramach programu lekowego (B.93) jest piksantron, który zgodnie z wytycznymi europejskimi i polskimi może być skuteczny u pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL, którzy nie wykazują odpowiedzi po dwóch wcześniejszych liniach leczenia.

Ponadto zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 31 grudnia 2020 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. 2021 poz. 290) objęte finansowaniem jest również autologiczne i allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych oraz radioterapia – terapie zalecane przez wytyczne w przypadku DLBCL, jednak oceniana technologia jest wskazana u pacjentów niekwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Należy przy tym podkreślić, że zgodnie z wytycznymi PTOK 2020, u wybranych młodszych pacjentów (< 40.-50. r.ż.) z nawrotem choroby po wcześniejszym leczeniu za pomocą auto-HSCT lub u których przeprowadzenie auto-HSCT jest niemożliwe ze względu na brak wystarczającej liczby autologicznych komórek krwiotwórczych do przeszczepienia, rozważa się przeszczep allogeniczny (allo-HSCT), dlatego opcją terapeutyczną dostępną w ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego może być w niektórych przypadkach allo-HSCT.

W przypadku braku opcji terapeutycznej pacjenci poddawani są najlepszej terapii podtrzymującej (dostępne leczenie w ramach LZ) lub też biorą udział w badaniach klinicznych.

1.3 Ocena populacji docelowej

Dane z bazy KRN, raportu EPAR, polskich wytycznych PTOK i oszacowań eksperckich z AWA Polivy pozwoliły na oszacowanie wielkości populacji docelowej, która wyniosła 400 osób (min 294, max 500).

Punkt wyjścia do wyznaczenia wielkości populacji docelowej oraz populacji leczonej ocenianą technologią (wariant prawdopodobny oraz górna granica) stanowiły oszacowania epidemiologiczne przedstawione przez ekspertów w AWA Polivy (400-500 pacjentów).

Wielkości populacji docelowej na podstawie danych KRN dotyczących prognozy zachorowalności na ICD-10 C.83 na kolejne lata w oparciu o trend liniowy oraz przedstawionych w piśmiennictwie odsetków dotyczących pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL, była znacznie niedoszacowana względem wartości podanych przez ekspertów. w związku z powyższym, wielkość populacji oszacowana na podstawie danych KRN (138 pacjentów) oraz wartość środkowa podanego przez ekspertów przedziału liczebności populacji docelowej (450 pacjentów), posłużyły do obliczenia dolnej granicy wielkości populacji docelowej stanowiącej średnią z obu liczb.

Zgodnie z ChPL Minjuvi mediana czasu trwania leczenia tafasytamabem w badaniu L-MIND wynosiła 9,2 miesiąca (zakres: 0,23-54,67 miesiąca). Biorąc pod uwagę powyższe, założono, że nie będzie zachodziło kumulowanie się pacjentów leczonych z roku na rok.

Z uwagi na fakt, iż oceniana technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w leczeniu analizowanej populacji chorych, założono wariant maksymalny przejmowania 100% rynku w I i II roku refundacji. Przyjęto, że wszyscy pacjenci będą stosować lek Minjuvi. Należy zaznaczyć, że w rzeczywistości nie wszyscy pacjenci otrzymają ocenianą technologię. Ww. oszacowania można traktować jak górną granicę oszacowania populacji docelowej.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Minjuvi u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem DLBCL (w tym chłoniak o niskim stopniu złośliwości, który uległ transformacji do DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT) lub odmawiają takiego przeszczepu, oceniano w jednoramiennym, wieloośrodkowym badaniu fazy 2 (L-MIND) typu otwartego

dotyczącym skuteczności tafasytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie tafasytamabem w monoterapii. Pacjenci włączeni do badania charakteryzowali się nawrotową i/lub oporną na leczenie chorobą z udokumentowanymi dowodami progresji po ostatnio zastosowanym schemacie leczenia zgodnie z kryteriami odpowiedzi wg IWG.

Badanie składało się z kilku etapów: badanie przesiewowe --> leczenie skojarzone (tafasytamab + lenalidomid): cykl 1-3: tafasytamab 12 mg/kg mc. w infuzji dożylniej w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego 28-tygodniowego cyklu (w dniu 4 cyklu 1. pacjenci otrzymali dodatkową dawkę nasycającą), lenalidomid doustnie 25 mg na dobę w dniach 1-21 każdego 28-dniowego cyklu; cykl 4-12: tafasytamab 12 mg/kg mc. w infuzji dożylniej w dniach 1 i 15 każdego cyklu, lenalidomid doustnie 25 mg na dobę w dniach 1-21 --> leczenie tafasytamabem w monoterapii: od cyklu 13: tafasytamab 12 mg/kg mc. w infuzji dożylniej w dniach 1 i 15 każdego cyklu do momentu wystąpienia progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności lub przerwania leczenia z jakiegokolwiek innego powodu, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej --> okres obserwacji po zakończeniu leczenia.

Spośród 81 pacjentów włączonych do badania (populacja ITT), jeden pacjent przerwał leczenie – pacjent otrzymywał tafasytamab w 1. i 4. dniu cyklu 1. i przerwał leczenie z powodu postępującej choroby, dlatego terapię skojarzoną (tafasytamab+lenalidomid) otrzymało 80 pacjentów. Pacjenci, którzy otrzymali terapię skojarzoną (populacja mITT) zostali zdefiniowani jako populacja podstawowa do oceny skuteczności, natomiast analizę bezpieczeństwa oparto na wynikach w populacji ITT.

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), natomiast czas trwania odpowiedzi (DOR), czas przeżycia bez progresji choroby (PFS), całkowity czas przeżycia (OS), czas do progresji (TTP), czas do następnego zabiegu (TTNT), wskaźnik kontroli choroby (DCR) i bezpieczeństwo były oceniane jako drugorzędowe punkty końcowe.

Badanie rejestracyjne produktu leczniczego Minjuvi wg skali NICE uzyskało 7 punktów na 8 możliwych. Jednakże pomimo dobrej oceny jakości badania wg narzędzia NICE dla badań jednoramiennych, należy mieć na uwadze występujące ograniczenia, które wpływają na jakość badania i tym samym na niepewność wnioskowania, takie jak:

- otwarty, jednoramienny projekt badania bez równoczesnego ramienia kontrolnego: schemat badania uniemożliwiający porównanie wyników z innymi istniejącymi opcjami terapeutycznymi lub z pojedynczym lekiem lenalidomidem; brak komparatora osłabia również rzeczywistą częstość występowania zdarzeń niepożądanych;
- mała wielkość próby;
- zbyt krótka ekspozycja na tafasytamab: mediana czasu ekspozycji na badany lek podczas leczenia skojarzonego z lenalidomidem wynosiła 9,2 miesiąca, natomiast mediana czasu ekspozycji na tafasytamab w monoterapii wyniosła 13,9 miesiąca, może to stanowić ograniczenie w zakresie wykrycia długoterminowych i rzadkich zdarzeń niepożądanych;
- ograniczone dane ze względu na niewielki odsetek pacjentów z pierwotną chorobą oporną na leczenie (19%) i chłoniakiem z podwójną lub potrójną translokacją (2%): wyników dla tych podgrup nie można szerzej ekstrapolować na te populacje pacjentów, które zwykle mają słabe wyniki rutynowo stosowanych terapii, co dodatkowo wprowadza niepewność związaną z rzeczywistą wielkością efektu;
- połowa pacjentów otrzymujących tylko jedną wcześniejszą linię leczenia: u pacjentów tych można było rozważyć przeprowadzenie autologicznego przeszczepu komórek macierzystych, pomimo ich starszego wieku i chorób współistniejących;

Ze względu na braki w danych klinicznych, złożony wniosek o pełne dopuszczenie do obrotu nie został uznany za wyczerpujący, z tego względu wnioskodawca złożył wniosek o warunkowe dopuszczenie do obrotu.

1.5 Ocena siły interwencji

Ze względu na brak komparatora, liczne działania niepożądane i niepełną skuteczność w badaniu L-MIND, wiarygodna ocena siły interwencji jest obciążona ryzykiem. Jednocześnie, w dokumencie EPAR „Assessment Report” wskazano, że w porównaniu z danymi historycznymi dotyczącymi monoterapii tafasytamabem i lenalidomidem, wyniki dotyczące ORR i CR uzyskane w badaniu rejestracyjnym są uważane za wysoce istotne klinicznie i pomimo jednoramiennego projektu badania są uważane przez EMA za wystarczające do ustalenia skuteczności w populacji docelowej. W badaniu wykazano również dużą częstość występowania zakażeń, neutropenii i zaburzeń żołądkowo-jelitowych, jednocześnie są one zgodne z oczekiwaniami w chorobach hematologicznych w warunkach nawrotu/oporności na leczenie i są uważane za możliwe do opanowania. Bardziej kompleksowe i długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa tafasytamabu zostaną dostarczone po wydaniu pozwolenia. w podsumowaniu zwrócono uwagę, że korzyści dla zdrowia publicznego wynikające

z natychmiastowej dostępności produktu leczniczego Minjuvi przewyższają ryzyko związane z faktem, że nadal wymagane są dodatkowe dane.

Opublikowana analiza pierwotna badania L-MIND (data odcięcia danych: 30 listopada 2018 r.) została przeprowadzona, gdy wszyscy pacjenci zakończyli co najmniej 12-miesięczną obserwację. Dane z długoterminowej analizy dotyczą danych po 35 miesiącach obserwacji (data odcięcia danych: 30 października 2020 r.) Pełny zestaw analiz obejmował pacjentów, którzy otrzymywali zarówno tafasytamab, jak i lenalidomid, i wykorzystano go do analizy wyników skuteczności (n=80). Zestaw do analizy bezpieczeństwa obejmował pacjentów, którzy otrzymali jakiegokolwiek badany lek (n=81).

WYLECZENIE: Brak punktów końcowych odnoszących się do wyleczenia.

WPŁYW NA PRZEŻYCIE: Mediana czasu obserwacji dla OS: 42,7 miesiąca (95%CI: 38,0-47,2). Mediana OS wyniosła 33,5 miesiąca (95% CI: 18,3-NR). Analizując medianę OS w zależności od rodzaju odpowiedzi na leczenie, wśród pacjentów z CR mediana OS nie została osiągnięta, natomiast u pacjentów z PR wyniosła 22,5 (8,6-NR).

WPŁYW NA JAKOŚĆ ŻYCIA: Brak punktów końcowych odnoszących się do jakości życia

PIERWSZORZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY: Odsetek pacjentów z ORR z potwierdzonymi CR/PR wyniósł 57,5% (95% CI: 45,9-68,5). Odsetek CR: 40,0% (95% CI: 28,8-51,0), odsetek PR 17,5% (95% CI: 9,8-27,3).

DRUGORZĘDOWE PUNKTY KOŃCOWE: Mediana czasu obserwacji dla PFS: 33,9 miesiąca. Mediana PFS wyniosła 11,6 miesiąca (95% CI: 6,3-45,7). Analizując medianę PFS w zależności od rodzaju odpowiedzi na leczenie, wśród pacjentów z CR mediana PFS nie została osiągnięta, natomiast u pacjentów z PR wyniosła 7,4 (5,3-NR).

Mediana DOR wyniosła 43,9 miesiąca (95% CI: 26,1-NR). Analizując medianę DOR w zależności od rodzaju odpowiedzi na leczenie, wśród pacjentów z CR mediana DOR nie została osiągnięta, natomiast u pacjentów z PR wyniosła 5,6 (2,2-NR).

Powyższe punkty końcowe pochodzą z długoterminowej analizy danych po 35 miesiącach obserwacji (data odcięcia danych: 30 października 2020 r.) na podstawie oceny niezależnej komisji weryfikacyjnej (NKW). Mediana czasu ekspozycji na badany lek (lenalidomid lub tafasytamab) wyniosła 9,2 miesiąca (zakres 0,2-54,7), mediana czasu trwania ekspozycji na tafasytamab w monoterapii (po odstawieniu lenalidomidu w dowolnym momencie [n=52]) wyniosła 13,9 miesiąca (zakres, 0,2-43,4).

Wyniki analizy drugorzędowych punktów końcowych na podstawie wcześniejszej analizy danych (data odcięcia 30.11.2019) wykazały medianę czasu do progresji 23,5 miesiąca (95% CI: 7,6-NR), mediana czasu do następnego leczenia wyniosła 12,5 miesiąca (95% CI: 7,6-24,7).

BEZPIECZEŃSTWO:

przerwanie leczenia/ modyfikacja dawki:

- 64 (79,0%) pacjentów wymagało czasowego przerwania leczenia tafasytamabem, z czego 73,4% przypadków było spowodowanych zdarzeniami niepożądanymi;
- czasowego przerwania leczenia lenalidomidem wymagało 28 (34,6%) pacjentów, z powodu zdarzeń niepożądanych w 89,3% przypadków;
- u 12 (15%) pacjentów doszło do trwałego zaprzestania stosowania tafasytamabu z powodu działań niepożądanych;
- 37 pacjentów (45,7%) wymagało zmniejszenia dawki lenalidomidu.

zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAEs):

- obciążenie zdarzeniami niepożądanymi znacznie się zmniejszyło podczas fazy monoterapii tafasytamabem w porównaniu z fazą terapii skojarzonej (TEAEs dowolnego stopnia w fazie terapii skojarzonej 98,8% vs w fazie monoterapii 82,5%);
- najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w fazie monoterapii były neutropenia (27,5%), kaszel (22,5%), biegunka(22,5%), zapalenie nosogardzieli (15%), gorączka (15%); w przypadku terapii skojarzonej były to neutropenia (48,8%), anemia (33,8%), trombocytopenia (31,3%), biegunka (28,8%), astenia (23,8%) - większość wymienionych działań niepożądanych miała stopień 1. lub 2.;
- najczęstszymi TEAEs stopnia ≥ 3 . były neutropenia (49%), małopłytkowość (17%) i gorączka neutropeniczna (12%) - dwa ostatnie związane były tylko z fazą terapii skojarzonej.

poważne zdarzenia niepożądane (SAEs):

- obciążenie poważnymi zdarzeniami niepożądanymi (również tymi, które prowadziły do śmierci) znacznie się zmniejszyło podczas fazy monoterapii tafasytamabem w porównaniu z fazą terapii skojarzonej (SAEs prowadzące do śmierci w fazie terapii skojarzonej 5% vs w fazie monoterapii 0%; SAEs dowolnego stopnia w fazie terapii skojarzonej wystąpiły u 43,8% pacjentów vs w fazie monoterapii u 25% osób;
- najczęstszymi SAEs były zapalenie płuc (7 pacjentów [8,6%]), gorączka neutropeniczna (5 pacjentów [6,2%]), zatorowość płucna (3 pacjentów [3,7%]), zapalenie oskrzeli, zakażenie dolnych dróg oddechowych, migotanie przedsionków i zastoinowa niewydolność serca (we wszystkich przypadkach po 2 pacjentów [2,5%]).

zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (AESI):

- jedenastu pacjentów (13,6%) doświadczyło 13 TEAE o szczególnym znaczeniu, w tym nawrotu guza (3 zdarzenia u 3 pacjentów [3,7%]), alergicznego zapalenia skóry (3 zdarzenia u 3 pacjentów [3,7%]), raka podstawnokomórkowego (4 zdarzenia w drugim pacjentów [2,5%]), stanów mielodysplastycznych (2 zdarzenia u 2 pacjentów [2,5%]) oraz choroby Bowena (1 zdarzenie u 1 pacjenta [1,2%]).

1.6 Ocena ekonomiczna

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. w ramach wyszukiwania dodatkowych informacji o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii, odnaleziono dwa badania obserwacyjne, retrospektywne. Oba badania miały na celu porównanie wyników uzyskanych w badaniu rejestracyjnym (L-MIND) dotyczących skojarzenia tafasytamabu i lenalidomidu (ramię interwencji) z danymi historycznymi dotyczącymi leczenia lenalidomidem lub innymi terapiami zalecanymi przez wytyczne ESMO/NCCN (terapia CAR-T, pola-BR, R2). z uwagi na dostępność grupy porównawczej, analogicznie dokonano wyliczenia RMST zarówno dla ramienia interwencji jak i odpowiednich komparatorów oraz dodatkowo dokonano oszacowania zyskanych lata życia (ang. life years gained, LYG).

Z uwagi na niski poziom dowodów naukowych oraz brak publikacji pełnotekstowej dla badania RE-MIND2 (dane z abstraktu konferencyjnego), wartości RMST i LYG przedstawiono jedynie na podstawie danych z badania

RE-MIND (Tafa+LEN VS LEN).

W badaniu RE-MIND możliwość porównania wyników między kohortami osiągnięto za pomocą odpowiednich wyjściowych cech pacjentów i przebiegu choroby. Równowagę między kohortami uzyskano przy dopasowaniu dziwności wcześniej określonych wyjściowych zmiennych. Nierównowagę zaobserwowano dla dwóch współzmiennych: liczba wcześniejszych linii terapii i stadium zaawansowania choroby (klasyfikacja Ann Arbor). Analizując inne dane wejściowe (m.in. wiek, status IPI, pochodzenie komórek nowotworowych) zauważono nierównowagę pod względem wyższego odsetka brakujących danych w kohorcie LEN w porównaniu z kohortą Tafa+LEN. Dodatkowo, biała rasa pacjentów stanowiła w kohorcie Tafa+LEN 98,6%, natomiast w kohorcie LEN porównywalnie mniej – 68,8%. Należy również podkreślić, że porównywanie danych z badań klinicznych i dopasowanych retrospektywnych danych rzeczywistych nie zastępuje danych z badań randomizowanych i jest obciążone niepewnością.

Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia związane głównie z niskim poziomem odnalezionych dowodów naukowych, odstąpiono od przedstawienia wyników ICER/ICUR.

Wartości RMST (w miesiącach) w horyzoncie dożywnym dla ramienia interwencji (Tafa+LEN) określono na poziomie 35,94 mies. (95% CI: 25,65-46,48), natomiast dla ramienia komparatora (LEN) określono na poziomie 18,93 mies. (95% CI: 14,01-25,39).

Oszacowana wartość LYG dla porównania Tafa+LEN VS LEN w przeliczeniu na lata wyniosła:

- w horyzoncie dożywnym: ok. 1,42 roku,
- w horyzoncie badania: ok. 0,49 roku,
- w horyzoncie rocznym: ok. 0,18 roku.

Przeprowadzone analizy wskazują, że oszacowany roczny koszt terapii skojarzonej tafasytamabu i lenalidomidu a następnie monoterapii tafasytamabem na jednego pacjenta wynosi łącznie ok. [redacted]. Dokonano również dodatkowych oszacowań do wyliczenia kosztu terapii skojarzonej tafasytamabu i lenalidomidu, w których uwzględniono medianę czasu ekspozycji na badany lek z badań klinicznych MOR208C203 (L-MIND), który wyniósł 9,2 miesiąca (zakres: 0,23, 54,67 miesiąca). Oszacowany koszt wynosi wówczas [redacted].

Zgodnie z zatwierdzonym dawkowaniem leku Minjuvi po skutecznym leczeniu skojarzonym należy rozpocząć monoterapię tafasytamabem do momentu wystąpienia progresji choroby, dlatego obliczono dodatkowo koszt monoterapii tafasytamabem w drugim roku, który wyniósł [redacted]. Należy podkreślić, że w powyższe koszty terapii oparto o pewne założenia, m.in.:

- w kosztach terapii uwzględniono koszt Minjuvi oraz koszt lenalidomidu, nie uwzględniono kosztów dodatkowych;
- zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem produkt leczniczy Minjuvi przeznaczony jest dla osób dorosłych, dlatego do wyliczeń dotyczących ilości przyjmowanego leku założono średnią masę ciała pacjenta równą 70 kg; dawka dla tej wagi wynosi 840 mg, ze względu na to, że fiołka ma 200 mg założono, że pacjent potrzebuje 5 opakowań (fiołek) leku Minjuvi co oznacza, że część 5-ątej fiołki może zostać niewykorzystana (z 5-ątej fiołki pacjent zużyje tylko 40 mg tafasytamabu); przyjęcie 5 opakowań leku będzie przeznaczone dla pacjentów o masie ciała w granicach 67-83 kg;
- w przypadku lenalidomidu dawkę początkową i późniejszy sposób dawkowania można dostosować zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), w wyliczeniach przyjęto, że przez cały okres leczenia skojarzonego, w jednym podaniu pacjent przyjmuje niezmiennie dawkę początkową lenalidomidu równą 25 mg

Należy podkreślić, że ze względu na przyjęte założenia, przedstawione oszacowania mogą być ograniczone błędem i stanowią wartości orientacyjne.

W zależności od wielkości populacji roczne koszty wahają się w 1 i 2 roku refundacji [redacted]

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analiz HTA nie odnaleziono publikacji dot. ocenianej technologii.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 1 rekomendację pozytywną francuskiej agencji HAS, w której zwrócono uwagę na innowacyjny charakter leku Minjuvi oraz wyniki kliniczne potwierdzające domniemanie korzyści dla pacjenta. Na stronach brytyjskiej agencji HTA (NICE) oraz niemieckiej (G-BA) odnaleziono informację o statusie postępowania, w którym wskazano, że oceniana technologia medyczna jest w trakcie oceny. Przewidywana data publikacji decyzji w przypadku NICE to sierpień 2022r, z kolei G-BA termin ogłoszenia decyzji określiło na początek marca 2022 r. W przypadku walijskiej agencji AWMSG odstąpiono od oceny ze względu na trwającą ocenę NICE.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Badanie rejestracyjne produktu leczniczego Minjuvi zostało ocenione wg narzędzia NICE dla badań jednoramiennych i uzyskało 7 punktów na 8 możliwych (brak wyraźnej informacji, że pacjenci byli kolejno włączani do badania). Jednakże pomimo dobrej oceny jakości badania, należy mieć na uwadze występujące ograniczenia, które wpływają na jakość badania i tym samym na niepewność wnioskowania, takie jak:

- jednoramienny projekt badania bez równoczesnego ramienia kontrolnego: schemat badania uniemożliwiający porównanie wyników z innymi istniejącymi opcjami terapeutycznymi lub z pojedynczym lekiem lenalidomidem; brak komparatora osłabia również rzeczywistą częstość występowania zdarzeń niepożądanych;
- dobór punktów końcowych: badanie oceniało punkty właściwe do oceny skuteczności bez wykazania bezpośrednich korzyści dla pacjenta, w tym: jakość życia pacjentów, brak danych umożliwiających ocenę wykorzystania zasobów przy zmianie linii leczenia
- mała wielkość próby;
- zbyt krótka ekspozycja na tafasytamab: mediana czasu ekspozycji na badany lek podczas leczenia skojarzonego z lenalidomidem wynosiła 9,2 miesiąca, natomiast mediana czasu ekspozycji na tafasytamab w monoterapii wyniosła 13,9 miesiąca, może to stanowić ograniczenie w zakresie wykrycia długoterminowych i rzadkich zdarzeń niepożądanych;
- ograniczone dane ze względu na niewielki odsetek pacjentów z pierwotną chorobą oporną na leczenie (19%) i chłoniakiem z podwójną lub potrójną translokacją (2%): wyników dla tych podgrup nie można szerzej ekstrapolować na te populacje pacjentów, które zwykle mają słabe wyniki rutynowo stosowanych terapii, co dodatkowo wprowadza niepewność związaną z rzeczywistą wielkością efektu;
- połowa pacjentów otrzymujących tylko jedną wcześniejszą linię leczenia: u pacjentów tych można było rozważyć przeprowadzenie autologicznego przeszczepu komórek macierzystych, pomimo ich starszego wieku i chorób współistniejących.

W zakresie przenoszalności wyników badania do warunków polskich ustalono, że według danych przedstawionych w EPAR Minjuvi spośród wszystkich pacjentów włączonych do badań rejestracyjnych produktu leczniczego Minjuvi 72 pacjentów (88,9%) było rasy białej. Badanie było przeprowadzane na terenie Polski (razem 7 ośrodków w Polsce), w związku z czym można uznać, że wyniki skuteczności będą adekwatne dla populacji polskiej.

W badaniu rejestracyjnym wprowadzono kilka poprawek do protokołu (kryteria włączenia/wykluczenia, cele/punkty końcowe), jednak zmiany w protokole nie wskazują na istotny wpływ na wyniki i skuteczność interwencji.

16/2022 Nexpovio

1.1 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest produkt leczniczy Nexpovio, zawierający substancję czynną selineksor, zarejestrowany do stosowania w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu szpiczaka mnogiego u dorosłych, u których wcześniej zastosowano co najmniej cztery metody leczenia i u których choroba okazała się oporna na leczenie co najmniej dwoma inhibitorami proteasomu, dwoma środkami immunomodulującymi oraz przeciwciałem monoklonalnym przeciwko CD38 i którzy wykazywali progresję choroby na ostatniej terapii.

Dopuszczenie do obrotu przeprowadzono zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego (26.03.2021 r., EMA). Zostało ono przyznane w interesie zdrowia publicznego, ponieważ lek jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby zdrowotne, a korzyści wynikające z natychmiastowej dostępności przewyższają ryzyko wynikające z mniej obszernych danych niż zwykle są wymagane. Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania. Produkt nie posiada statusu leku sierocznego.

Lek ma postać tabletek powlekanych po 20 mg w opakowaniach po 12 tabl., 16 tabl., 20 tabl. i 32 tabl. Zalecana dawka początkowa to 80 mg selineksoru w dniach 1 i 3 każdego tygodnia. Lek jest stosowany do momentu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Selineksor jest odwracalnym, selektywnym inhibitorem eksportu jądrowego (SINE), który w sposób swoisty blokuje eksportynę 1 (XPO1). XPO1 jest głównym mediatorem eksportu jądrowego wielu białek cargo, w tym białek będących supresorami guza (ang. tumour suppressor protein, TSP), regulatorów wzrostu oraz mRNA białek sprzyjających wzrostowi nowotworu (onkogennych). Zahamowanie XPO1 przez selineksor prowadzi do znaczącej kumulacji TSP w jądrze, zatrzymania cyklu komórkowego, obniżenia ilości niektórych onkobiałek, takich jak c-Myc i cyklina D1 oraz apoptozy komórek nowotworowych.

W ChPL Nexpovio nie wyszczególniono kryteriów diagnostycznych dla pacjentów ze szpiczakiem mnogim, odniesiono się jedynie do monitorowania stanu pacjenta przed rozpoczęciem terapii oraz w trakcie leczenia. Wskazano, że w punkcie początkowym leczenia należy wykonać: badanie morfologiczne krwi, kontrolę masy ciała, stanu odżywienia i objętości pacjenta, badanie poziomu sodu we krwi i test ciążowy (u kobiet zdolnych do posiadania potomstwa). Morfologię krwi i poziomu sodu oraz masę ciała należy kontrolować również po rozpoczęciu leczenia (przez pierwsze dwa miesiące częściej niż w późniejszym okresie leczenia). Dodatkowo wskazano, że po rozpoczęciu leczenia w związku z ryzykiem wystąpienia małopłytkowości/neutropenii pacjentów trzeba monitorować pod kątem objawów wystąpienia krwawienia/zakażenia; wskazano, że pacjentów obarczonych dużym ryzykiem zespołu rozpadu guza należy ściśle monitorować oraz wskazano, że jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia selineksorem, należy natychmiast odstawić produkt leczniczy, a pacjentkę poddać ocenie pod kątem możliwego ryzyka dla płodu.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Leczenie szpiczaka mnogiego umożliwia uzyskanie remisji i wydłużenie przeżycia. U większości choroba postępuje lub nawraca po kolejnych liniach leczenia. Wyniki leczenia każdego kolejnego nawrotu są gorsze. Najczęstszą przyczyną zgonu są zakażenia. Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby wynosi 5–7 lat. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi ~70 lat.

W raporcie oceniającym EPAR wskazano, że zarejestrowanie leku Nexpovio w ocenianym wskazaniu obejmuje populację pacjentów z niezaspokojoną potrzebą zdrowotną – istnieje wyraźna potrzeba na nowe terapie, ponieważ opcje leczenia są bardzo ograniczone, a ich mediana całkowitego przeżycia wynosi około 3-5 miesięcy. Mając na uwadze to, że u prawie wszystkich pacjentów zaobserwuje się nawrót choroby i oporność na dostępne opcje leczenia, a czas trwania remisji na ogół ulega skróceniu z każdym kolejnym zastosowanym schematem,

potrzebne są kolejne opcje leczenia, mające na celu osiągnięcie kontroli i remisji choroby tak długo, jak to możliwe. Według EMA każdy produkt leczniczy o pozytywnym stosunku korzyści do ryzyka i nowym mechanizmie działania może zapewnić pacjentom znaczną korzyść terapeutyczną. Zarejestrowanie daratumumabu i szerokie jego stosowanie we wcześniejszych liniach terapii spowodowało powstanie nowej populacji pacjentów odpornej na leczenie wszystkimi lekami – pacjenci oporni na 3 klasy leków (co najmniej 1 inhibitor proteasomu, co najmniej 1 lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne anti-CD38). Pacjenci ci generalnie byli już leczeni wszystkimi 5 lekami demonstrującymi skuteczność w monoterapii (z lub bez glikokortykoidów) – bortezomib, karfilzomib, lenalidomid, pomalidomid i daratumumab. Większość z tych osób otrzymywała już leki alkilujące, inne leki przeciw szpiczakowi mnogiemu, wiele podań glikokortykoidów, ma wiele chorób współistniejących i otrzymuje wiele innych leków. Biorąc pod uwagę, że nie ma dostępnych leków o udowodnionej korzyści klinicznej w leczeniu pacjentów z opornością na 3 klasy leków wskazuje to na wyraźną niezaspokojoną potrzebę zdrowotną.

Biorąc pod uwagę powyższe wydaje się, że aktualnie dostępne w Polsce opcje leczenia dla populacji z ocenianym wskazaniem są bardzo ograniczone. Jest to zgodne również z powyższym stanowiskiem EMA przedstawionym w EPAR dla leku Nexpovio.

1.3 Ocena populacji docelowej

Opierając się na oszacowaniach eksperta do innego zlecenia realizowanego przez AOTMiT obejmującego podobną do aktualnie ocenianą populację przyjęto, że będzie to 5-20 osób rocznie. Zgodnie z ChPL Nexpovio mediana czasu trwania leczenia selineksorem w badaniu STORM Część 2 (dane dla grupy 83 osób ze wskazaniem rejestracyjnym) wynosiła 9 tygodni (zakres: 1; 61). Biorąc powyższe pod uwagę założono, że nie będzie zachodziło kumulowanie się pacjentów leczonych z roku na rok.

Przyjęto, że wszyscy pacjenci ze wskazaniem rejestracyjnym będą stosować lek Nexpovio w scenariuszu nowym. Należy zaznaczyć, że w rzeczywistości nie wszyscy pacjenci otrzymają ocenianą technologię. Przeprowadzone oszacowania można traktować jak górną granicę oszacowania populacji docelowej.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Wskazanie dla leku Nexpovio zostało zarejestrowane na podstawie badania jednoramiennego fazy IIb STORM (Część 2) – wyniki dla grupy 83 pacjentów leczonych wcześniej co najmniej 4 schematami leczenia oraz opornych na 5 substancji, tj. bortezomib, karfilzomib, lenalidomid, pomalidomid i daratumumab. Jest to zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym, tzn. wcześniej zastosowano co najmniej 4 metody leczenia i oporność na leczenie co najmniej dwoma inhibitorami proteasomu, dwoma środkami immunomodulującymi oraz przeciwciałem monoklonalnym przeciwko CD38. W kryteriach kwalifikacji do badania nie wskazano, że pacjenci mają mieć progresję choroby podczas ostatniej terapii – zgodnie z charakterystyką wyjściową populacji wspomnianych 83 pacjentów, u 18% z nich podczas uprzednio stosowanego leczenia jako odpowiedź na terapię zarejestrowano chorobę postępującą.

Pomimo uzyskania wysokiej oceny jakości zgodnie z narzędziem NICE (ocena 7/8 pkt.) wnioskowanie na podstawie analizowanego badania o skuteczności leczenia produktem Nexpovio jest obciążone niepewnością. Spośród wyników dla ocenianych punktów końcowych w badaniu STORM (Część 2) tylko część była dostępna dla populacji będącej podstawą do zarejestrowania wskazania (N=83 os.).

Jak wskazała EMA w raporcie oceniającym EPAR główna niepewność oceny wyników związana jest z faktem, że badanie jest jednoramienne i nie ma porównania z inną interwencją, co w połączeniu z niewielką liczbą pacjentów wpływa na interpretację korzyści klinicznych. Niepewność co do wpływu obserwowanych w badaniu wyników na długoterminowe korzyści z leczenia w szczególności w zakresie przeżycia całkowitego. Istnieje potrzeba dalszej oceny ilościowej skuteczności selineksoru w badaniu porównawczym – wnioskodawca został zobowiązany do przedłożenia wyników badania BOSTON (badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania selineksoru w skojarzeniu z bortezomibem i niskimi dawkami deksametazonu do bortezomibu z niskimi dawkami deksametazonu u dorosłych pacjentów z nawrotowym, opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których zastosowano od 1 do 3 wcześniejszych schematów leczenia). Wskazano, że nie jest możliwe pełne oszacowanie rzeczywistej roli składników ocenianego skojarzenia leków (selineksor+deksametazon).

Zgodnie z uwagami EMA w raporcie oceniającym EPAR dla leku Nexpovio, pierwszorzędowy punkt końcowy w postaci całkowitego odsetka odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR) jest akceptowalny dla celów rejestracyjnych, gdy nie ma terapii o udowodnionej korzyści pod względem PFS lub OS, ponieważ jest wyraźnym odzwierciedleniem efektu farmakodynamicznego (aktywności przeciwnowotworowej).

1.5 Ocena siły interwencji

Spśród 123 pacjentów włączonych do badania STORM (Część 2), populacja 83 osób odpowiadała wskazaniu rejestracyjnemu, obejmującemu osoby dorosłe ze szpiczakiem mnogim leczonych wcześniej co najmniej 4 schematami leczenia, których choroba okazała się oporna na co najmniej dwa inhibitory proteasomu, dwa leki immunomodulujące i jedno przeciwciało monoklonalne anty-CD38. Były to leki takie jak: bortezomib, karfilzomib, pomalidomid, lenalidomid i daratumumab. Zgodnie z charakterystyką wyjściową wśród tych 83 osób mediana wieku wyniosła 65,3 lat (zakres: 40; 86), 61,4% grupy stanowili mężczyźni. Większość pacjentów była rasy białej (70%). Mediana czasu trwania poprzedniej terapii wyniosła 11,9 tygodni: około 39% pacjentów miało częściową lub lepszą niż częściową odpowiedź na leczenie, 7% miało minimalną odpowiedź na leczenie, u 24% zaobserwowano chorobę stabilną, u 18% progresję choroby, a w przypadku 12% pacjentów brakowało danych. Mediana okresu obserwacji dla podgrupy pacjentów z USA wyniosła 15,0 miesięcy, a dla pacjentów spoza USA 14,6 miesięcy.

Mediana przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS) wyniosła 8,4 miesiąca [95%CI: 5,9; 11,2]. Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR) wyniósł 25,3% [95%CI: 16,3; 36,0]. Przekonującej całkowitej odpowiedzi na leczenie (ang. stringent complete response, sCR) nie zaobserwowano u żadnego pacjenta (0%) [w Charakterystyce Produktu Leczniczego Nexpovio odnaleziono inne wartości niż w raporcie oceniającym EPAR, tzn. 1 pacjent z sCR (1,2%)]. Całkowitą odpowiedź na leczenie (ang. complete response, CR) zaobserwowano u 1 pacjenta (1,2%) [w Charakterystyce Produktu Leczniczego Nexpovio odnaleziono inne wartości niż w raporcie oceniającym EPAR, tzn. 0 pacjentów z CR (0%)]. Bardzo dobrą odpowiedź częściową na leczenie (ang. very good partial response, VGPR) zaobserwowano u 4 pacjentów (4,8%). Częściową odpowiedź na leczenie (ang. partial response, PR) zaobserwowano u 16 pacjentów (19,3%). Mediana czasu do odpowiedzi na leczenie (ang. time to response) wyniosła 3,9 tygodnia. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response, DOR) wyniosła 3,8 miesiąca [95%CI: 2,3; 10,8]. Mediana czasu trwania korzyści klinicznej (ang. duration of clinical benefit, DCB) wyniosła 3,8 miesiące [95%CI: 2,8; 10,8]. Mediana czasu do progresji (ang. time to progression, TTP) wyniosła 3 miesiące [95%CI: 2,2; 4,7]. Minimalną odpowiedź na leczenie (ang. minimal response, MR) zaobserwowano u 10 pacjentów (12%). Stabilizację choroby (ang. stable disease, SD) zaobserwowano u 32 pacjentów (38,6%). Chorobę postępującą (ang. progressive disease, PD)/nienadającą się do oceny (ang. not evaluable, NE) zaobserwowano u 20 pacjentów (24,1%).

Europejska Agencja Leków w raporcie oceniającym EPAR dla leku Nexpovio wskazała, że wynik w zakresie całkowitego odsetka odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR), w grupie pacjentów z opornością na 5 substancji (83 osoby z badania STORM (Część 2)), wynoszący 25,3% [95% CI: 16,3; 36,0] można uznać za istotny i oczekuje się, że przełoży się na klinicznie istotną korzyść w proponowanej populacji docelowej.

Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas leczenia (związek z leczeniem selineksorem lub deksametazonem określony jako: możliwy, prawdopodobny lub definitywny) zaobserwowano u prawie wszystkich pacjentów (98%). U większości z nich były to zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia (89,4%), natomiast poważne wystąpiły u 31% pacjentów. Modyfikacja dawki w związku ze zdarzeniami niepożądanymi była konieczna u 72% pacjentów – łącznie, doprowadziły one do dyskontynuacji leczenia u 20% pacjentów.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, które wystąpiły podczas leczenia u co najmniej 50% pacjentów były: trombocytopenia, nudności, anemia, zmęczenie, zmniejszenie apetytu oraz zmniejszenie masy ciała.

Zdarzeniami niepożądanymi, które prowadziły do wycofania się z badania były: zmęczenie, nudności, zmniejszenie apetytu, trombocytopenia, spadek masy ciała, astenia, zapalenie płuc oraz wymioty. Łącznie z powodu zdarzeń niepożądanych zmarło 12 osób, w tym 3 zgony zostały uznane jako związane z zastosowanym leczeniem.

W dokumencie EPAR oceniającym lek Nexpovio wskazano, że brak grupy kontrolnej w badaniu STORM jest jednym z ograniczeń analizy bezpieczeństwa, zwłaszcza w grupie pacjentów mocno przeleczonych ponieważ stwarza to trudności w ustaleniu, które zdarzenia niepożądane związane były ze stosowanym leczeniem, a które wynikają z wcześniej zastosowanego leczenia/przebiegu choroby. Wskazano, że ogólnie tolerancja selineksoru wydaje się niska, patrząc na wysoki odsetek pacjentów wymagających modyfikacji dawki w związku ze zdarzeniami niepożądanymi. W dniu zamknięcia bazy danych (7 września 2019 r.) wszyscy pacjenci przerwali leczenie w ramach badania, większość z nich z powodu progresji choroby (56,1%). Wskazano, że niepokoi jednak duża liczba pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych.

1.6 Ocena ekonomiczna

W związku z brakiem wystarczających danych do przeprowadzenia modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Do wyliczeń kosztu terapii uwzględniono dane z badania rejestracyjnego: mediana dawki wynosząca 880 mg na cały okres leczenia oraz mediana czasu leczenia wynosząca 9 tygodni. Nie uwzględniono kosztów deksametazonu (ze względu na niską cenę) z którym selineksor jest stosowany w skojarzeniu. Koszt leczenia produktem leczniczym Nexpovio na pacjenta oszacowano na 201,8 tys. PLN. Należy podkreślić, że ze względu na przyjęte założenia, przedstawione oszacowania mogą być ograniczone błędem i stanowią wartości orientacyjne.

W wyniku wyszukiwania nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych. Na stronach NICE odnaleziono dokument z 2021 roku wskazujący, że NICE nie jest w stanie wydać zalecenia dotyczącego stosowania selineksoru w skojarzeniu z małą dawką deksametazonu w leczeniu opornego na leczenie szpiczaka mnogiego, w związku z tym, że firma Karyopharm Therapeutics potwierdziła, że nie zamierza składać aplikacji i nie będzie wprowadzać technologii w Wielkiej Brytanii. Podobnie, na stronie AWMMSG odnaleziono informację, że wniosek spełnił warunki wykluczenia z oceny ze względu na dokument wydany przez NICE.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Wskazanie dla leku Nexpovio zostało zarejestrowane na podstawie badania jednoramiennego fazy IIb STORM (Część 2) – wyniki dla grupy 83 pacjentów leczonych wcześniej co najmniej 4 schematami leczenia oraz opornych na 5 substancji, tj. bortezomib, karfilzomib, lenalidomid, pomalidomid i daratumumab. Jest to zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym, tzn. wcześniej zastosowano co najmniej 4 metody leczenia i oporność na leczenie co najmniej dwoma inhibitorami proteasomu, dwoma środkami immunomodulującymi oraz przeciwciałem monoklonalnym przeciwko CD38. W kryteriach kwalifikacji do badania nie wskazano, że pacjenci mają mieć progresję choroby podczas ostatniej terapii – zgodnie z charakterystyką wyjściową populacji wspomnianych 83 pacjentów, u 18% z nich podczas uprzednio stosowanego leczenia jako odpowiedź na terapię zarejestrowano chorobę postępującą.

Pomimo uzyskania wysokiej oceny jakości zgodnie z narzędziem NICE (ocena 7/8 pkt.) wnioskowanie na podstawie analizowanego badania o skuteczności leczenia produktem Nexpovio jest obciążone niepewnością. Spośród wyników dla ocenianych punktów końcowych w badaniu STORM (Część 2) tylko część była dostępna dla populacji będącej podstawą do zarejestrowania wskazania (N=83 os.).

Jak wskazała EMA w raporcie oceniającym EPAR główna niepewność oceny wyników związana jest z faktem, że badanie jest jednoramienne i nie ma porównania z inną interwencją, co w połączeniu z niewielką liczbą pacjentów wpływa na interpretację korzyści klinicznych. Niepewność co do wpływu obserwowanych w badaniu wyników na długoterminowe korzyści z leczenia w szczególności w zakresie przeżycia całkowitego. Istnieje potrzeba dalszej oceny ilościowej skuteczności selineksoru w badaniu porównawczym – wnioskodawca został zobowiązany do przedłożenia wyników badania BOSTON (badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania selineksoru w skojarzeniu z bortezomibem i niskimi dawkami deksametazonu do bortezomibu z niskimi dawkami deksametazonu u dorosłych pacjentów z nawrotowym, opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których zastosowano od 1 do 3 wcześniejszych schematów leczenia). Wskazano, że nie jest możliwe pełne oszacowanie rzeczywistej roli składników ocenianego skojarzenia leków (selineksor+deksametazon).

Zgodnie z uwagami EMA w raporcie oceniającym EPAR dla leku Nexpovio, pierwszorzędowy punkt końcowy w postaci całkowitego odsetka odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR) jest akceptowalny dla celów rejestracyjnych, gdy nie ma terapii o udowodnionej korzyści pod względem PFS lub OS, ponieważ jest wyraźnym odzwierciedleniem efektu farmakodynamicznego (aktywności przeciwnowotworowej).

Zgodnie z charakterystyką wyjściową pacjentów włączonych do badania STORM (Część 2) 70% było pacjentami rasy białej. Badanie nie było przeprowadzane w Polsce.

17/2022 Pemazyre

1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Pemazyre (tabletki; 4,5/9/13,5 mg, 14 lub 28 tabletek), którego substancją czynną jest pemigatynib, zarejestrowany został w następującym wskazaniu:

- w monoterapii w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym albo przerzutowym rakiem dróg żółciowych z fuzją albo rearanżacją receptora czynnika wzrostu fibroblastów 2 (ang. fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2), u których wystąpiła progresja choroby po przynajmniej jednej wcześniejszej linii leczenia ogólnoustrojowego.

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii oraz identyfikacja niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej w warunkach polskich, wraz z określeniem stopnia obciążenia chorobą i zbadaniem możliwości przeprowadzenia modelowania farmakoekonomicznego.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rak dróg żółciowych (RDŻ) jest rzadkim nowotworem, charakteryzującym się późno stawianą diagnozą, agresywnym przebiegiem i złym rokowaniem. Ujawnia się zwykle między 50. a 70. rokiem życia i częściej dotyka mężczyzn niż kobiet (1,3:1). Nie istnieje efektywne leczenie drugiej linii zaawansowanego lub przerzutowego RDŻ. Stosowane obecnie schematy chemioterapii paliatywnej są mało skuteczne. Wydzieloną we wskazaniu leku Pemazyre populację pacjentów z rearanżacją lub fuzją FGFR2 cechuje prawdopodobnie lepsze rokowanie, w porównaniu z ogólną populacją chorych na RDŻ.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. Disability Adjusted Life-Years, DALY), liczba bezwzględna (95%CI):
- Ogółem: 44 770,7 (36 252,4–54 226,2);
- Kobiety: 29 631,0 (22 530,7–39 297,9);
- Mężczyźni: 15 139,7 (10 925,4–19 081,5).

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. Years of Life Lost, YLL), liczba bezwzględna (95%CI):
- Ogółem: 44 279,5 (35 807,2–53 509,0);
- Kobiety: 29 302,4 (22 108,5–38 880,3);
- Mężczyźni: 14 977,1 (10 834,3–18 949,7).

1.3 Ocena populacji docelowej

Populację docelową oszacowano na podstawie danych dotyczących zachorowalności na raka wątroby i wewnątrznych dróg żółciowych (ICD-10: C.22) pochodzących z KRN i bazy Globocan.

Liczbę nowych przypadków raka wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych z fuzją lub rearanżacją FGFR2 szacuje się na 15–50 osób rocznie. Leczenie stosowane jest do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Na podstawie wartości oczekiwanej PFS oszacowanej na 10,1 miesiąca, zakłada się brak znaczącej kumulacji pacjentów w kolejnych latach. Liczbę osób leczonych w pierwszym roku szacuje się na 15 (10–25). Od drugiego roku przewiduje się okres stabilny, w którym leczonych jest około 30 (20–50) osób rocznie.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Badanie rejestracyjne FIGHT-202 było badaniem jednoramiennym bez grupy kontrolnej i pomimo uzyskania wysokiej oceny jakości zgodnie z narzędziem NICE (7/8 pkt.), wnioskowanie na jego podstawie o skuteczności leczenia preparatem Pemazyre jest obciążone wysoką niepewnością z uwagi na brak komparatora i prawdopodobny korzystny wpływ fuzji lub rearanżacji FGFR2 na rokowanie pacjentów z rakiem dróg żółciowych.

1.5 Ocena siły interwencji

Ocena bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie badania FIGHT-202 wykazała, że wśród osób stosujących interwencję 100% pacjentów zgłaszało zdarzenia niepożądane, a zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zgłaszało 91,8% pacjentów ogółem. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 44,5% badanych. Odsetek pacjentów, u których przerwano (interruption) leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych wyniósł 42,5% badanej populacji bezpieczeństwa. U 13 uczestników (8,9%) przedwcześnie zakończono (discontinuation) leczenie pemigatynibem. Z uwagi na brak grupy kontrolnej w badaniu FIGHT-202 nie jest możliwe obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej technologii w postaci QALYG lub LYG.

Jedyni pacjenci w badaniu, którzy wykazali odpowiedź na leczenie, należeli do kohorty A (ORR=37%). Wynika to z mechanizmu działania pemigatynibu. Oceniana technologia jest terapią celowaną, ukierunkowaną na guzy z rearanżacją lub fuzją FGFR2, która zwiększa ich wrażliwość na leczenie. Obecność rearanżacji lub fuzji FGFR2 stanowiła kryterium przydziału do kohorty A.

Przy interpretacji wyników dla punktów końcowych opartych na pomiarze czasu do wystąpienia określonego zdarzenia (w kohorcie A: mediana OS=17,48 miesiąca, mediana DoR=8,08 miesiąca, mediana PFS=7,03 miesiąca) należy mieć na uwadze, że brak komparatora ogranicza wiarygodne oszacowanie rzeczywistego efektu stosowania leku z uwagi na prawdopodobnie korzystne rokowanie u pacjentów z rearanżacją lub fuzją FGFR2, co może stanowić czynnik zakłócający w badaniu. Niepewność w zakresie wpływu rearanżacji lub fuzji FGFR2 na wielkość efektu zdrowotnego powoduje, że porównanie go z oszacowanymi korzyściami klinicznymi z badań dotyczących terapii niecelowanych w populacji o nieznanym statusie rearanżacji lub fuzji FGFR2, jest obciążone znaczną niepewnością.

Również oszacowania oparte na porównaniu z historyczną grupą kontrolną lub historią naturalną choroby nie byłyby wiarygodne z uwagi na brak dobrej jakości danych odnoszących się ściśle do przedmiotowej populacji.

1.6 Ocena ekonomiczna

Występowanie istotnych działań niepożądanych, brak dowodów na trwałe utrzymywanie się efektu zdrowotnego oraz wysoka cena terapii mogą negatywnie wpływać na wykazanie efektywności kosztowej dla produktu leczniczego Pemazyre.

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

PODJĘTO NATOMIAST PRÓBĘ PRZYBLIŻENIA OSZACOWAŃ EFEKTYWNOŚCI KOSZTOWEJ OCENIANEJ TECHNOLOGII PRZY NAJKORZYSTNIEJSZYCH DLA NIEJ ZAŁOŻENIACH.

Nie dysponując dowodami na to, że oceniany lek wpływa na przeżycie pacjentów, oraz zakładając najbardziej optymistyczny wariant, że ich przeżycie dzięki terapii pemigatynibem (terapia ostatniej szansy, placebo hipotetycznym komparatorem) wydłuża się o czas do wystąpienia progresji choroby, którego – na podstawie dostępnych danych – estymatorem wartości oczekiwanej może być średnia PFS oszacowana na podstawie mediany PFS, a także przyjmując, że jakość życia w trakcie leczenia jest w przybliżeniu taka, jak w populacji generalnej (nie uwzględniając spadku jakości życia związanego np. z wystąpieniem działań niepożądanych), LYG może wynieść ok. 0,85 (ok. 10 mies.).

W żadnym z odnalezionych badań nie porównywano bezpośrednio pemigatynibu z terapiami obecnie stosowanymi w populacji docelowej w Polsce, jednak należy wziąć pod uwagę, że pacjenci leczeni dostępnymi terapiami, w tym ASC/BSC, a nawet placebo również mogą odnosić korzyści zdrowotne, co dodatkowo wskazuje na przeszacowanie efektu klinicznego.

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnim wyniósł [redacted]. Natomiast w analizie wrażliwości inkrementalny współczynnik efektywności kosztów mieścił się w zakresie [redacted] w horyzoncie dożywotnim [redacted].

Przeprowadzone analizy farmakoekonomiczne przez inne agencje [redacted] wskazują na brak efektywności kosztowej ocenianej technologii (NICE: ICER w wysokości ok. 275 tys.–285 tys. PLN/QALY, przy progu opłacalności ok. 270 tys. PLN; CADTH: ICER w wysokości ok. 810 tys.–840 tys. PLN/QALY, przy progu: ok. 161 tys. PLN). Oszacowane wyniki analizy AOTMiT [redacted].

We wszystkich dostępnych analizach HTA oszacowane wartości ICER wielokrotnie przekraczają próg refundacyjny, wskazując na zbyt wysoką cenę w stosunku do oferowanych, a w dodatku niepewnych, korzyści zdrowotnych.

Przegląd rekomendacji refundacyjnych z innych krajów wskazuje, że w Niemczech i Wielkiej Brytanii ripretynib uzyskał pozytywne oceny, we Francji może być refundowany pod warunkiem zawężenia populacji docelowej do pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii FOLFOX, w Kanadzie wstępna rekomendacja jest negatywna, w Walii odstąpiono od oceny ze względu na pozytywną rekomendację NICE, natomiast w Szkocji postępowanie refundacyjne jest w trakcie procedowania.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Niepewność metodyki materiału dowodowego:

- Badanie II fazy.
- Brak komparatora.
- Niezaślepiena próba.
- Nieliczna populacja.
- Dane bez uwzględnienia grupy kontrolnej nie dostarczają wystarczających informacji o wpływie leczenia na jakość życia pacjentów.
- Brak dostępnego protokołu badania.

Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability): Badanie nie było prowadzone w warunkach polskich. Odsetek zrekrutowanych kobiet i mężczyzn do badania był inny, niż w populacji polskiej (odpowiednio: 61% i 39%).

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.

18/2022 Qinlock

1.1 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest produkt leczniczy Qinlock (ripretynib) zarejestrowany 18.11.2021 r. we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem.

Decyzją wykonawczą KE z 08.11.2017 r. nadano status leku sierociego.

Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającemu dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

Lek ma postać tabletek po 50 mg w opakowaniach po 30 tabl. i 90 tabl. Produkt leczniczy Qinlock podaje się doustnie. Zalecana dawka to 150 mg ripretynibu (trzy tabletki po 50 mg), przyjmowana raz na dobę. Leczenie produktem Qinlock należy kontynuować, dopóki obserwuje się korzyści z jego stosowania lub do czasu wystąpienia nieakceptowanych objawów toksyczności.

Ripretynib jest nowym inhibitorem kinazy tyrozynowej, który hamuje ekspresję protoonkogenu KIT dla receptora o aktywności kinazy tyrozynowej i kinazy PDGFRA, w tym typu dzikiego oraz mutacji pierwotnych i wtórnych. Ripretynib hamuje również in vitro inne kinazy, takie jak PDGFRB, TIE2, VEGFR2 i BRAF.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

GIST jest rzadko występującym mięsakiem, jednak najczęstszym złośliwym nowotworem mezenchymalnym przewodu pokarmowego. Najczęstszym umiejscowieniem pierwotnym GIST jest żołądek, ale choroba może wystąpić w całym przewodzie pokarmowym. U mężczyzn choroba występuje nieznacznie częściej. Mediana wieku zachorowania wynosi około 60-65 lat, z szerokim zakresem. Występowanie u dzieci jest bardzo rzadkie. GIST stanowi około 0,1% do 3,0% wszystkich nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego z roczną częstością występowania na poziomie od 4,3 do 22 na milion osób na świecie. W większości badań roczna częstość występowania w krajach europejskich wynosi od 10 do 15 na milion osób.

W odnalezionych wytycznych klinicznych brak jest rekomendowanych z najwyższą siłą opcji terapeutycznych obok ripretynibu po leczeniu trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem.

Na podstawie wytycznych można wskazać, że poza zastosowaniem ripretynibu pacjenci mogą wziąć udział w badaniu klinicznym (ESMO 2021, NCCN 2020) lub zastosować opcje terapeutyczne, których zastosowanie oparto na podstawie ograniczonych danych (NCCN 2020).

Brak jest opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. we wskazaniu: w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST), którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem.

Należy zauważyć że, w roku 2020 Prezes Agencji i Rada Przejrzystości uznała trzykrotnie za zasadne refundowanie regorafenibu w ramach RDTL w IV linii leczenia we wskazaniach: GIST jelita krętego, GIST dwunastnicy i GIST jelita cienkiego. Dlatego regorafenib może stanowić opcję terapeutyczną dla wybranych pacjentów w Polsce w ocenianym wskazaniu. Należy jednak zaznaczyć, że regorafenib jest zalecany w leczeniu III linii zgodnie z wytycznymi ESMO 2021 i NCCN 2020.

Zgodnie z dokumentem EPAR nie ma zatwierdzonych opcji leczenia w UE dla tej późnej linii (4. i późniejsza linia) dla populacji pacjentów z GIST. W przypadku pacjentów, u których doszło do progresji podczas leczenia zatwierdzonymi opcjami terapeutycznymi, progresja nowotworów wywołanych przez mutację protoonkogenu KIT (ang. Proto-Oncogene Receptor Tyrosine Kinase) opiera się przede wszystkim na rozwoju dalszych mutacji opornych na KIT. Obecnie nie ma zatwierdzonych terapii celowanych, które w szerokim zakresie hamują wtórne lekooporne mutacje w GIST. Tak więc w Europie nadal istnieje duża niezaspokojona potrzeba zdrowotna na inhibitory kinaz, które są skuteczne przeciwko tym zmutowanym formom KIT i PDGFRA.

1.3 Ocena populacji docelowej

Populację docelową dla ocenianej technologii medycznej oszacowano na 38 (min 33; max 42) pacjentów w skali roku. Przyjęto, że wszyscy pacjenci będą stosować ripretynib. Należy zaznaczyć, że w rzeczywistości nie wszyscy pacjenci otrzymają ocenianą technologię, ww. oszacowania można traktować jak górną granicę oszacowania populacji docelowej. Istnieje także niepewność w zakresie rzeczywistego odsetka pacjentów, którzy po leczeniu sorafenibem będą leczeni ripretynibem.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Ripretynib oceniono na podstawie poprawnie zaprojektowanego badania RCT (INVICTUS) o wysokiej wiarygodności wyników. Dla większości domen ryzyko błędu systematycznego, wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration, badania INVICTUS określono jako niskie. Pewne zastrzeżenia określono dla ryzyka błędu wynikającego z procesu randomizacji. Badane grupy były heterogeniczne pod względem wieku. Większy odsetek pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) zakwalifikowano do grupy placebo (50%) w porównaniu z grupą interwencji (33%). W grupie leczonej placebo 22,7% (n=10) stanowili pacjenci w bardzo podeszłym wieku (≥ 75 lat) w porównaniu do 9,4% (n=8) w grupie leczonej ripretynibem.

1.5 Ocena siły interwencji

Wpływ na przeżycie

Mediana OS (w miesiącach) (95% CI) wynosiła 18,2 (13,1; NE) w przypadku ramienia RPT w porównaniu z 6,3 (4,1; 10,0) w przypadku ramienia PLC, nominalna wartość HR = 0,42 (0,27; 0,67). Nie oceniano OS pod względem istotności statystycznej z powodu procedury sekwencyjnego testowania drugorzędowych punktów końcowych. Data odcięcia danych 10 sierpnia 2020 r.

Jakość życia

Stan zdrowia oceniany przez pacjenta, funkcje fizyczne. Różnica skorygowanych średnich zmian w pierwszym dniu 2. cyklu względem wartości wyjściowej; TD=10,5 (95%CI: 3,4; 17,6). Nie oceniano wyniku pod względem istotności statystycznej z powodu procedury sekwencyjnego testowania drugorzędowych punktów końcowych.

Stan zdrowia oceniany przez pacjenta, pełnienie ról. Różnica skorygowanych średnich zmian w pierwszym dniu 2. cyklu względem wartości wyjściowej; TD=20,6 (95%CI: 8,6; 32,6). Nie oceniano wyniku pod względem istotności statystycznej z powodu procedury sekwencyjnego testowania drugorzędowych punktów końcowych.

Pozostałe punkty końcowe

Mediana PFS określona przez BICR (w miesiącach) (95% CI) wynosiła 6,3 (4,6; 8,1) w przypadku produktu Qinlock w porównaniu z 1,0 (0,9; 1,7) w przypadku placebo, HR (95% CI) 0,16 (0,10; 0,27), wartość p <0,0001. Data odcięcia danych 10 sierpnia 2020 r.

Odsetek obiektywnych odpowiedzi: ORR (%) wynosił 9,4 (4,2; 18) w przypadku ramienia przyjmującego RPT w porównaniu z 0 (0; 8) w przypadku ramienia przyjmującego PLC, wartość $p = 0,0504$, wynik nie był statystycznie istotny. Data odcięcia danych: 31 maja 2019 r.

Bezpieczeństwo

Prawie wszyscy pacjenci doświadczyli co najmniej jednego TEAE podczas okresu leczenia okresie zaślepieniem badania; 98,8% w ramieniu ripretynibu vs 97,7% pacjentów w ramieniu placebo. W grupie ripretynibu u 49,4% pacjentów wystąpiło TEAE stopnia 3/4, u 30,6% pacjentów wystąpiło SAE związane z leczeniem, ale tylko u 7 pacjentów (8,2%) wystąpiło TEAE prowadzące do przerwania leczenia. W sumie 7,1% doświadczyło TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki, 23,5% TEAE prowadzące do przerwania dawkowania, a 5,9% TEAE prowadzące do śmierci. W grupie placebo 44,2% doświadczyło TEAE stopnia 3/4, 44,2% miało SAE związane z leczeniem, 11,6% TEAE prowadzące do przerwania leczenia, 2,3% TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki, 20,9% TEAE prowadzące do przerwania leczenia, a 23,3% TEAE prowadzące do śmierci.

ChPL Qinlock (analiza zbiorcza): Działaniami niepożądanymi najczęściej obserwowanymi ($\geq 25\%$) u pacjentów leczonych produktem Qinlock w zbiorczej populacji wyodrębnionej do analizy bezpieczeństwa ($n=392$) były: zmęczenie (51,0%), łysienie (50,8%), nudności (39,8%), bóle mięśni (37,8%), zaparcia (37,2%), biegunka (32,7%), PPES (29,8%), zmniejszenie masy ciała (26,5%) i wymioty (25,8%).

Działania niepożądane stopnia 3/4 ($\geq 2\%$) obserwowane u pacjentów leczonych produktem Qinlock w zbiorczej populacji wyodrębnionej do analizy bezpieczeństwa ($n=392$) obejmowały: wzrost stężenia lipazy (14,8%), niedokrwistość (14,0%), ból brzucha (8,2%), nadciśnienie (6,9%), zmęczenie (4,1%), hipofosfatemię (4,1%), wymioty (2,6%), duszność (2,0%), biegunkę (2,0%) i wzrost stężenia bilirubiny we krwi (2,0%).

Ciężkie działania niepożądane ($\geq 1\%$) obserwowane u pacjentów leczonych produktem Qinlock to niedokrwistość (3,8%), duszność (2,3%), wymioty (2,0%), nudności (1,8%), zmęczenie (1,5%), wzrost stężenia bilirubiny we krwi (1,3%), zaparcia (1,0%) oraz osłabienie mięśni (1,0%).

1.6 Ocena ekonomiczna

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. 71 pacjentów uczestniczących w badaniu, których włączono do fazy open-label badania (po stwierdzeniu progresji), w tym 42 (49,4%) pacjentów w ramieniu RPT i 29 (67,4%) pacjentów w ramieniu PLC, otrzymywało ripretynib po stwierdzeniu progresji choroby. Uniemożliwiło to ocenę bez zakłóceń efektu w grupie PLC dla oceny przeżycia całkowitego.

Ponadto badanie INVICTUS obejmowało możliwość zwiększania dawki ripretynibu ze 150 mg raz na dobę do 150 mg dwa razy na dobę u pacjentów z postępującą chorobą (dotyczyło to 36,5% pacjentów z ramienia RPT 31/85). Brak jest danych dot. całkowitej dawki ripretynibu przyjętej przez pacjentów w badaniu. Zgodnie z ChPL Qinlock zalecana dawka to 150 mg ripretynibu przyjmowana codziennie raz na dobę.

Do wyliczeń kosztu terapii uwzględniono dane z badania rejestracyjnego. Przyjęto, że lek będzie stosowany do progresji choroby, tj. przez 6,3 mies., co przekłada się na 191 dni terapii. Łącznie przez ten okres zostanie przyjęte 28 650 mg ripretynibu (191 dni*150 mg/dzień). Nie uwzględniono możliwości zmniejszenia dawki leku przez pacjenta. Koszt leczenia produktem leczniczym Qinlock na pacjenta oszacowano na 860 tys. PLN dla czasu terapii do progresji choroby oraz 1,64 mln PLN dla terapii rocznej.

Oszacowano LYG, zysk lat życia określono na podstawie krzywej K-M dla OS z badania INVIVTUS (nie uwzględniono korekty efektu przejścia pacjentów z ramienia PLC do ramienia RPT). Oszacowana wartość LYG dla porównania RPT vs PLC w horyzoncie dożywotnym wyniosła ok. 1,17 roku.

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej ripretynibu we wskazaniu: w leczeniu pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym GIST, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 12 stycznia 2022 roku. Do przeglądu systematycznego włączono dwie analizy (PBAC 2021 i Liao 2021).

Oszacowany w odnalezionych analizach współczynnik efektywności kosztowej wyniósł:

- od 155 000 AUD/QALY do 255 000 AUD/QALY (oszacowania PBAC, wartość ICER na poziomie od 75 000 AUD/QALY do 95 000 AUD/QALY byłaby wymagana, aby uznać ripretynib za kosztowo efektywny; średni kurs dolara australijskiego: 1 AUD = 2,8761 PLN);
- 244,010 USD/QALY (Liao 2021, przy przyjętym progu na poziomie opłacalności: 150 000 USD/QALY; średni kurs dolara amerykańskiego: 1 USD = 3,9879 PLN).

W dokumencie PBAC 2021 wskazano, że wartość ICER na poziomie od 75 000 AUD/QALY do 95 000 AUD/QALY byłaby wymagana, aby uznać ripretynib za kosztowo efektywny. Natomiast w pracy Liao 2021 wskazano, że przyjęto próg opłacalności na poziomie 150 000 USD/QALY, tym samym na podstawie uzyskanych wyników w odnalezionych analizach ekonomicznych można wskazać, iż oszacowany ICER dla porównaniu RPT (+BSC) vs BSC znajduje się powyżej przyjętego w pracach proggu opłacalności.

Należy także zauważyć, że analiza przedstawiona w dokumencie PBAC 2021 dotyczyła populacji szerszej (pacjenci z zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym GIST, u których doszło do progresji lub nietolerancji podczas leczenia imatynibem i sunitynibem) niż zarejestrowana przez EMA dla leku ripretynib (dorośli pacjenci z zaawansowanym GIST, którzy byli wcześniej leczeni trzema lub więcej inhibitorami kinazy, w tym imatynibem).

Wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dnia 12.01.2022r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Qinlock i ripretinib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację negatywną oraz 5 wzmianek o rekomendacjach będących w trakcie opracowywania. W odnalezionej rekomendacji negatywnej zwraca się głównie uwagę na niepewność i dużą wysokość inkrementalnego współczynnika efektywności kosztowej (ICER) przy proponowanej cenie produktu leczniczego.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Ripretynib oceniono na podstawie poprawnie zaprojektowanego badania RCT o wysokiej wiarygodności wyników. Dla większości domen ryzyko błędu systematycznego, wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration, badania INVICTUS określono jako niskie. Pewne zastrzeżenia określono dla ryzyka błędu wynikającego z procesu randomizacji.

Uczestnicy zostali przydzieleni drogą randomizacji do grupy otrzymującej produkt Qinlock w dawce 150 mg (n=85) lub do grupy otrzymującej placebo (n=44) doustnie raz na dobę w ciągłych cyklach trwających 28 dni. Placebo odpowiadało najlepszemu leczeniu objawowemu. Na podstawie raportu EPAR, wytycznych praktyki klinicznej oraz Obwieszczenia MZ należy uznać PLC, odpowiadający BSC, za właściwy komparator dla ocenianej technologii.

Zidentyfikowano następujące ograniczenia jakości badania rejestracyjnego:

- Liczebność pacjentów biorących udział w badaniu (85 vs 44 pacjentów) była ograniczona;
- 29 (67,4%) pacjentów w ramieniu placebo, otrzymywało ripretynib po stwierdzeniu progresji choroby. Uniemożliwiło to ocenę bez zakłóceń efektu w grupie PLC dla oceny przeżycia całkowitego;
- Badanie INVICTUS obejmowało możliwość zwiększania dawki ripretynibu ze 150mg raz na dobę do 150 mg dwa razy na dobę u pacjentów z postępującą chorobą (dotyczyło to 36,5% pacjentów z ramienia RPT 31/85). Zgodnie z ChPL Qinlock zalecana dawka to 150 mg ripretynibu przyjmowana codziennie raz na dobę;
- Ponieważ ORR, kluczowy drugorzędowy punkt końcowy, nie osiągnął istotności na poziomie 0,05; ze względu na hierarchiczną strategię analizy statystycznej, nie można było dokonać oceny istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak OS i QoL pod względem ich istotności statystycznej.

W zakresie przenoszalności wyników badania do warunków polskich ustalono, że według danych przedstawionych w EPAR Qinlock spośród wszystkich pacjentów włączonych do badań rejestracyjnych produktu leczniczego Qinlock 97 z 129 (76%) było rasy kaukaskiej. Badanie było przeprowadzane na terenie Polski (czterech pacjentów włączonych do badania było leczonych w Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie). Pozostałe ośrodki badawcze znajdowały się głównie na terenie USA i państw Europy Zachodniej.

19/2022 Retsevmo RRT

1.1. Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Retsevmo (kapsułki twarde, 40 lub 80 mg), którego substancją czynną jest selperkatynib, może być stosowany w następujących wskazaniach:

- w monoterapii w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy (RRT) z mutacją w genie RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu kabozantynibem i (lub) wandetanibem.

- w monoterapii w leczeniu dorosłych z zaawansowanym rakiem tarczycy z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu sorafenibem i (lub) lenwatinibem;
- w monoterapii w leczeniu dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP, ang. non-small cell lung cancer) z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny.

Retsevmo został zakwalifikowany do grupy ATC: L01EX22 - leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, inne leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych. Nie zalicza się do grupy leków sierocych. Dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej otrzymał 11.02.2021 r.

Zalecana dawka produktu leczniczego Retsevmo wyliczana jest na podstawie masy ciała i wynosi:

- 120 mg, dwa razy na dobę u pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg;
- 160 mg, dwa razy na dobę u pacjentów o masie ciała 50 kg lub więcej.

Terapia jest prowadzona do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedającej się zaakceptować toksyczności.

Przeciwwskazaniem do stosowania jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, tj.: celuloza mikrokrystaliczna; krzemionka koloidalna bezwodna; żelatyna; tytanu dwutlenek (E171); żelaza tlenek (E172); błękit brylantowy FCF (E133); szelak Etanol (96-procentowy); alkohol izopropylowy; butanol; glikol propylenowy; woda oczyszczona; roztwór amoniaku stężony; potasu wodorotlenek; żelaza tlenek czarny.

Badania wymagane przed kwalifikacją do leczenia Retsevmo, obejmują:

- badanie genetyczne na rearanżację genu RET ze względu na wymóg potwierdzenia fuzji genu RET lub mutacji w genie RET;
- test ciążowy ze względu na brak danych dotyczących wpływu selperkatynibu na płodność u ludzi.

1.2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Zdefiniowanie stanu klinicznego

ICD-10 C73 Nowotwór złośliwy tarczycy

ICD-11 2D10 Nowotwór złośliwy tarczycy (ang. Malignant neoplasms of thyroid gland)

ICD-11 2D10.4 Rak rdzeniasty tarczycy (ang. Medullary carcinoma of thyroid gland)

Rak rdzeniasty tarczycy z mutacją w genie RET (ang. medullary thyroid cancer, MTC)

MTC Wywodzi się z komórek parafolikularnych (komórek C) tarczycy wytwarzających kalcytoninę. MTC stanowi 5% do 10% wszystkich raków tarczycy, przy czym 70% do 80% występuje jako jednostka sporadyczna (ang. sporadic, sMTC), a 25% jako rodzinna, dziedziczna MTC (ang. familial, fMTC). Rodzinny MTC może wystąpić jako sam fMTC lub jako część mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2 (ang. multiple endocrine neoplasia type 2, MEN2). Większość MTC jest sporadyczna, w tym 10% zidentyfikowano jako dziedziczne z powodu mutacji aktywującej linię zarodkową w genie RET. Większość sporadycznych MTC ma również aktywujące mutacje RET. Dwie formy MTC, sporadyczne i dziedziczne, są związane z różnymi poziomami ryzyka choroby i wiadomo, że kilka rodzajów mutacji RET przyczynia się do onkogenności. Sporadyczne mutacje RET korelują z bardziej agresywnym fenotypem choroby, podczas gdy dziedziczne nasilenie MTC zależy od specyficznej mutacji.

Typowy wiek występowania sporadycznego MTC to piąta lub szósta dekada życia, z niewielką przewagą u kobiet. W momencie zgłoszenia 35% do 50% pacjentów z MTC ma przerzuty regionalne, a 13% do 15% ma odległe przerzuty głównie do płuc, kości i wątroby. MTC występuje bardzo rzadko u dzieci, ale najczęściej wiąże się z jednym z zespołów wielowydzielniczej neoplazji (ang. multiple endocrine neoplasia, MEN).

Liczba zachorowań na nowotwory tarczycy w Polsce według danych KRN za 2019 r. wynosiła 4248. Zakładając, że 6,5% tych przypadków to MTC (276), oraz że mutacje RET występują u 60% pacjentów z MTC, częstość występowania nowych przypadków MTC z mutacją RET rocznie wynosi około 166.

MTC może mieć pośrednie lub ciężkie rokowanie. W Europie 5-letnie względne przeżycie pacjentów z MTC wynosiło 88% (kobiety) i 85% (mężczyźni). 10-letni wskaźnik OS pacjentów ze zlokalizowaną chorobą wynosi około 95%, podczas gdy wskaźnik pacjentów z chorobą w stadium regionalnym wynosi około 75%. 20%

pacjentów z odległymi przerzutami (13% do 15% populacji MTC) w momencie rozpoznania przeżywa 10 lat od diagnozy.

Obciążenie chorobowe w związku z nowotworem złośliwym tarczycy w Polsce w 2019 roku wynosiło: szacowana utrata lat życia w pełnym zdrowiu (YLLs) wynosiło 19,5000 (95% CI: 16,2-25,2) na 100 tys., a lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALYs): 21,8000 (95% CI: 18,3-28,1) na 100 tys.

Wytyczne praktyki klinicznej

Spośród odnalezionych i przeanalizowanych wytycznych klinicznych tylko rekomendacje NCCN 2021 zostały opublikowane po rejestracji ocenianego leku i uwzględniają jego zastosowanie w MTC z obecnością mutacji RET. Doustne inhibitory kinaz: wandetanib i kabozantynib są pierwszą opcją terapii systemowej w leczeniu raka rdzeniastego u pacjentów z nieoperacyjną chorobą miejscowo zaawansowaną lub z przerzutami. Jednak wg wytycznych NCCN 2021 to inhibitory RET (selperkatynib i pralsetynib) są preferowanymi opcjami w przypadku choroby z obecnością mutacji RET. Pralsetynib jednak nie jest zarejestrowany w ocenianym wskazaniu w UE (a jedynie w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuc z fuzją RET). Lek Retsevmo może być stosowany w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy z mutacją w genie RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu kabozantynibem i/ lub wandetanibem.

Wcześniejsze oceny Agencji

Produkt leczniczy Retsevmo oraz substancja czynna selperkatynib nie były dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Wcześniejsze opracowania dotyczą pierwszej linii leczenia raka rdzeniastego inhibitorami kinazy tyrozynowej tj. wandetanibem i kabozantynibem, na które populacja docelowa jest oporna lub u której nastąpił nawrót po leczeniu. Ponadto rozpatrywano zastosowanie sorafenibu w populacji pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy niezależnie od występowania mutacji RET.

Finansowane w Polsce opcje terapeutyczne

Możliwości leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem rdzeniastym ograniczają się do ogólnoustrojowej terapii kabozantynibem lub wandetanibem. Wandetanib jest dostępny w Polsce w ramach programu lekowego: B.108. Leczenie agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy, ICD-10 C73. Kabozantynib nie jest refundowany w tym wskazaniu. Schematy leczenia oparte na tych lekach nie stanowią jednak alternatywy dla ocenianej technologii a warunek (rejestracyjny) jej zastosowania. Wg wytycznych NCCN 2021 inhibitory RET (selperkatynib i pralsetynib) są preferowanymi opcjami w przypadku choroby z obecnością mutacji RET. Pralsetynib jednak nie jest zarejestrowany w ocenianym wskazaniu w UE (a jedynie w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuc z fuzją RET).

U pacjentów, u których terapia wandetanibem i kabozantynibem nie powiodła się, występuje przeciwwskazanie czy też rozwinęła się nietolerancja/ oporność na te substancje czynne, nie ma innych zatwierdzonych możliwości leczenia poza BSC. Istnieje zatem niezaspokojona potrzeba bezpiecznego i skutecznego leczenia w tej grupie pacjentów po terapii MKI.

1.3. Ocena populacji docelowej

Liczebność populacji oszacowano na podstawie danych KRN oraz literaturowych. Roczna liczba przypadków wymagających terapii wyniesie średnio 80 (dolna granica 37, górna granica 123).

Zgodnie z przyjętymi założeniami oszacowania, roczna liczebność populacji docelowej w okresie stabilnym to ok. 315 (osobolata: 146-484). W okresie początkowym, szacowana populacja może obejmować ok. 40 (zakres 1962) pacjentów w pierwszym roku refundacji oraz ok. 121 (zakres 56-185) pacjentów w drugim roku refundacji.

Powyższe wyliczenia mogą być przeszacowane z uwagi na dane wskazane przez ekspertów w AWA nr OT.4331.20.2018.

Przyjęto, że wszyscy pacjenci będą stosować produkt leczniczy Retsevmo. Należy zaznaczyć, że w rzeczywistości nie wszyscy pacjenci otrzymają ocenianą technologię. Ww. oszacowania można traktować jak górną granicę oszacowania populacji docelowej. Ze względu na brak danych o częstości występowania mutacji RET w polskiej populacji pacjentów z MTC, posłużono się danymi z EPAR.

Terapia selperkatynibem jest prowadzona do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Mediana PFS w badaniu rejestracyjnym nie została osiągnięta. Średni PFS, oszacowany na podstawie prawdopodobieństwa przeżycia bez progresji choroby przez rok, półtora i 2 lata (odpowiednio 76,9%, 67,9%, 61,4%) z wykorzystaniem rozkładu Weibulla, wyniósł 3,79 roku. Wartość tą przyjęto do powyższych wyliczeń. Z uwagi na przyjęty okres leczenia, obserwuje się zjawisko kumulacji pacjentów.

Ze względu na przyjęte założenia, przedstawione oszacowania mogą być ograniczone błędem i stanowią wartości orientacyjne.

1.4. Ocena jakości dowodów naukowych

Zidentyfikowano 1 badanie rejestracyjne LIBRETTO-001 dla produktu Retsevmo, będące jednoramiennym badaniem klinicznym fazy 1/2, wieloośrodkowym, otwartym, bez grupy kontrolnej.

Jakość badania oceniono na wysoką (ocena 7/8) na podstawie skali NICE dla badań jednoramiennych.

Skuteczność leczenia oceniano na podstawie odsetka pacjentów z odpowiedzią obiektywną na leczenie (ORR), czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS).

Do ograniczeń badania rejestracyjnego LIBRETTO-001 należą przede wszystkim: krótki okres obserwacji biorąc pod uwagę naturalny przebieg choroby, brak grupy kontrolnej, czas trwania odpowiedzi (DOR) nie został określony odrębnie dla odpowiedzi pełnej (CR) i częściowej (PR).

Istnieje niepewność związana z brakiem bezpośredniego porównania ocenianej technologii do innych opcji terapeutycznych. Brak grupy kontrolnej powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obciążone znaczną niepewnością i uniemożliwia ich ilościowe określenie bez odniesienia do danych historycznych lub porównania z naturalnym przebiegiem choroby, jednak metody te również nie pozwalają na uzyskanie dowodów o jakości porównywalnej z randomizowanym badaniem kontrolowanym. Krótki czas obserwacji uniemożliwia określenie wystąpienia potencjalnych zdarzeń odległych.

1.5. Ocena siły interwencji

Z uwagi na brak grupy kontrolnej w badaniu LIBRETTO-001 nie jest możliwe obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej technologii w postaci QALYG lub LYG.

Dla pacjentów zrekrutowanych do dnia 30 marca 2020 r. (n=143):

- obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wyniósł 69,2% (99/143) (95%CI 61,0; 76,7), odsetek odpowiedzi całkowitych n (%): 6 (4,2%), odsetek odpowiedzi częściowych n (%): 93 (65%).
- mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) nie została osiągnięta (95%CI 19,1; NE). Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi przez 6 i 12 miesięcy u pacjentów oszacowano odpowiednio na 90,7% i 79,8%.
- mediana PFS nie została osiągnięta (95%CI 20,0; NE), u 36 (25,2%) wystąpiła progresja choroby. Mediana czasu obserwacji wynosiła 13,9 miesiący. Prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji choroby przez rok, półtora roku i 2 lata wynoszą odpowiednio 76,9%, 67,9% i 61,4%.
- mediana OS wyniosła 33,25 miesiący (95%CI 33,2; NE), przy medianie czasu obserwacji 15,7 miesiąca. Prawdopodobieństwo przeżycia w 6, 12 i 18 miesiącu oszacowano na odpowiednio 94,3%, 86,9% i 76,7%.

Jakość życia i objawy chorobowe zgłaszane przez pacjentów były oceniane za pomocą kwestionariusza QLQC30. Brak grupy kontrolnej i brak randomizacji uniemożliwia jednak interpretację danych dot. jakości życia oraz ocenę skuteczności ocenianej technologii.

Wśród pacjentów z MTC z mutacją RET, w trakcie badania LIBRETTO-001, 17,1% uczestników przerwało leczenie, a do całkowitego przerwania badania doszło u 12,7% osób. U prawie wszystkich pacjentów w trakcie leczenia pojawiły się zdarzenia niepożądane, w tym 30,8% stanowiły zdarzenia poważne. W czasie do 28 dnia po otrzymaniu ostatniej dawki seliperkatynibu 28 pacjentów (8,9%) zmarło. 18 zgonów było wynikiem progresji choroby, 8 – zdarzeń niepożądanych. Nie odnotowano zgonów w okresie powyżej 28 dni po ostatniej dawce.

1.6. Ocena ekonomiczna

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. Podjęto natomiast próbę przybliżenia oszacowań efektywności kosztowej ocenianej technologii przy najkorzystniejszych dla niej założeniach.

Koszt roczny terapii jednego pacjenta, przy stałym dawkowaniu zależnym od masy ciała pacjenta wyniósł

Nie dysponując dowodami na to, że oceniany lek wpływa na przeżycie pacjentów, oraz zakładając najbardziej optymistyczny wariant, że ich przeżycie dzięki terapii selperkatynibem (terapia ostatniej szansy, placebo komparatorem) wydłuża się o czas do wystąpienia progresji choroby, którego – na podstawie dostępnych danych – estymatorem wartości oczekiwanej może być średnia PFS oszacowana na podstawie prawdopodobieństwa przeżycia bez progresji choroby przez rok, półtora i 2 lata, a także przyjmując, że jakość życia w trakcie leczenia jest w przybliżeniu taka, jak w populacji generalnej (nie uwzględniając spadku jakości życia związanego np. z wystąpieniem działań niepożądanych), LYG może wynieść ok. 3,79 (47,7 miesięcy).

Przyjęcie wszystkich wyżej wymienionych założeń będzie przeszacowywać wyniki i należy spodziewać się mniejszej efektywności klinicznej niż oszacowana (wersja optymistyczna).

W żadnym z odnalezionych badań nie porównywano bezpośrednio selperkatynibu z terapiami obecnie stosowanymi w populacji docelowej w Polsce, jednak należy wziąć pod uwagę, że pacjenci leczeni dostępnymi terapiami również mogą odnosić korzyści zdrowotne, co dodatkowo wskazuje na przeszacowanie efektu klinicznego.

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywočním wyniósł [REDACTED]

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie [REDACTED]

[REDACTED] ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie [REDACTED]

Oszacowane wartości ICER [REDACTED]

Przegląd rekomendacji refundacyjnych z innych krajów wskazuje, że selperkatynib uzyskał pozytywną ocenę we Francji, a warunkowo pozytywną ocenę w Niemczech, Szkocji i Wielkiej Brytanii, gdzie może być stosowany w ramach Cancer Drugs Fund. W Walii odstąpiono od oceny ze względu na pozytywną rekomendację NICE. W Irlandii i Kanadzie postępowanie refundacyjne jest w trakcie procedowania. W Szwecji rekomendacja jest negatywna.

1.7. Ocena niepewności wnioskowania

Produkt leczniczy Retsevmo został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Zidentyfikowane niepewności dotyczyły głównie badania rejestracyjnego i dotyczyły:

- braku grupy porównawczej co powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obciążone znaczną niepewnością;
- braku długoterminowych danych dotyczących całkowitego przeżycia i przeżycia wolnego od progresji;
- niekontrolowanego projektu badania, co uniemożliwia rozróżnienie objawów związanych z chorobą nowotworową od zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem selperkatynibem, tym samym utrudnia ocenę relacji korzyści do zagrożeń ze stosowania terapii.

Badanie nie było prowadzone w warunkach polskich.

Dodatkowo możliwe jest przeszacowanie populacji kwalifikującej się do leczenia produktem Retsevmo.

Wymienione ograniczenia w znacznym stopniu mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania oraz uniemożliwiają zastosowanie stworzonego przez Agencję modelu farmakoeconomicznego.

Wymienione niepewności pokrywają się z informacjami przedstawionymi przez inne kraje europejskie: Niemcy, Szkocja, Wielką Brytania oraz przez Europejską Agencję Leków (EMA).

20/2022 Retsevmo RT

1.1. Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Retsevmo (kapsułki twarde, 40 lub 80 mg), którego substancją czynną jest selperkatynib, może być stosowany w następujących wskazaniach:

- w monoterapii w leczeniu dorosłych z zaawansowanym rakiem tarczycy z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu sorafenibem i (lub) lenwatinibem;
- w monoterapii w leczeniu dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP z ang. non-small cell lung cancer) z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny;
- w monoterapii w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy (RRT) z mutacją w genie RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu kabozantynibem i (lub) wandetanibem.

Retsevmo został zakwalifikowany do grupy ATC: L01EX22 - leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, inne leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych. Nie zalicza się do grupy leków sierocych. Dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej otrzymał 11.02.2021 r.

Zalecana dawka produktu leczniczego Retsevmo wyliczana jest na podstawie masy ciała i wynosi:

- 120 mg, dwa razy na dobę u pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg;
- 160 mg, dwa razy na dobę u pacjentów o masie ciała 50 kg lub więcej.

Terapia jest prowadzona do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedającej się zaakceptować toksyczności.

Przeciwwskazaniem do stosowania jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, tj.: celuloza mikrokrystaliczna; krzemionka koloidalna bezwodna; żelatyna; tytanu dwutlenek (E171); żelaza tlenek (E172); błękit brylantowy FCF (E133); szelak Etanol (96-procentowy); alkohol izopropylowy; butanol; glikol propylenowy; woda oczyszczona; roztwór amoniaku stężony; potasu wodorotlenek; żelaza tlenek czarny.

Badania wymagane przed kwalifikacją do leczenia Retsevmo, obejmują:

- badanie genetyczne na rearanżację genu RET ze względu na wymóg potwierdzenia fuzji genu RET lub mutacji w genie RET;
- test ciążowy ze względu na brak danych dotyczących wpływu selperkatynibu na płodność u ludzi.

1.2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Zdefiniowanie stanu klinicznego

Produkt leczniczy Retsevmo może być stosowany w monoterapii w leczeniu dorosłych z zaawansowanym rakiem tarczycy z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu sorafenibem i (lub) lenwatinibem.

ICD-10 C73 Nowotwór złośliwy tarczycy

ICD-11 2D10 Nowotwór złośliwy tarczycy (ang. Malignant neoplasms of thyroid gland)

Nowotwór złośliwy tarczycy, wywodzący się z komórek pęcherzykowych, jest bardzo heterogeniczny ze względu na odmienny przebieg choroby w poszczególnych typach histologicznych. Zróżnicowane raki tarczycy: brodawkowaty rak tarczycy (z ang. papillary thyroid cancer, PTC) i pęcherzykowy rak tarczycy (z ang. follicular thyroid cancer, FTC) są najczęstszymi nowotworami tarczycy, stanowiącymi odpowiednio 80%-85% i 10%-15% wszystkich przypadków raka tarczycy. Słabo zróżnicowane podtypy (z ang. poorly differentiated thyroid cancer, PDTC) i anaplastyczny rak tarczycy (z ang. anaplastic thyroid cancer, ATC) stanowią 5%-10% raków tarczycy i charakteryzują się mniej zróżnicowanymi cechami histologicznymi i bardziej agresywnym przebiegiem klinicznym niż podtypy zróżnicowane.

Rearanżacje RET różnią się częstością występowania w zależności od podtypu histologicznego nowotworu, a także położenia geograficznego i innych czynników etiologicznych. Występują w 5-10% sporadycznych PTC, a analiza Cancer Genome Atlas wykazała ich obecność w 6,8% próbek PTC. Fuzje RET są natomiast rzadkie w raku pęcherzykowym, czy anaplastycznym. Niektóre dane sugerują, że fuzje RET mogą być związane z gorszym rokowaniem. Ustalenia te są jednak wciąż dyskusyjne w związku ze sprzecznymi danymi literaturowymi.

Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem złośliwym gruczołów wydzielania wewnętrznego. Zapadalność wynosi ok. 7,4 u kobiet i 1,7/ 100 000/ rok u mężczyzn. Zachorowanie może nastąpić w każdym wieku, a jego szczyt przypada między 40. a 50. r.ż. Liczba zachorowań na nowotwory tarczycy według danych KRN za 2019 r. wynosiła 4 248 osób, z czego 758 zachorowań wystąpiło u mężczyzn i 3 490 u kobiet.

Obciążenie chorobowe w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. Disability Adjusted Life Years), współczynnik na 100 tys.: ogółem: 21,8000 (95%CI: 18,3 - 28,1)

W tym:

- utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu YLL (Utracone lata życia; ang. Years of Life Lost), współczynnik na 100 tys.: ogółem: 19,5000 (95%CI: 16,2 - 25,2)

Rokowanie jest korzystne dla brodawkowatych i pęcherzykowych podtypów raka tarczycy, ponieważ są to wolniej rosnące i rzadko śmiertelne nowotwory, o czym świadczy wysokie 5-letnie względne przeżycie w badaniu EUROCORE-5: ponad 95% w PTC i 87% w FTC. Pięcioletnie przeżycie z anaplastycznym rakiem tarczycy wynosi 10% zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. 5-letni wskaźnik przeżycia w zaawansowanej chorobie z przerzutami wynosi 78% dla PTC, 63% dla FTC i 4% dla raka anaplastycznego. Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak tarczycy z opornością na leczenie jodem promieniotwórczym (RAI) wiąże się z krótszym przeżyciem pacjentów do 2,5 – 3,5 lat. Około 5 – 15% pacjentów staje się opornych na terapię RAI.

Wytyczne praktyki klinicznej

Spośród odnalezionych i przeanalizowanych wytycznych klinicznych tylko rekomendacje NCCN 2021 zostały opublikowane po rejestracji ocenianego leku i uwzględniają zastosowanie występującej w nim substancji czynnej. Według niech selperkatynib może być stosowany w leczeniu dorosłych z zaawansowanym stadium raka tarczycy oraz chorobie przerzutowej niepodatnej na terapię RAI, po wcześniejszym nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz: sorafenib i/ lub lenwatynib przy dodatnim wyniku fuzji RET. Pralsetynib wg wytycznych NCCN 2021 wskazany jest jako alternatywna farmakoterapia do ocenianej technologii. Jednak lek ten jest zarejestrowany jedynie we wskazaniu: zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca z fuzją RET, które nie pokrywa się z analizowaną populacją.

Wcześniejsze oceny Agencji

Produkt leczniczy Retsevmo oraz substancja czynna selperkatynib nie były dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Wcześniejsze opracowania dotyczą pierwszej linii leczenia raka tarczycy inhibitorami kinazy tyrozynowej tj. lenwatynibu i sorafenibu, na które populacja docelowa jest oporna lub u której nastąpił nawrót po leczeniu.

Finansowane w Polsce opcje terapeutyczne

W Polsce do leczenia selperkatynibem mogą być zakwalifikowani pacjenci po leczeniu sorafenibem w ramach programu lekowego B.119 oraz pacjenci po leczeniu lenwatynibem w ramach np. badań klinicznych, pod warunkiem potwierdzenia obecności fuzji RET.

Pralsetynib wg wytycznych NCCN 2021 wskazany jest jako alternatywna farmakoterapia do ocenianej technologii, jednak lek ten nie jest zarejestrowany w ocenianym wskazaniu w UE (a jedynie w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuc z fuzją RET).

1.3. Ocena populacji docelowej

Liczebność populacji oszacowano na podstawie danych KRN oraz literaturowych. Roczna liczba przypadków wymagających terapii wyniesie średnio 124 (dolna granica 97, górna granica 151).

Zgodnie z przyjętymi założeniami oszacowania, roczna liczebność populacji docelowej to ok. 229 osoby w okresie stabilnym (zakres 178-277). W okresie początkowym, szacowana populacja może obejmować ok. 62 (zakres 49-76) pacjentów w pierwszym roku refundacji oraz ok. 185 (zakres 144-224) pacjentów w drugim roku refundacji.

Przyjęto, że wszyscy pacjenci będą stosować produkt leczniczy Retsevmo. Należy zaznaczyć, że w rzeczywistości nie wszyscy pacjenci otrzymają ocenianą technologię. Ww. oszacowania można traktować jak górną granicę oszacowania populacji docelowej. Ze względu na brak danych o częstości występowania fuzji RET w polskiej populacji pacjentów z rakiem tarczycy, posłużono się danymi z EPAR.

Terapia selperkatynibem jest prowadzona do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Wartość oczekiwana czasu do progresji estymowana z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych i przy założeniu rozkładu Weibulla, wyniosła 22,9 miesięcy. Wartość tą przyjęto do powyższych wyliczeń. Z uwagi na przyjęty okres leczenia, obserwuje się zjawisko kumulacji pacjentów.

1.4. Ocena jakości dowodów naukowych

Zidentyfikowano 1 badanie rejestracyjne dla produktu leczniczego Retsevmo w leczeniu dorosłych z zaawansowanym rakiem tarczycy z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej

po wcześniejszym leczeniu sorafenibem i (lub) lenwatinibem. Było to jednoramiennie, wielośrodkowe, otwarte badania kliniczne fazy 1/2.

Jakość badań oceniono na wysoką (ocena 7/8 dla badania LIBRETTO-001) na podstawie skali NICE dla badań jednoramiennych.

Do ograniczeń wynikających z metodyki i jakości badania należą:

- badanie jednoramiennie, bez komparatora, I/II fazy, prowadzone metodą otwartej próby,
- mała liczebność i heterogeniczność grupy badanej (n=22),
- Nie zbierano danych o jakości życia pacjentów,
- Krótki okres obserwacji,
- Czas trwania odpowiedzi (DOR) nie został określony odrębnie dla odpowiedzi pełnej (CR) i częściowej (PR).

Istnieje niepewność związana z brakiem bezpośredniego porównania ocenianej technologii do innych opcji terapeutycznych. Brak grupy kontrolnej powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obciążone znaczną niepewnością i uniemożliwia ich ilościowe określenie bez odniesienia do danych historycznych lub porównania z naturalnym przebiegiem choroby, jednak metody te również nie pozwalają na uzyskanie dowodów o jakości porównywalnej z randomizowanym badaniem kontrolowanym. Krótki czas obserwacji uniemożliwia określenie wystąpienia potencjalnych zdarzeń odległych.

1.5. Ocena siły interwencji

Dla pacjentów zrekrutowanych do dnia 30 marca 2020 r. (n=22):

- mediana OS wyniosła 27,20 miesiąca (95%CI: 25,2; NE) przy medianie czasu obserwacji 20,27 miesiąca;
- mediana PFS wyniosła 20,07 (95%CI: 10,8; NE) przy medianie czasu obserwacji 16,49 miesięcy;
- mediana OS wyniosła 27,20 (95%CI: 25,2; NE).

Wśród 22 osób, u 10 (45,5%) wystąpiła progresja choroby. Prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji choroby przez rok, półtora roku i 2 lata oszacowano na odpowiednio 68,6%, 52,3% i 41,8%.

Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wyniósł 77,3% (95%CI 54,6; 92,2); odsetek odpowiedzi całkowitych, który może być uznany za wskaźnik remisji: 9,1% a odsetek odpowiedzi częściowych 68,2%.

Wszyscy leczeni pacjenci doświadczyli co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem (TEAE) dowolnego stopnia, niezależnie od związku z badanym lekiem podczas badania. U 97,6% pacjentów wykazano związek z przyjmowaniem selperkatynibu. Poważne TEAE zaobserwowano u 33,3% pacjentów, z czego 2,4% miało związek z przyjmowaniem selperkatynibu. W sumie zmarło 6 pacjentów w przeciągu 28 dni od otrzymania ostatniej dawki. U 1 pacjenta przyczyną zgonu były zdarzenia niepożądane, u pozostałych – progresja choroby. Do przerwania leczenia w badaniu lub całkowitego przerwania badania doszło u 19% odpowiednio w obu przypadkach.

1.6. Ocena ekonomiczna

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. Podjęto natomiast próbę przybliżenia oszacowań efektywności kosztowej ocenianej technologii przy najkorzystniejszych dla niej założeniach.

Koszt roczny terapii jednego pacjenta, przy stałym dawkowaniu zależnym od masy ciała pacjenta wyniósł

Nie dysponując dowodami na to, że oceniany lek wpływa na przeżycie pacjentów, oraz zakładając najbardziej optymistyczny wariant, że ich przeżycie dzięki terapii selperkatynibem (terapia ostatniej szansy, placebo komparatorem) wydłuża się o czas do wystąpienia progresji choroby, którego – na podstawie dostępnych danych – estymatorem wartości oczekiwanej może być średnia PFS oszacowana na podstawie mediany PFS, a także przyjmując, że jakość życia w trakcie leczenia jest w przybliżeniu taka, jak w populacji generalnej

(nie uwzględniając spadku jakości życia związanego np. z wystąpieniem działań niepożądanych), LYG może wynieść 1,91 (23 miesiące).

Przyjęcie wszystkich wyżej wymienionych założeń będzie przeszacowywać wyniki i należy spodziewać się mniejszej efektywności klinicznej niż oszacowana (wersja optymistyczna).

W żadnym z odnalezionych badań nie porównywano bezpośrednio selperkatynibu z terapiami obecnie stosowanymi w populacji docelowej w Polsce, jednak należy wziąć pod uwagę, że pacjenci leczeni dostępnymi terapiami również mogą odnosić korzyści zdrowotne, co dodatkowo wskazuje na przeszacowanie efektu klinicznego.

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywočním wyniósł ok. [REDACTED]

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie ok. [REDACTED]

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie ok. [REDACTED]

Przegląd rekomendacji refundacyjnych z innych krajów wskazuje, że selperkatynib uzyskał pozytywną warunkowo ocenę w Niemczech, Szkocji i Wielkiej Brytanii, gdzie może być stosowany w ramach Cancer Drugs Fund. W Walii odstąpiono od oceny ze względu na pozytywną rekomendację NICE. W Irlandii i Kanadzie postępowanie refundacyjne jest w trakcie procedowania. W Szwecji i Francji rekomendacja jest negatywna.

1.7. Ocena niepewności wnioskowania

Produkt leczniczy Retsevmo został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści klinicznej ze stosowania tego produktu leczniczego. Zidentyfikowane niepewności dotyczyły głównie badania rejestracyjnego, w tym: braku grupy kontrolnej uniemożliwiającej porównanie ocenianej terapii do innych alternatywnych opcji leczenia, braku długoterminowych danych dotyczących skuteczności ocenianego leku, małej grupy badanej i jej heterogeniczności, oraz ograniczeń związanych z danymi dotyczącymi bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Retsevmo.

Dodatkowo możliwe jest niedoszacowanie populacji kwalifikującej się do leczenia produktem Retsevmo.

Wymienione niepewności pokrywają się z informacjami przedstawionymi przez inne kraje europejskie: Niemcy, Szkocja, Wielką Brytania oraz przez Europejską Agencję Leków (EMA).

21/2022 Retsevmo NDRP

1.1. Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Retsevmo (kapsułki twarde; 40 mg – 60 szt./butelka, 80 mg – 60 szt./butelka, 80 mg – 120 szt./butelka), którego substancją czynną jest selperkatynib, został zarejestrowany w następujących wskazaniach:

- w monoterapii osób dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny;
- w monoterapii osób dorosłych z zaawansowanym rakiem tarczycy z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu sorafenibem i (lub) lenwatynibem;
- w monoterapii osób dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy (RRT) z mutacją w genie RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu kabozantynibem i (lub) wandetanibem.

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii dorosłych osób z NDRP oraz identyfikacja niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej w warunkach polskich, wraz z określeniem stopnia obciążenia chorobą i zbadanie możliwości przeprowadzenia modelowania farmakoekonomicznego.

1.2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rak niedrobnokomórkowy płuca (NDRP) z fuzją genu RET jest rzadkim podtypem tej choroby (stanowi 1–2% wszystkich NDRP). Najczęściej diagnozowany jest w zaawansowanym, nieoperacyjnym, stadium, co wiąże się ze złym rokowaniem – w IV stadium choroby wskaźnik 5-letniego przeżycia waha się od 10% do <1%, a mediana czasu przeżycia wynosi 10-12 miesięcy. Rak płuca ogólnie ujawnia się zwykle między 50. a 70. rokiem życia – nowotwór ten częściej dotyka mężczyzn niż kobiet (1,63:1, tj. 62% chorych to mężczyźni, 38% kobiety). Od roku 2021 do obrotu na rynku UE dopuszczony jest produkt leczniczy Retsevmo (selperkatynib), zarejestrowany w terapii celowanej zaawansowanego NDRP z fuzją genu RET u dorosłych pacjentów, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny, oraz Gavreto (pralsetynib) zarejestrowany do leczenia osób dorosłych z RET-dodatnim zaawansowanym NDRP, nieleczonych wcześniej inhibitorem RET. Stosowane dotychczas schematy leczenia to te dla NDRP bez wskazania na mutacje genowe.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. Disability Adjusted Life-Years), liczba bezwzględna (przedział 95% CI):
- Ogółem: 709 154,4 (585 977,9–846 722,8);
- Kobiety: 209 754,9 (165 023,1–266 829,9);
- Mężczyźni: 499 399,5 (388 812,2–626 534,7).

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. Years of Life Lost, YLL), liczba bezwzględna (przedział 95% CI):
- Ogółem: 702 584,7 (579 778,4–839 729,5);
- Kobiety: 207 717,7 (163 187,6–265 054,7);
- Mężczyźni: 494 867,0 (384 736,8–621 947,5).

1.3. Ocena populacji docelowej

Oszacowana roczna liczba nowych przypadków niedrobnokomórkowego raka płuca z fuzją RET w stadium zaawansowanym oszacowano na 255 (130–380) osób rocznie.

Lek stosowany jest do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji powyżej roku wyniosła w badaniu rejestracyjnym ok. 19 miesięcy (wartość oczekiwana PFS estymowana z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych i przy założeniu rozkładu Weibulla: ok. 26 miesięcy) – należy spodziewać się kumulacji pacjentów w następujących latach. Szacuje się, że w pierwszym roku leczonych będzie 130 (70–190) pacjentów, w drugim 400 (200–580) pacjentów. W okresie stabilnym (od trzeciego roku) liczebność populacji docelowej szacuje się na około 570 (285–830) pacjentów rocznie.

Obliczenia nie biorą pod uwagę, że Retsevmo stosowane będzie w drugiej i kolejnych liniach leczenia. Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

1.4. Ocena jakości dowodów naukowych

Badanie rejestracyjne LIBRETTO-001 było badaniem jednoramiennym bez grupy kontrolnej i pomimo uzyskania wysokiej oceny jakości zgodnie z narzędziem NICE (8/8 pkt), wnioskowanie na jego podstawie o skuteczności leczenia preparatem Retsevmo jest obarczone wysoką niepewnością z uwagi na brak komparatora.

Oszacowanie względnego efektu leczenia jest niemożliwe bez odniesienia wyników badania chociażby do danych historycznych lub porównania ich z naturalnym przebiegiem choroby, jednak metody te również nie pozwoliłyby na uzyskanie dowodów o wiarygodności porównywalnej z randomizowanym badaniem kontrolowanym.

1.5. Ocena siły interwencji

Ocena bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie badania LIBRETTO-001 wykazała, że wśród osób stosujących interwencję 99,2% pacjentów zgłaszało zdarzenia niepożądane, a zdarzenia niepożądane związane

z leczeniem zgłaszało 92,5% pacjentów ogółem. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 35,1% badanych. Odsetek pacjentów, u których przerwano (interruption) leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych wyniósł 44,8% badanej populacji bezpieczeństwa. U 45 uczestników (6,0%) przedwcześnie zakończono (discontinuation) leczenie selperkatynibem.

Z uwagi na brak grupy kontrolnej w badaniu LIBRETTO-001 nie jest możliwe obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej technologii w postaci QALYG lub LYG.

Mediana OS dla populacji PAS w momencie odcięcia danych nie została osiągnięta. Po 12 miesiącach leczenia OS=88,3%.

Dotychczasowe wyniki badania LIBRETTO-001 wskazują, że ORR w populacji PAS wynosi 63,8% (mediana DoR=17,51 miesiąca) i 56,9% w populacji IAS (mediana DoR=17,51 miesiąca).

Brak grupy kontrolnej i brak randomizacji uniemożliwiają wiarygodną interpretację danych dot. jakości życia oraz skuteczności ocenianej technologii. Ograniczeniem jest również zbyt krótki okres obserwacji – badanie wciąż trwa. Wnioskowanie o obecności bądź braku efektu leczenia oraz przybliżone jego oszacowanie na podstawie porównania wyników badania LIBRETTO-001 z danymi historycznymi lub z naturalnym przebiegiem choroby byłoby obarczone znaczną niepewnością.

Niekontrolowany projekt badania rejestracyjnego oraz krótki czas ekspozycji badanych na leczenie (mediana=11,07 miesiąca) nie pozwalają na wyraźne rozróżnienie między naturalnymi objawami choroby nowotworowej a zdarzeniami niepożądanymi związanymi z ocenianą technologią, dodatkowo ograniczając precyzyjną ocenę profilu bezpieczeństwa selperkatynibu.

1.6. Ocena ekonomiczna

Występowanie istotnych działań niepożądanych, brak dowodów na trwałe utrzymywanie się efektu zdrowotnego oraz wysoka cena terapii mogą negatywnie wpływać na wykazanie efektywności kosztowej dla produktu leczniczego Retsevmo.

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

PODJĘTO NATOMIAST PRÓBĘ PRZYBLIŻENIA OSZACOWAŃ EFEKTYWNOŚCI KOSZTOWEJ OCENIANEJ TECHNOLOGII PRZY NAJKORZYSTNIEJSZYCH DLA NIEJ ZAŁOŻENIACH.

Nie dysponując dowodami na to, że oceniany lek wpływa na przeżycie pacjentów, oraz zakładając najbardziej optymistyczny wariant, że ich przeżycie dzięki terapii selperkatynibem (terapia ostatniej szansy, placebo hipotetycznym komparatorem) wydłuża się o czas do wystąpienia progresji choroby, który – na podstawie dostępnych danych – estymowano z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych z badania i przy założeniu rozkładu Weibulla, a także przyjmując, że jakość życia w trakcie leczenia jest w przybliżeniu taka, jak w populacji generalnej (nie uwzględniając spadku jakości życia związanego np. z wystąpieniem działań niepożądanych), LYG może wynieść ok. 2,1 (ok. 26 mies.).

W żadnym z odnalezionych badań nie porównywano bezpośrednio selperkatynibu z terapiami obecnie stosowanymi w populacji docelowej w Polsce, jednak należy wziąć pod uwagę, że pacjenci leczeni dostępnymi terapiami, w tym BSC, a nawet placebo również mogą odnosić korzyści zdrowotne, co dodatkowo wskazuje na przeszacowanie efektu klinicznego.

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnim wyniósł [redacted]. Natomiast w analizie wrażliwości inkrementalny współczynnik efektywności kosztów mieścił się w zakresie [redacted] w horyzoncie dożywotnim i [redacted].

Przeprowadzone analizy farmakoekonomiczne przez inne agencje HTA [redacted] wskazują na brak efektywności kosztowej ocenianej technologii (SMC: ICUR w wysokości ok. 400 tys. PLN/QALY; NICE: ICUR w wysokości ok. 390 tys.–420 tys. PLN/QALY, przy progu opłacalności ok. 270 tys. PLN). Przyjmując, że ICER jest zawsze większy niż ICUR, oszacowane wyniki analizy AOTMiT [redacted].

We wszystkich dostępnych analizach HTA oszacowane wartości ICUR wielokrotnie przekraczają próg refundacyjny, wskazując na zbyt wysoką cenę w stosunku do oferowanych, a w dodatku niepewnych korzyści zdrowotnych.

Dla porównania, dla produktu leczniczego Gavreto, ocenianego w ramach TLI w analogicznym wskazaniu, oszacowany przez AOTMiT oczekiwany LYG wyniósł 2,25, natomiast oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnim wyniósł [redacted].

. Natomiast w analizie wrażliwości inkrementalny współczynnik efektywności kosztów mieścił się w zakresie w horyzoncie dożywotnim i .

Przegląd rekomendacji refundacyjnych z innych krajów wskazuje, że w Niemczech selperkatynib uzyskał pozytywną ocenę, w Wielkiej Brytanii nie jest on zalecany do rutynowego stosowania w ramach NHS, może być jedynie stosowany w ramach Cancer Drugs Fund, natomiast we Francji utrzymanie pozytywnej opinii jest uwarunkowane ponowną oceną tego produktu w ciągu maksymalnie 3 lat, w Szkocji rekomendacja jest negatywna, w Walii odstąpiono od oceny ze względu na pozytywną rekomendację NICE, natomiast w Irlandii i Kanadzie postępowanie refundacyjne jest w trakcie procedowania.

1.7. Ocena niepewności wnioskowania

Niepewność metodyki materiału dowodowego:

- Badanie I/II fazy.
- Brak komparatora.
- Niezaślepiena próba.
- Nieliczna populacja.
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu.
- Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie, natomiast przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby były drugorzędowymi punktami końcowymi.
- Dane bez uwzględnienia grupy kontrolnej nie dostarczają wystarczających informacji o wpływie leczenia na jakość życia pacjentów.
- Znaczna niejednorodność populacji włączonej do analizy bezpieczeństwa pod względem wieku, typu choroby nowotworowej, podawanej dawki, co utrudnia wiarygodną ocenę bezpieczeństwa stosowania selperkatynibu.

Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability):

Badanie nie było prowadzone w warunkach polskich. Odsetek zrekrutowanych kobiet i mężczyzn do badania był inny, niż w populacji polskiej (odpowiednio: 59% i 41%).

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.

22/2022 Ryeqo

1.1 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest produkt leczniczy Ryeqo, 40 mg + 1 mg + 0,5 mg, tabletki powlekane. Każda tabletkę powlekana zawiera 40 mg relugoliksi, 1 mg estradiolu (w postaci estradiolu półwodnego) i 0,5 mg noretysteronu octanu.

Produkt Ryeqo został zarejestrowany w dwóch prezentacjach: 1 × 28 tabletek oraz 3 × 28 (84) tabletek.

Zarejestrowane wskazanie obejmuje „leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym”.

U pacjentek z czynnikami ryzyka rozwoju osteoporozy lub ubytku masy kostnej zaleca się wykonanie podwójnej absorpcjometrii rentgenowskiej (DXA) przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ryeqo. Zaleca się wykonanie badania DXA po 1 roku leczenia.

Dawkowanie: jedną tabletkę produktu leczniczego Ryeqo należy przyjmować raz na dobę, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, niezależnie od posiłku.

Podczas rozpoczynania leczenia pierwszą tabletkę należy przyjąć w ciągu 5 dni od wystąpienia krwawienia miesięczkowego. Jeśli leczenie rozpoczyna się w innym dniu cyklu miesięczkowego, początkowo mogą wystąpić nieregularne i (lub) obfite krwawienia.

Produkt leczniczy Ryeqo można przyjmować bez przerwy. Należy rozważyć zaprzestanie leczenia, gdy pacjentka wchodzi w okres pomenopauzalny, ponieważ mięśniaki macicy ustępują po menopauzie. Zaleca się wykonanie badania DXA po 1 roku leczenia.

Relugoliks jest niepeptydowym antagonistą receptora GnRH, który wiąże i hamuje receptory GnRH w przednim płacie przysadki mózgowej. U ludzi zahamowanie receptora GnRH prowadzi do zależnego od dawki zmniejszenia uwalniania hormonu luteinizującego (LH) oraz hormonu folikulotropowego (FSH) z przedniego płata przysadki mózgowej. W konsekwencji dochodzi do zmniejszenia stężeń LH i FSH we krwi. Zmniejszenie stężeń FSH zapobiega wzrostowi i dojrzewaniu pęcherzyków, zmniejszając w ten sposób wytwarzanie estrogenu. Zapobieganie wyrzutowi LH hamuje owulację i dojrzewanie ciała żółtego, co uniemożliwia wytwarzanie progesteronu. W związku z tym produkt leczniczy Ryeqo zapewnia odpowiednią antykoncepcję, jeśli jest przyjmowany przez co najmniej 1 miesiąc.

Estradiol odpowiada hormonowi wytwarzanemu endogennie i jest silnym agonistą podtypów jądrowego receptora estrogenowego (ER). Egzogennie podawany estradiol łagodzi objawy związane ze stanem hipostrogenowym, takie jak objawy naczynioruchowe i utrata gęstości mineralnej kości.

Octan noretysteronu jest syntetycznym progestagenem. Ponieważ estrogeny stymulują wzrost endometrium, nie zrównoważone progestagenami zwiększają ryzyko przerostu endometrium i nowotworu. Dodanie progestagenu zmniejsza wywołane przez estrogen ryzyko przerostu endometrium u kobiet, które nie zostały poddane histerektomii.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Według EMA potencjalnym obszarem terapeutycznym, gdzie może występować niezaspokojona potrzeba zdrowotna jest długotrwałe leczenie mięśniaków macicy.

Tylko jeden produkt leczniczy jest dopuszczony do długotrwałego leczenia mięśniaków o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, tj. Esmya (octan uliprystalu). Jednak jego zastosowanie ograniczono do leczenia kobiet, gdy embolizacja mięśniaka macicy i/lub opcje leczenia chirurgicznego nie są odpowiednie lub zawiodły. Ponadto w Polsce produkty lecznicze zawierające octan uliprystalu w dawce 5 mg decyzją GIF zostały wycofane z obrotu.

Agonisty GnRH (goserelina, leuprorelina, nafarelina i triptorelina) są dopuszczone tylko do krótkotrwałego stosowania przedoperacyjnego (3-6 miesięcy) ze względu na niekorzystny wpływ na BMD. Długotrwałe leczenie objawów mięśniaków macicy, które można bezpiecznie podawać przez dłuższy czas bez niekorzystnego wpływu na BMD, spełnia niezaspokojoną potrzebę medyczną u kobiet w wieku rozrodczym, które nadal chcą mieć dzieci i dlatego niechętnie poddają się operacji.

Ponadto, w przeciwieństwie do agonistów GnRH, które są podawane jako 1-miesięczny depot przez implant podawany podskórnie, produkt Ryeqo można podawać doustnie raz dziennie.

Zapoznając się z powyższymi informacjami przedstawionymi przez EMA należy mieć na uwadze, że wśród wymienianych w EPAR i wytycznych klinicznych nieleukowych metod leczenia mięśniaków macicy znalazły się też mniej inwazyjne procedury, zwłaszcza gdy pacjentka chce zachować płodność i/lub macicę. Mniej inwazyjne procedury obejmują miomektomię i embolizację tętnicy macicznej.

Istotną kwestią jest również fakt, że celem leczenia analizowanym produktem Ryeqo (skojarzenie relugoliku, estradiolu i octanu noretysteronu - REL/E2/NETA) nie jest wyleczenie, ale łagodzenie objawów.

1.3 Ocena populacji docelowej

Wielkość populacji docelowej oszacowano na 518 737 pacjentek (min. 466 863, max. 570 611). Szacowana populacja w 1. i 2. roku (20% populacji docelowej) to odpowiednio: 103 747 pacjentek (min. 93 373, max. 114 122) i 207 495 pacjentek (min. 186 745, max. 228 244).

Należy mieć na uwadze, że oszacowania te są obarczone niepewnościami związanymi z brakiem danych dotyczących nasilenia objawów (nieznany odsetek kobiet z mięśniakami macicy dającymi od umiarkowanych do ciężkich objawów) czy też brakiem danych dotyczących obecnie stosowanych metod leczenia, a co za tym idzie potencjalnym udziałem w rynku analizowanej technologii.

Warto też zaznaczyć, że problem mięśniaków macicy dotyka stosunkowo dużej liczby kobiet i w tym przypadku istotne jest jaki odsetek kobiet posiada mięśniaki z objawami umiarkowanymi do ciężkich wymagającymi leczenia.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Jakość badań rejestracyjnych RCT (MVT-601-3001, MVT-601-3002 oraz MVT-601-035) oceniono według narzędzia The Cochrane Collaboration RoB 2.0. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 5 z 5 domen. Tym samym ogólne ryzyko błędu systematycznego oszacowano jako niskie.

Jakość badania jednoramiennego MVT-601-3003 oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 7/8 pkt (brak informacji, czy rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny).

Pomimo wysokiej jakości włączonych badań należy mieć na uwadze niepewności opisane w rozdziale 1.7 Ocena niepewności wnioskowania.

1.5 Ocena siły interwencji

Badanie główne RCT MVT-601-3001 i MVT-601-3002

W grupie leczonej skojarzonym relugoliksem w badaniach MVT-601-3001 i MVT-601-3002 odpowiedź (pierwszorzędowy punkt końcowy) uzyskało łącznie odpowiednio 73% i 71% pacjentek w porównaniu do grup placebo, gdzie odpowiedź uzyskało odpowiednio 19% i 15% pacjentek ($p < 0,001$ dla obu porównań).

W obu badaniach uzyskano poprawy w grupach leczonych skojarzonym relugoliksem w porównaniu z grupami placebo, w sześciu z siedmiu kluczowych drugorzędowych punktach końcowych, w tym pomiarach utraty krwi miesięczkowej (w tym brak miesiączki), bólu, stresu związanego z krwawieniem i dyskomfortem w obrębie miednicy, niedokrwistości i objętości macicy. Istotnej statystycznie różnicy nie wykazano w przypadku redukcji objętości największego mięśniaka.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w grupie leczonej skojarzonym relugoliksem i grupie placebo.

Uderzenia gorąca były najczęstszym zgłaszanym AE związanym z lekiem i nieodłącznym elementem obniżenia poziomu estrogenów. Różnica między monoterapią relugoliksem (REL+opóźnioneREL/E2/NETA, 12 tygodni), a terapią skojarzoną relugoliksem (7,9% w porównaniu z 36%) była znacząca i wskazuje, że dodanie E2/NETA znacząco zmniejsza częstość występowania objawów pomenopauzalnych. Różnica między REL/E2/NETA, a placebo była niewielka, tj. 7,9% w porównaniu z 5,9%.

Inne zdarzenia niepożądane związane z lekiem zgłaszane przez >1% pacjentów w grupie REL/E2/NETA w porównaniu z placebo to ból głowy (7,1% w porównaniu do 7,0%), nudności (2,8% w porównaniu z 3,9%), łysienie (2,8% w porównaniu z 0,8%), krwotok miesięczkowy (2,8% w porównaniu z 0%), nadciśnienie (2,4% vs 0,8%), ból brzucha (2,4% vs 0,4%), obniżone libido (2,0% vs 0%), nadpotliwość (2,0 vs 0,8%), lęk (1,2% vs 0,4%), wzrost masy ciała (1,2 vs 0,4%), zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi (1,2% vs 0,4%), bezsenność (1,2% vs 0,8%), nieregularne miesiączki (1,2% vs 0,4%), a także wahania nastroju (1,2% vs 0%).

Poważne AE zgłoszono u 8 pacjentek (3,1%) grupie REL/E2/NETA i 6 (2,3%) grupie placebo. W grupie REL/E2/NETA odnotowano dwa (0,8%) SAE związane z badanym lekiem: wydalanie mięśniaka macicy i ból miednicy. W ciągu 24 tygodni leczenia nie zidentyfikowano żadnych szczególnych obaw dotyczących bezpieczeństwa.

Gęstość mineralna kości była podobna w grupie leczonej skojarzonym relugoliksem i grupie placebo, ale zmniejszało się w przypadku monoterapii relugoliksem.

Badanie otwarte przedłużone MVT-601-3003

Analiza skuteczności w badaniu otwartym MVT-601-3003 (pacjentki z dwóch badań nadrzędnych) wykazały, że skuteczność w ciągu 52 tygodni leczenia została utrzymana, na co wskazują wyniki pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności w trzech różnych grupach leczenia: w uprzedniej grupie REL/E2/NETA 87,73% osiągnęło objętość MBL <80 ml i co najmniej 50% zmniejszenie objętości MBL w stosunku do wartości początkowej w ciągu ostatnich 35 dni leczenia, w uprzedniej grupie REL+opóźnioneREL/E2/NETA ten punkt końcowy osiągnięto u 79,87% pacjentek, a w uprzedniej grupie placebo u 75,61% pacjentek.

Profil zdarzeń niepożądanych w ciągu 52 tygodni w dowolnej grupie był zgodny z profilem obserwowanym w ciągu pierwszych 24 tygodni leczenia. Nie zaobserwowano żadnych istotnych wyników sugerujących niepokojący trend w zakresie bezpieczeństwa związany z narażeniem lub czasem trwania. W ciągu 28-tyg. trwania badania przedłużonego nie zgłoszono żadnych nowych zdarzeń niepożądanych związanych z utratą masy kostnej (złamania kostki, złamania z oderwaniem, złamania nadgarstka, zmniejszenie gęstości kości, utrata masy kostnej, złamanie kości twarzy, osteopenia, złamanie kości promieniowej) w grupie REL/E2/NETA.

Badanie RCT MVT-601-035 (ocena odstawienia)

W 76. tygodniu 78,4% kobiet, które kontynuowały leczenie REL/E2/NETA, osiągnęło wskaźnik trwałej odpowiedzi (odsetek kobiet, które utrzymały MBL <80 ml w 76. tygodniu [24 tyg. randomizowanego okresu leczenia] w porównaniu z odsetkiem 15,1% kobiet, które przerwały leczenie REL/E2/NETA i rozpoczęły przyjmowanie placebo w 52. tygodniu.

Do 104. tygodnia u 88,3% kobiet przydzielonych losowo do grupy placebo w 52. tygodniu nastąpił nawrót z obfitymi krwawieniami miesięczkowymi z medianą czasu do nawrotu wynoszącą 5,9 tygodnia. Z kolei do 104. tygodnia u 30,2% kobiet przydzielonych losowo do grupy REL/E2/NETA w 52. tygodniu wystąpił nawrót obfitego krwawienia miesięczkowego. Mediana czasu do nawrotu nie została osiągnięta w grupie REL/E2/NETA ze względu na małą liczbę pacjentów, u których wystąpił nawrót.

Spośród 26 i 89 pacjentów w grupach REL/E2/NETA i placebo, u których doszło do nawrotu i otrzymali otwarte leczenie ratunkowe, 25 i 87 pacjentów odpowiedziało na REL/E2/NETA z MBL <80 ml. W porównaniu z grupą placebo, kobiety w grupie REL/E2/NETA miały o 87% mniejsze ryzyko nawrotu. W 104 tygodniu leczenia 69,8% kobiet, które kontynuowały leczenie REL/E2/NETA, utrzymywało odpowiedź w porównaniu z 11,8% kobiet, które otrzymywały placebo, co potwierdza trwałość efektu leczenia.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zgłoszono u podobnego odsetka kobiet w obu grupach leczenia (58,6% w grupie REL/E2/NETA i 64,3% w grupie placebo). Najczęściej ($\geq 3\%$) zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących REL/E2/NETA podczas dodatkowych 52 tygodni leczenia były zapalenie nosogardzieli, ból głowy, ból pleców, ból stawów, ból piersi, zapalenie tkanki łącznej i zapalenie zatok.

W sumie, 26 (22,4%) w grupie REL/E2/NETA i jednocześnie 27 (24,1%) AE zostało uznanych przez badacza za związane z leczeniem.

Poważne zdarzenia niepożądane zgłoszono u 4 pacjentów, dwóch (1,7%) w grupie REL/E2/NETA i dwóch (1,8%) w grupie placebo.

Pod koniec (tydzień 104) niniejszego badania, w podgrupie pacjentów (n=32), którzy przyjmowali REL/E2/NETA przez okres do 104 tygodni, 1 pacjent (3,1%) miał utratę BMD od > 5% do $\leq 8\%$.

1.6 Ocena ekonomiczna

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

- niepewność wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania leku Ryeqo u młodszych pacjentek; średnia wieku pacjentek włączonych do badań MVT-601-3001 i MVT-601-3002 wyniosły odpowiednio 42 lata (SD: 5,38) i 42,1 lata (SD: 5,29), tymczasem lek został zarejestrowany u dorosłych pacjentek w wieku rozrodczym, tj. w wieku od 18 do 49 lat.
- niepewność wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania leku Ryeqo dłużej niż 104 tygodnie (maksymalny łączny czas trwania badań klinicznych) oraz brak informacji o optymalnym czasie terapii;
- we włączonych badaniach nie oceniano punktów końcowych dotyczących wyleczenia, uniknięcia hospitalizacji czy uniknięcia operacji (czy innej metody inwazyjnej). Pozostaje kwestią nierozstrzygniętą, czy zastosowanie leku pozwoli na uniknięcie w przyszłości (albo odłożenie w czasie) zastosowania inwazyjnej procedury leczenia;
- pacjentki pochodzące z Europy stanowiły 16% pacjentek włączonych do badań;
- stosunkowo niewielka liczba pacjentów włączonych do badania, mając na uwadze względnie duże rozpowszechnienie schorzenia;
- brak analizy ekonomicznej mający źródło w istotnych ograniczeniach danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego.
- niepewność dotycząca wielkości populacji i rocznego kosztu terapii.

23/2022 Sogroya

1.1 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest produkt leczniczy Sogroya, 10 mg/1,5 ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu. Jeden ml roztworu zawiera 6,7 mg somapacitanu.

Dostępne są 2 opakowania leku Sogroya: 1 fabrycznie napełniony wstrzykiwacz (EU/1/20/1501/001) oraz 5 (5x1) fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy (opakowanie zbiorcze).

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produkt leczniczy Sogroya jest wskazany w terapii zastępczej hormonem wzrostu u dorosłych z niedoborem endogennego hormonu wzrostu (ang. Adult Growth Hormone Deficiency, AGHD).

Zalecenia dotyczące dawki początkowej pacjentów wcześniej nieleczonych: dorośli (18–60 lat) - 1,5 mg/tydzień; kobiety przyjmujące doustne estrogeny (niezależnie od wieku) - 2 mg/tydzień; pacjenci w podeszłym wieku (≥ 60 lat) - 1 mg/tydzień. Zalecenia dotyczące dawki początkowej pacjentów stosujący wcześniej produkty lecznicze zawierające hormon wzrostu podawany codziennie: dorośli (18–60 lat) - 2 mg/tydzień; kobiety przyjmujące doustne estrogeny (niezależnie od wieku) - 4 mg/tydzień; pacjenci w podeszłym wieku (≥ 60 lat) – 1,5 mg/tydzień.

Dawka somapacitanu musi być ustalona indywidualnie dla każdego pacjenta. Zaleca się stopniowe zwiększanie dawki o 0,5 mg do 1,5 mg w odstępach 2–4 tygodniowych, w zależności od odpowiedzi klinicznej pacjenta i występowania działań niepożądanych, maksymalnie do dawki 8 mg somapacitanu na tydzień. Stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (ang. insulin-like growth factor-1, IGF-1) w surowicy (oznaczane 3–4 dni po podaniu) mogą służyć jako wskazówka podczas dostosowywania dawki. Wartość docelowa wskaźnika IGF-1 powinna osiągać wartość znajdującą się w górnym zakresie normy, bez przekraczania 2 odchyleń standardowych (ang. standard deviation score, SDS). Wartości docelowe IGF-1 SDS są zwykle osiągnięte w ciągu 8 tygodni dostosowywania dawki. U niektórych pacjentów z AGHD może być konieczne dłuższe dostosowywanie dawki.

Somapacitan jest długo działającą rekombinowaną pochodną ludzkiego hormonu wzrostu. Składa się ze 191 aminokwasów podobnych do endogennego ludzkiego hormonu wzrostu, z pojedynczym podstawieniem w łańcuchu aminokwasów (L101C), do którego przyłączony jest fragment wiążący albuminę. Fragment wiążący albuminę (łańcuch boczny) składa się z fragmentu kwasu tłuszczowego i hydrofilowego elementu dołączonego w pozycji 101 białka. Somapacitan działa bezpośrednio przez receptor hormonu wzrostu (ang. growth hormone (GH)) i (lub) pośrednio przez IGF-1 wytwarzany we wszystkich tkankach, ale głównie przez wątrobę. Leczenie niedoboru hormonu wzrostu somapacitanem pozwala osiągnąć normalizację składu ciała (tj. zmniejszenie masy tkanki tłuszczowej i zwiększenie beztłuszczowej masy ciała) i czynności metabolicznej.

W niniejszym opracowaniu przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Sogroya oraz w oparciu o raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produkt leczniczy Sogroya (somapacitan) jest wskazany w terapii zastępczej hormonem wzrostu u dorosłych z niedoborem endogennego hormonu wzrostu (ang. Adult Growth Hormone Deficiency, AGHD). Dawka somapacitanu podawana jest raz w tygodniu i musi być ustalona indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności czy pacjent był wcześniej leczony, czy pacjent stosował wcześniej produkty lecznicze zawierające hormon wzrostu podawany codziennie.

W badaniu rejestracyjnym REAL 1 (Johannsson 2020) somapacitan porównano z komparatorami: somatropiną i placebo. Podkreślenia wymaga fakt, że somapacitan należy do analogów somatropiny i jest długodziałającą rekombinowaną pochodną ludzkiego hormonu wzrostu, podawaną podskórnie raz w tygodniu, podczas gdy somatropinę stosuje się podskórnie codziennie.

Problem zdrowotny wskazuje, że niedobór hormonu wzrostu GH (ang. growth hormone) to rzadka choroba, która dotyka zarówno dzieci, jak i dorosłych. Charakteryzuje się niedoborem hormonu wzrostu z powodu niedostatecznego wydzielania hormonu wzrostu z przedniego płata przysadki lub jego zniszczenia. Badania kliniczne potwierdziły, że dorośli z długotrwałym niedoborem hormonu wzrostu odnoszą znaczne korzyści z zastosowania biosyntetycznego hormonu wzrostu.

Według EMA leczenie niedoboru hormonu wzrostu u pacjentów AGHD często wymaga leczenia przez wiele lat lub przez całe życie. Chociaż opracowanie roztworów preparatów GH i wygodnych urządzeń typu pen uprościło proces podawania leków, codzienne wstrzyknięcia pozostają obciążeniem dla pacjentów i mogą wpływać na

przestrzeżenie zaleceń, a tym samym na skuteczność leczenia. Częsty ból spowodowany codziennym wstrzyknięciem GH mogą przyczyniać się do obciążenia związanego z codziennym leczeniem. Długo działający GH somapacitan podawany raz w tygodniu, rozwiązuje ważny problem związany z przestrzeganiem leczenia w chorobie przewlekłej, zmniejszając liczbę wymaganych zastrzyków (z 365 do 52 rocznie). Zmniejsza to stres związany z codziennymi wstrzyknięciami i prawdopodobnie poprawi przestrzeganie zaleceń leczenia przez pacjentów.

Na podstawie dokumentu EPAR po rozpoznaniu niedoboru hormonu wzrostu AGHD należy wprowadzić terapię zastępczą przy zastosowaniu hormonu wzrostu i dostosować schemat do odpowiedzi klinicznej i poziomu IGF-I w surowicy. W Unii Europejskiej zarejestrowano kilka produktów leczniczych zawierających hormon wzrostu: Norditropin Flexpro (DK/H/0001/015), Norditropin SimpleXx (DK/H/0001/005), Nutropin Aq (EU/1/00/ 164), Omnitrope (EU/1/06/332) i Genotropin (DK/H/0012/023). Wiele z tych produktów leczniczych zawiera jako substancję czynną hormon wzrostu somatropinę. W przypadku wielu z tych produktów hormon wzrostu należy podawać codziennie. Hormon wzrostu należy dawkować zgodnie z indywidualnymi wymaganiami pacjentów z AGHD.

Na podstawie wytycznych PTE 2018 osoby dorosłe z GHD bez względu na jej etiopatogenezę nie były dotychczas w Polsce w sposób skoordynowany ewidencjonowane, diagnozowane i leczone, jakkolwiek niewielka część tych pacjentów otrzymywała preparaty rhGH poza finansowaniem ze środków publicznych (w badaniach klinicznych bądź w trybie pełnopłatnego zakupu leku). Niedobór GH u osób dorosłych był problemem niedostatecznie uświadamianym i niezbyt wnikliwie analizowanym w naszym społeczeństwie. Wynikało to z dotychczas powszechnego stereotypu myślenia, iż hormon wzrostu potrzebny jest w okresie wzrostu organizmu i przestaje mieć istotne znaczenie po jego zakończeniu. W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat zagadnienie niedoboru GH u osób dorosłych znalazło się w centrum zainteresowań wielu wiodących ośrodków endokrynologicznych. Od ponad 30 lat w wielu krajach Europy i świata dorosłych pacjentów z GHD planowo leczy się preparatami rhGH, uzyskując poprawę stanu zdrowia i przeciwdziałając następstwom choroby. Przypadki leczenia rhGH dorosłych pacjentów z GHD w naszym kraju były dotychczas nieliczne, co wynika z braku odpowiednich standardów postępowania, jak również wysokiej ceny leku w przypadku zakupu indywidualnego. Brakuje jakichkolwiek opracowań dotyczących epidemiologii, etiologii oraz historii naturalnej GHD u osób dorosłych w Polsce.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. obecnie refundowane są produkty zawierające somatropinę (Omnitrope, Genotropin) m.in. w ramach programu lekowego B.111. „Leczenie ciężkiego niedoboru hormonu wzrostu u pacjentów dorosłych oraz u młodzieży po zakończeniu terapii promującej wzrastanie (ICD-10 E23.0).” Somatotropina podawana jest codziennie w postaci iniekcji podskórnych.

Wskaźnik DALY (lata życia skorygowane niesprawnością; ang. Disability Adjusted Life-Years) oraz YLL (utracone lata życia; ang. Years of Life Lost) zostały przedstawione w niniejszym opracowaniu w rozdz. 3.1.1.

1.3 Ocena populacji docelowej

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z niedoborem endogennego hormonu wzrostu (ang. Adult Growth Hormone Deficiency, AGHD).

Do badania rejestracyjnego w fazie głównej włączonych było 301 nieleczonych wcześniej pacjentów dorosłych z niedoborem hormonu wzrostu. W sumie 272 pacjentów z AGHD, którzy ukończyli 34-tygodniową fazę główną badania, wzięło również udział w 53-tygodniowym otwartym badaniu rozszerzającym. Pacjenci otrzymujący somatropinę zostali ponownie zrandomizowani m.in. do grupy leczonej somapacitanem (somatropina/somapacitan) i stanowili subpopulację pacjentów stosujący wcześniej produkty lecznicze zawierające hormon wzrostu podawany codziennie.

Średnia wieku pacjentów włączonych do badania rejestracyjnego wyniosła 45,1 lat (23-77 lat). Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym lek został zarejestrowany u dorosłych pacjentów, a populacja włączona do badania obejmuje wnioskowaną populację chorych. Należy podkreślić, że do badania włączano dorosłych pacjentów z AGHD w wieku od 23 do 79 lat, zatem nie oceniano efektów klinicznych u pacjentów w wieku poniżej 23 lat oraz powyżej 80 lat. U 69,7% pacjentów niedobór hormonu wzrostu wystąpił w wieku dorosłym.

Na podstawie polskich wytycznych PTE 2018 wskazano, że brakuje dokładnych badań epidemiologicznych dotyczących występowania GHD u ludzi dorosłych w Polsce. Dane z wytycznych polskich PTE 2018 pozwoliły na oszacowanie wielkości populacji z niedoborem czynnika wzrostu AO-GHD (nabyty w wieku dorosłym), która wyniosła 396 osób (min 317, max 476). Założono, że 100% pacjentów mogłoby być objętych leczeniem w pierwszym i drugim roku. Przyjęto, zatem że wszyscy pacjenci będą stosować lek Sogroya. Wielkość populacji, która będzie leczona wnioskowaną technologią, w pierwszym roku wyniesie 396 osób (min 317, max 476), natomiast w drugim roku 396 osób (min 317, max 476).

Zgodnie z danymi na podstawie bazy sprawozdawczej SWIAD (pochodzące z bazy NFZ przekazanej Agencji) liczba pacjentów dorosłych leczonych lekami w programach lekowych zgodnie kodami ICD-10 E.23 i E23.0 w latach 2018-06.2021 wyniosła 149.

Należy mieć na uwadze, że oszacowania te są obarczone niepewnościami, zatem wyniki należy interpretować z dużą ostrożnością.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Ocenę jakości badania rejestracyjnego przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration. Ryzyko błędu systematycznego oceniono jako wysokie w dwóch z pięciu domen (ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji) oraz ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego). W pozostałych domenach ryzyko błędu oceniono jako niskie. W ocenie ogólnego ryzyka błędu systematycznego w związku z powyższym można uznać, że jest ono wysokie. Ocenę jakości badań przedstawiono w rozdziale 5.4. Należy mieć także na uwadze niepewności opisane w rozdziale 1.7 Ocena niepewności wnioskowania.

1.5 Ocena siły interwencji

Charakterystykę i wyniki badania rejestracyjnego Johannsson 2020 przedstawiono na podstawie EMA Assessment report, który zawiera wyniki pochodzące z najpóźniejszej dostępnej daty odjęcia danych.

Badanie rejestracyjne Johannsson 2020

Na podstawie dokumentu EPAR głównym celem badania rejestracyjnego było wykazanie skuteczności cotygodniowego stosowania somapacitanu w porównaniu z placebo u pacjentów z AGHD po 34 tygodniach leczenia. Cel drugorzędny związany był z oceną skuteczności i bezpieczeństwa somapacitanu u pacjentów z AGHD przez okres do 86 tygodni leczenia (tj. podczas głównego i przedłużonego okresu badania).

W badaniu wykazano przewagę somapacitanu podawanego raz w tygodniu nad placebo u pacjentów z AGHD. Zdaniem autorów, badanie ma pewne ograniczenia, zostało zaprojektowane w celu wykazania wyższości somapacitanu w porównaniu z placebo, a nie do wykrywania różnic między grupą somapacitanu i somatropiny.

Na podstawie EPAR nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupą somapacitanu i somatropiny po 34 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w zakresie punktów końcowych: procentowej zawartość tłuszczu trzewnego (1,17 (95%CI: 0,23;2,11), brak wartości p), masy tłuszczowej ciała (724 (95%CI: -39; 1487), p=0,06), masy tkanki tłuszczowej trzewnej (411 (95%CI: -41; 864), p= 0,07), powierzchni trzewnej tkanki tłuszczowej (-1 (95%CI: -7; 4), p= 0,63), masy androidalnej tkanki tłuszczowej (74 (95%CI: -12; 161), p= 0,09), beztłuszczowej masy ciała (-38 (95%CI: -388; 311), p= 0,83), przyrostu masy mięśni szkieletowych (96 (95%CI: -82; 374), p= 0,50), całkowitej beztłuszczowej masy ciała (49 (95%CI: -513; 610), p= 0,87). Szczegółowe wyniki na podstawie EPAR zamieszczono poniżej oraz w rozdziale 6.1. niniejszego opracowania.

Na podstawie EPAR nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą somapacitan/somapacitan i grupą somatropina/somatropina po 87 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w zakresie punktów końcowych: procentowej zawartość tłuszczu trzewnego (1,15 (95%CI: -0,10; 2,4), p= 0,07), masy tłuszczowej ciała (979,92 (95%CI: -249; 2209), p= 0,12), masy tkanki tłuszczowej trzewnej (606,38 (95%CI: -90; 1303), p=0,09), powierzchni trzewnej tkanki tłuszczowej (0,22 (95%CI: -10; 10), p= 0,97), masy androidalnej tkanki tłuszczowej (97,04 (95%CI: -41; 235), p= 0,17), masy gynoidalnej tkanki tłuszczowej (141,53 (95%CI: -68; 351), p= 0,18), beztłuszczowej masy ciała (269,19 (95%CI: -183; 721), p=0,24), przyrostu masy mięśni szkieletowych (97,02 (95%CI: -362; 556), p= 0,68), całkowitej beztłuszczowej masy ciała (433,32 (95%CI: -404; 1271), p= 0,31). Szczegółowe wyniki badania rejestracyjnego na podstawie EPAR zamieszczono poniżej oraz w rozdziale 6.1. niniejszego opracowania.

W zakresie oceny jakości życia odnotowano różnice istotne statystycznie pomiędzy grupą somapacitanu i somatropiny po 34 tyg. w zakresie wyników kwestionariusza TRIM-AGHD (4,99 (95%CI: 1,84; 8,14), p= 0,002) oraz TSQM-9 dotyczących skuteczności (-10,74), (95%CI: -16,49; -4,98), p=0,0003. Wyniki wskazują na mniejszą poprawę dla schematu leczenia w grupie somapacitanu w porównaniu z grupą somatropiny. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą somapacitanu i somatropiny dla pozostałych punktów końcowych oceny jakości życia po 34 tyg. w zakresie ogólnych wyników SF-36 i wyników TSQM-9 dotyczących wygody i zadowolenia. Odnotowano różnice istotne statystycznie pomiędzy grupą somapacitan/somapacitan i somatropina/somatropina dla punktów końcowych dotyczących oceny jakości życia po 87 tyg. w zakresie: wyników SF-36 dla ogólnego wyniku psychicznego (-2,77 (95%CI: -5,4; -0,1), p=0,04), kwestionariusza TRIM-AGHD (7,32, (95%CI: 3,3; 11,3), p=0,0003), kwestionariusza TSQM-9 w domenie dotyczącej wygody (7,09 (95%CI: 1,7; 12,4), p=0,01). Wyniki wskazują na mniejszą poprawę dla schematu leczenia w grupie somapacitan/somapacitan w porównaniu z leczeniem w grupie somatropina/somatropią, wynik w zakresie

wygody był jednak wyższy dla schematu leczenia somapacitan/somapacitan. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą somapacitan/somapacitan i somatropina/ somatropina dla pozostałych punktów końcowych oceny jakości życia po 87 tyg. w zakresie ogólnego wyniku fizycznego SF-36 i wyników TSQM-9 dotyczących zadowolenia i skuteczności. Szczegółowe wyniki badania rejestracyjnego na podstawie EPAR zamieszczono poniżej oraz w rozdziale 6.1. niniejszego opracowania.

Na podstawie EPAR podkreślono, że Wnioskodawca wskazał, że schemat dawkowania somapacitanu w badaniu nie był odpowiedni. Docelowy zakres IGF-1 SDS wynoszący od -0,5 do +1,75 nie został osiągnięty u 22% badanych pacjentów w głównej fazie leczenia. Odsetek ten był wyższy w podgrupach pacjentów z AGHD, którzy są mniej wrażliwi na leczenie hormonem wzrostu, takich jak kobiety leczone doustnie estrogenami (42%) i pacjenci z AGHD o początku w dzieciństwie (34%). W związku z powyższym, można przypuszczalnie wytłumaczyć fakt niższej skuteczności somapacitanu w porównaniu z somatropiną w odniesieniu do niektórych parametrów w badaniu.

Wyniki po 34 tygodniach

Procentowa zawartość tłuszczu trzewnego (pierwszorzędowy punkt końcowy)

Na podstawie EPAR w zakresie procentowej zawartości tłuszczu trzewnego (pierwszorzędowy punkt końcowy), po 34 tygodniach w stosunku do wartości początkowej, odnotowano zmniejszenie w grupie somapacitanu (-1,17%), zmniejszenie w grupie somatropiny (-2,39%), wzrost w grupie placebo (+0,49%), a różnica była istotnie statystyczna pomiędzy grupą somapacitanu a placebo (-1,53%), (95%CI: (-2,68; -0,38), p=0,009, natomiast różnica między grupą somapacitanu i somatropiny wynosiła (1,17%) (95%CI: (0,23; 2,11), brak wartości p). Wyniki analizy wrażliwości były podobne do wyników z analiz pierwotnych.

Na podstawie CHPL Sogroya analiza post-hoc podgrup dotycząca zmian w stosunku do wartości wyjściowej odsetka tłuszczu trzewnego (%) w porównaniu do placebo w 34 tygodniu wykazała szacowaną różnicę w leczeniu (somapacitan-placebo) na poziomie -2,49% (95%CI: -4,19; -0,79) u mężczyzn, -0,80% (95%CI: -2,99; 1,39) u kobiet niestosujących estrogenów doustnych, -1,44% (95%CI: -3,97; 1,09) u kobiet przyjmujących estrogeny doustne.

Tkanka tłuszczowa trzewna

Na podstawie EPAR odnotowano zmniejszenie tkanki tłuszczowej trzewnej (ang. visceral adipose tissue), po 34 tygodniach w stosunku do wartości początkowej, zarówno w grupie somapacitanu (-11,61 cm²) jak i somatropiny (-9,68 cm²) w porównaniu ze zwiększeniem w grupie placebo (+4,00 cm²), a różnica między grupą somapacitanu i placebo wyniosła (-14 cm²), (95%CI: -21; -7), p= 0,0001, natomiast różnica między grupą somapacitanu i somatropiny wyniosła (-1 cm²), (95%CI: -7; 4), p= 0,63.

Przyrost masy mięśni szkieletowych

Na podstawie EPAR zaobserwowano przyrost masy mięśni szkieletowych (ang. appendicular skeletal muscle mass) po 34 tygodniach w stosunku do wartości początkowej, w grupie somapacitanu (+565,21 g) a w grupie somatropiny (+482,76 g), natomiast obniżenie masy mięśni szkieletowych odnotowano w grupie placebo (-76,22 g). Różnica między grupą somapacitanu i placebo wyniosła 679 g (95%CI: (340; 1,019), p=0,0001, a różnica między grupą somapacitanu i somatropiny wyniosła 96 g (95%CI: -182; 374), p=0,50.

Beztłuszczowa masa ciała

Na podstawie EPAR odnotowano zwiększenie całkowitej beztłuszczowej masy ciała (ang. total lean body mass) po 34 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w grupie somapacitanu (+1 395,88 g), w grupie somatropiny (+1 359,33 g), w grupie placebo (+334,43 g), a różnica między grupą somapacitanu i placebo wyniosła 1 144 g (95%CI: 459; 1829), p= 0,001, natomiast różnica między grupą somapacitanu i somatropiny wyniosła 49 g (95%CI: -513; 610), p= 0,87.

Wartość IGF-1 SDS

Na podstawie EPAR wartość wskaźnika odchylenia standardowego insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-1 SDS po 34 tygodniach w stosunku do wartości początkowej w grupie somapacitanu wyniosła (+2,37), w grupie somatropiny (+2,28), w grupie placebo (+0,05), a różnica między grupą somapacitanu i placebo wyniosła 2,40 (95%CI: 2,09; 2,72), p<0,0001, natomiast różnica między grupą somapacitanu i somatropiny wyniosła 0,02 (95%CI: -0,23; 0,28), p= 0,85.

Ocena jakości życia (SF-36, TRIM-AGHD i TSQM-9)

Zgodnie z dokumentem EPAR ocena jakości życia za pomocą kwestionariuszy (SF-36, TRIM-AGHD i TSQM-9) nie wykazała klinicznie istotnych różnic między ramionami leczenia (placebo, somapacitan i somatropina).

Na podstawie dokumentu EPAR ogólne wyniki SF-36 (ang. 36-Item Short Form Survey) były wyższe (wskazując na poprawę) w 34 tygodniu w porównaniu z wartościami wyjściowymi. W 34 tygodniu w porównaniu z wartościami wyjściowymi poprawa ogólnych wyników SF-36 dla somapacitanu była zwykle większa w porównaniu z wynikami leczenia placebo, ale mniejsza w porównaniu z wynikami leczenia somatropiną, a różnice między grupami nie były istotne statystycznie. W ogólnych wynikach różnice w 34 tygodniu w porównaniu z wartościami wyjściowymi w grupie somapacitanu wyniosły (ogólny wynik fizyczny: +2,40 (wyjściowy 44,82), ogólny wynik psychiczny: +2,70 (wyjściowy 44,79)) w porównaniu z leczeniem placebo (ogólny wynik fizyczny: +2,01 (wyjściowy 45,40), ogólny psychiczny: +1,28 (wyjściowy 41,80), a różnice w nie były istotne statystycznie (ogólny wynik fizyczny: 0,53 (95%CI: -1,31; 2,37) p= 0,57; ogólny wynik psychiczny: 2,68 (95%CI: -0,07; 5,43) , p= 0,06). Różnice w ogólnych wynikach w 34 tygodniu w porównaniu z wartościami wyjściowymi były na ogół mniejsze (mniejsza poprawa) w przypadku leczenia somapacitanem w porównaniu z leczeniem somatropiną (ogólny wynik fizyczny: +2,87 (punkt wyjściowy 45,58), ogólny wynik psychiczny: +4,09 (punkt początkowy 44,32)).

Wyniki kwestionariusza wpływu związanego z leczeniem TRIM-AGHD (ang. Treatment Related Impact Measure-Adult Growth Hormone Deficiency) miały tendencję do zmniejszania się we wszystkich ramionach, co wskazuje na poprawę stanu zdrowia. Obserwowane spadki w całkowitej punktacji TRIM-AGHD w 34 tygodniu były na ogół większe w przypadku somapacitanu (-5,71) w porównaniu z leczeniem placebo (-3,65), różnica między somapacitanem a placebo nie była jednak istotna statystycznie (-2,83), (95%CI: -6,72; 1,05), p= 0,15. Odnotowano spadki wyników TRIM-AGHD w 34 tygodniu dla somapacitanu (-5,71) w porównaniu z leczeniem somatropiną (-9,99), a różnica była istotnie statystyczna 4,99 (95%CI: 1,84; 8,14), p= 0,002.

Wynik TSQM-9 (ang. Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication) po 34 tygodniach w zakresie wygody w grupie somapacitanu wynosił 77,7%, placebo 74,3%, somatropiny 73,9%, a różnica pomiędzy grupą somapacitan i placebo wyniosła 2,86 (95%CI: -2,54; 8,27), p= 0,30, natomiast różnica pomiędzy grupą somapacitanu i somatropiny wyniosła 4,0 (95%CI: -0,40; 8,39), p=0,07. Po 34 tygodniach leczenia ogólny średni wynik zadowolenia był wyższy dla somapacitanu 63,1% niż dla placebo 54,0%, różnica pomiędzy grupą somapacitanu i placebo wyniosła 8,45 (95%CI: 0,66; 16,24), p=0,03. Średni globalny wynik satysfakcji w grupie somapacitanu 63,1%, w grupie somatropiny 69,0%, a różnica pomiędzy grupą somapacitanu i somatropiny (-5,45), (95%CI:- 11,80; 0,89), p=0,09. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w wynikach dotyczących średniej skuteczności somapacitanu 56,1%, placebo 49,6%, różnica pomiędzy grupą somapacitanu i placebo 6,60 (95%CI: -0,47; 13,67), p=0,07. W 34 tygodniu średni wynik skuteczności był niższy w grupie somapacitanu 56,1% niż dla somatropiny 67,1%, a różnica pomiędzy grupą somapacitanu i somatropiny (-10,74), (95%CI: -16,49; -4,98), p=0,0003.

Wyniki po 87 tygodniach

Procentowa zawartość tłuszczu trzewnego (pierwszorzędowy punkt końcowy)

Na podstawie EPAR zmiana po 87 tygodniu w stosunku do wartości początkowej, w zakresie procentowej zawartości tłuszczu trzewnego w grupie somapacitan/somapacitan wyniosła (-1,63%), w grupie somatropina/somatropina (-2,63%), w grupie placebo/somapacitan (-2,16%), w grupie somatropina/somapacitan (-0,96%), a różnica między grupą somapacitan/somapacitan i grupą somatropina/somatropina wyniosła 1,15 (95% CI: -0,10; 2,40), p=0,07.

Tkanka tłuszczowa trzewna

Na podstawie EPAR odnotowano zmniejszenie tkanki tłuszczowej trzewnej, po 87 tygodnia w stosunku do wartości początkowej, w grupie somapacitan/somapacitan (-6,71 cm²), w grupie somatropina/somatropina (-5,17 cm²), w grupie placebo/somapacitan (-9,34 cm²), w grupie somatropina/somapacitan (-5,97 cm²), a różnica między grupą somapacitan/somapacitan i somatropina/somatropina wyniosła 0,22 cm² (95%CI: -10; 10), p=0,97.

Przyrost masy mięśni szkieletowych

Na podstawie EPAR zaobserwowano przyrost masy mięśni szkieletowych po 87 tygodnia w stosunku do wartości początkowej, w grupie somapacitan/somapacitan (+538,45 g), w grupie somatropina/somatropina (+464,75 g), w grupie placebo/somapacitan (+447,96 g), w grupie somatropina/somapacitan (632,18 g), a różnica między grupą somapacitan/somapacitan i somatropina/somatropina wyniosła 97,02 g (95%CI: -362; 556), p= 0,68.

Beztłuszczowa masa ciała

Na podstawie EPAR odnotowano zwiększenie całkowitej beztłuszczowej masy ciała po 87 tygodnia w stosunku do wartości początkowej, w grupie somapacitan/somapacitan (+1 719,87 g), w grupie somatropina/somatropina (+1 464,51 g), w grupie placebo/somapacitan (+1 717,15 g), w grupie somatropina/somapacitan (+1 681,82 g), a różnica między grupą somapacitan/somapacitan i somatropina/somatropina wyniosła 433,32 g (95%CI: -404; 1 271), p=0,31.

Ocena jakości życia (SF-36, TRIM-AGHD i TSQM-9)

Na podstawie EPAR wyniki SF-36 wskazują na mniejszą poprawę dla schematu leczenia w grupie somapacitan/somapacitan w porównaniu z leczeniem w grupie somatropina/somatropina. Różnica w oszacowanych zmianach od wizyty początkowej do 87 tygodnia była istotna statystycznie dla ogólnego wyniku psychicznego (somapacitan/somapacitan 4,09, somatropina/somatropina 6,87, oszacowana różnica pomiędzy grupami -2,77 (95%CI: -5,4; -0,1), $p=0,04$), ale różnica nie była istotna statystycznie dla ogólnego wyniku fizycznego (somapacitan/somapacitan 2,79, somatropina/somatropina 3,81, oszacowana różnica w leczeniu wynosiła -1,02 (95%CI: -3,1; 1,0), $p=0,33$).

W przypadku kwestionariusza TRIM-AGHD zmiana łącznej punktacji od wartości wyjściowej do 87 tygodnia pomiędzy grupą somapacitan/somapacitan i somatropina/somatropina była istotna statystycznie na korzyść schematu leczenia w grupie somatropina/somatropina (somapacitan/somapacitan -8,01, somatropina/somatropina -15,32, różnica 7,32, (95%CI: 3,3; 11,3), $p = 0,0003$).

Na podstawie EPAR, w przypadku kwestionariusza TSQM-9 w domenie dotyczącej wygody wynik był wyższy dla schematu leczenia somapacitan/somapacitan 80% w porównaniu ze schematem leczenia somatropina/somatropina 72,6%, a różnica pomiędzy grupami była statystycznie istotna 7,09 (95% CI: 1,7 – 12,4), $p=0,01$. W domenie ogólnej satysfakcji w grupie somapacitan/somapacitan odnotowano wynik 68,1% w porównaniu do grupy somatropina/somatropina 71,7%, a różnice pomiędzy grupami (-4,19), (95%CI: -11,8; 3,4), $p= 0,28$. W 87 tygodniu w domenie skuteczności w grupie somapacitan/somapacitan odnotowano wynik 65,7% w porównaniu do grupy somatropina/somatropina 69,6%, a różnice pomiędzy grupami wyniosły (-4,62), (95%CI: -11,8; 2,6), $p= 0,21$.

1.6 Ocena ekonomiczna

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Na podstawie danych z bazy sprawozdawczej SWIAD (pochodzących z bazy NFZ przekazanej Agencji), średnia cena hurtowa brutto jaką ponosi płatnik NFZ za 1 mg somatropiny wyniosła [redacted] (dane za czerwiec 2021). Przy założeniu średniej dawki somatropiny wynoszącej 1,89 mg/tydzień na podstawie dokumentu EPAR, koszt roczny terapii somatropiną dla płatnika publicznego wynosi [redacted]

Należy podkreślić, że zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia z dnia 20 grudnia 2021 r. cena hurtowa brutto produktu Genotropin (somatropina) wyniosła 86,39 zł za 1 mg, natomiast cena hurtowa brutto produktu Omnitrope (somatropina) wyniosła 63,50 zł za 1 mg. Przy założeniu średniej dawki somatropiny wynoszącej 1,89 mg/tydzień na podstawie dokumentu EPAR, koszt roczny terapii somatropiną przy zastosowaniu produktu Genotropin wynosi około 8 490,41 zł, a produktu Omnitrope 6 240,78 zł.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Wyniki przedstawione w badaniu rejestracyjnym były raportowane w okresie obserwacji 87 tygodni (34-tygodniowy okres leczenia w głównej fazie badania, następnie 53-tygodniowe badanie rozszerzające). Według EMA leczenie niedoboru hormonu wzrostu w przypadku AGHD często wymaga leczenia przez wiele lat lub przez całe życie.

Ocenę jakości badania rejestracyjnego przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzia Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration. Ryzyko błędu systematycznego oceniono jako wysokie w dwóch z pięciu domen (ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji) oraz ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego). W pozostałych domenach ryzyko błędu oceniono jako niskie. W ocenie ogólnego ryzyka błędu systematycznego w związku z powyższym można uznać, że jest ono wysokie. Zidentyfikowane ograniczenia obejmowały: prowadzenie badania rozszerzającego metodą otwartej próby, badacze i ośrodki badawcze pozostawały zaślepienie w głównej fazie badania, lecz badanie było otwarte w grupie stosującej codziennie somatropinę w fazie głównej jak i w okresie przedłużonym. Oceniający wynik punktu końcowego mogli być świadomi interwencji otrzymanej przez uczestników badania.

Do innych zidentyfikowanych ograniczeń należy między innymi: włączani dorośli pacjenci z AGHD od 23 do 79 lat, krótki okres obserwacji, przypuszczalnie nierówny przydział pacjentów do grup mniej wrażliwych na leczenie hormonem wzrostu, odmienne kryteria włączenia i wykluczenia w Japonii (w związku z powyższym

pierwszorzędowy punkt końcowy został dla tego kraju przeanalizowany odrębnie), mała liczebność populacji, brak długoterminowych wyników bezpieczeństwa.

Do badania rejestracyjnego w fazie głównej włączonych było 301 nieleczonych wcześniej pacjentów dorosłych z AGHD. W sumie 272 pacjentów z AGHD, którzy ukończyli 34-tygodniową fazę główną badania, wzięło również udział w 53-tygodniowym otwartym badaniu rozszerzającym. Okres leczenia w ramach badania jest ograniczony. Należy mieć na uwadze, że pacjenci z AGHD wymagają stosowania hormonu wzrostu przez całe życie. W związku z powyższym istnieje niepewność wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania leku Sogroya dłużej niż 87 tygodnie (maksymalny łączny czas trwania badania klinicznego).

W badaniu włączano pacjentów z AGHD w wieku od 23 do 79 lat, zatem nie oceniano efektów klinicznych u pacjentów w wieku poniżej 23 lat oraz powyżej 80 lat. W związku z powyższym istnieje niepewność wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania leku Sogroya u osób dorosłych w wieku poniżej 23 r.ż. i starszych pacjentów powyżej 80 r.ż.

Ze względu na małą liczebność grup: somapacitan/somapacitan (n=120), somatropina/somatropina (n=52), placebo/somapacitan: (n=61), somatropina/somapacitan (n=51), wyniki należy interpretować z ostrożnością.

Na podstawie EPAR podkreślono, że Wnioskodawca wskazał, że schemat dawkowania somapacitanu w badaniu nie był odpowiedni. Docelowy zakres IGF-I SDS wynoszący od -0,5 do +1,75 nie został osiągnięty u 22% badanych pacjentów w głównej fazie leczenia.

Zgodnie z EAPR na podstawie ograniczonych dostępnych danych, krótkoterminowy profil bezpieczeństwa dla somapacitanu jest porównywalny z profilem bezpieczeństwa dla somatropiny, jednakże istnieją ograniczone informacje na temat długoterminowego bezpieczeństwa stosowania somapacitanu.

Do badania rejestracyjnego włączano pacjentów z 92 ośrodków z 16 krajów. Na podstawie www.clinicaltrials.gov w badaniu uczestniczyło 5 ośrodków z Polski. Na podstawie EPAR 2021 pacjenci z Polski stanowili 3,7% analizowanej populacji w badaniu, odsetek pacjentów pochodzących z USA wynosił 26,3%, a z Japonii 15,3%. Wśród całej populacji 67% stanowili pacjenci rasy białej, 28,7% pacjenci rasy azjatyckiej, 2,3% pacjenci rasy czarnej/afroamerykańskiej. U 69,7% pacjentów niedobór hormonu wzrostu wystąpił w wieku dorosłym. Do badania rejestracyjnego włączani byli pacjenci z 16 krajów, jednakże kryteria kwalifikacji były inne dla pacjentów z Japonii. Zgodnie z EPAR 2021 Wnioskodawca przeanalizował pierwszorzędowy punkt końcowy oddzielnie dla Japonii i reszty krajów.

Uwzględniając powyższe ograniczenia wnioskowanie na podstawie zebranych danych i oszacowań może być obarczone niepewnością.

W procesie wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych badań zawierających inne dane o skuteczności lub bezpieczeństwie, które mogłyby wpływać na wnioskowanie.

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

24/2022 Tecartus

1.1 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest produkt leczniczy Tecartus (autologiczne transdukowane anty-CD19 komórki CD3-dodatnie / brexucabtagene autoleucel), we wskazaniu "Leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. Bruton's tyrosine kinase, BTK)".

Tecartus to produkt leczniczy terapii genowej zawierający autologiczne limfocyty T zmodyfikowane genetycznie ex vivo przy użyciu wektora retrowirusowego kodującego chimerowy receptor antygenowy (ang. chimeric antigen receptor, CAR) anty-CD19 zawierający mysiego jednołańcuchowy zmienny fragment (ang. single chain variable fragment, scFv) anty-CD19 powiązany z domeną kostymulującą CD28 i domeną sygnalizacyjną CD3-zeta.

Pojedyncze opakowanie stanowi worek do jednorazowej infuzji przeznaczony dla określonego pacjenta zawierający około 68 ml dyspersji limfocytów CAR-T anty-CD19, co umożliwia otrzymanie docelowej dawki wynoszącej 2×10^6 żywoznacznych limfocytów CAR-T anty-CD19 na kilogram masy ciała (zakres od 1×10^6 do 2×10^6 komórek/kg mc.) z maksymalną liczbą żywoznacznych limfocytów CAR-T anty-CD19 wynoszącą 2×10^8 .

Leak podawany jest jednorazowo.

Zaleca się infuzję produktu Tecartus w ciągu 3 do 14 dni od zakończenia chemioterapii limfodeplecyjnej.

Leczenie wstępne (chemioterapia limfodeplecyjna)

W 5., 4. i 3. dniu przed infuzją produktu Tecartus należy zastosować chemioterapię limfodeplecyjną, składającą się z podawanych dożylnie cyklofosfamidu w dawce 500 mg/m² i fludarabiny w dawce 30 mg/m².

Premedykacja

- Zaleca się podanie paracetamolu w dawce 500–1000 mg doustnie i difenhydraminy w dawce 12,5–25 mg dożylnie lub doustnie (lub równoważnej) na około 1 godzinę przed infuzją, aby zminimalizować ryzyko ostrych reakcji związanych z infuzją.
- Nie zaleca się podawania ogólnoustrojowych kortykosteroidów w ramach profilaktyki.

Monitorowanie po infuzji

Pacjentów należy monitorować codziennie przez pierwsze 10 dni po infuzji w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów potencjalnego zespołu uwalniania cytokin (CRS), zdarzeń neurologicznych i innych toksyczności. Lekarze powinni rozważyć hospitalizację pacjenta przez pierwsze 10 dni po infuzji lub w momencie wystąpienia pierwszych objawów przedmiotowych/podmiotowych CRS i (lub) zdarzeń neurologicznych.

Po pierwszych 10 dniach po infuzji o monitorowaniu pacjenta zdecyduje lekarz.

Pacjentów należy poinformować o konieczności pozostania w pobliżu kwalifikowanego ośrodka leczniczego (w odległości 2 godzin podróży) przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji.

Produkt leczniczy Tecartus został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Lek posiada dodatkowo oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update report, PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Data dopuszczenia do obrotu EMA: 2020-12-14.

Podmiot odpowiedzialny: Kite Pharma EU B.V.; Tufsteen 1, 2132 NT Hoofddorp, Holandia.

Status leku sierocego: Tak.

Przeciwwskazaniami do stosowania leku Tecartus jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: Cryosor CS10, chlorek sodu, albumina ludzka. Należy także uwzględnić przeciwwskazania dotyczące chemioterapii limfodeplecyjnej.

Diagnostyka przy kwalifikacji:

- 1) potwierdzony MCL za pomocą badania cytogenetycznego FISH (fluorescencyjna hybrydyzacja in situ);
- 2) morfologia krwi obwodowej z rozmazem;
- 3) ocena funkcji wątroby (AlAT, AspAT, stężenie bilirubiny w surowicy);
- 4) ocena funkcji nerek (stężenie kreatyniny w surowicy i klirens kreatyniny);
- 5) ocena funkcji serca (ECHO oraz EKG);
- 6) ocena funkcji płuc (spirometria, saturacja krwi tlenem mierzona pulsoksymetrem);
- 7) badanie serologiczne (przed pobraniem komórek do wytworzenia produktu Tecartus należy wykonać badania przesiewowe na obecność HBV, HCV i HIV);
- 8) wykluczenie zajęcia OUN na podstawie badania ogólnego i mikroskopowego płynu mózgowo-rdzeniowego lub badań obrazowych OUN (CT lub NMR);
- 9) test ciążyowy (u kobiet z możliwością zajścia w ciążę);

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Chłoniak z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL) to nowotwór złośliwy, należący do grupy chłoniaków niezziarniczych (ang. non-Hodgkin lymphomas, NHL). Wywodzi się z dojrzałych, obwodowych limfocytów B i nacieka strefę płaszczka wokół ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. Pierwotnym zaburzeniem

cytogenetycznym jest w zdecydowanej większości przypadków translokacja t(11;14) izwiązana z nią nadekspresja cykliny D1. Są one przyczyną głębokich zaburzeń cyklu komórkowego, które stosunkowo szybko doprowadzają do powstania wtórnych zaburzeń cytogenetycznych warunkujących oporność na immunochemioterapię. MCL wykazuje cechy zarówno chłoniaków o przebiegu agresywnym (szybki wzrost), jak i przewlekłym (nieuleczalność). Choroba ma charakter uporczywie nawrotowy, a wraz z jej postępowaniem okresy remisji stają się coraz krótsze.

Rokowanie zależy w znacznej mierze od oceny stanu sprawności pacjenta (np. według WHO/ECOG), a w mniejszym stopniu od oceny stopnia zaawansowania choroby (według Ann Arbor), ponieważ w momencie rozpoznania u większości chorych stwierdza się stopień III lub IV. W badaniu Hoster 2008 zaobserwowano, że szczególną wartość dla określenia rokowania mają 4 czynniki: wiek, stopień sprawności, aktywność LDH i liczba leukocytów w μl . Przeżycie całkowite chorych na MCL charakteryzuje się dużą zmiennością i jest zależne głównie od kategorii ryzyka według MIPI (ang. Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index) oraz typu nowotworu. Według informacji podanych w publikacji Wang 2020, pacjenci z progresją choroby po leczeniu inhibitorem BTK, mają bardzo złe rokowanie, z obiektywną odpowiedzią występującą u od 25% do 42% pacjentów i medianą przeżycia całkowitego od 6 do 10 miesięcy w przypadku terapii ratunkowych.

Analizowane wskazanie obejmuje pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka, po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego, w tym leczeniu inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (np.: ibrutynib). Jedynie amerykańskie wytyczne odnoszą się bezpośrednio do analizowanej populacji zalecając przedmiotowy produkt leczniczy, nie wskazując przy tym żadnej alternatywnej technologii. Jednakże jako alternatywę dla terapii ocenianej, na podstawie zebranych informacji z wytycznych klinicznych, przyjęto: lenalidomid \pm rytuksymab, temsyrolimus \pm chemioterapia/rytuksymab, bortezomib \pm chemioterapia oraz chemioterapię ratunkową, które są dobrane indywidualnie dla każdego pacjenta.

Agencja kilkakrotnie poddawała ocenie różne technologie do zastosowania w chłoniaku z komórek płaszczka. Populacją zbliżoną do przedmiotowej, był pacjent z MCL, po 4 liniach leczenia, w tym po zastosowaniu w ramach III linii leczenia ibrutynibu, dla którego wnioskowano o finansowanie ze środków publicznych lenalidomidu w ramach ratunkowego dostępu do technologii medycznych (RDTL) (opinie pozytywne zarówno Rady Przejrzystości, jak i Prezesa Agencji). Opiniując zasadność refundacji leku Imbruvica (ibrutynib) i Revlimid (lenalidomid), Prezes Agencji nie rekomendował ich finansowania w ramach programów lekowych. Natomiast Rada Przejrzystości uznała finansowanie ibrutynibu za niezasadne w 2016 r. oraz zasadne w 2018 r. (zmiana stanowiska w oparciu o zaktualizowane dowody), natomiast finansowanie lenalidomidu za zasadne (2019 r.). Ponadto należy wskazać, że zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji wypowiedzieli się w 2019 r. za finansowaniem w ramach RDTL ibrutynibu w leczeniu opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka.

Analizowane wskazanie dotyczy pacjentów po co najmniej 2 liniach leczenia, w tym z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej Brutona należy więc mieć na uwadze, że większość wcześniejszych ocen dotyczyło populacji szerszej niż oceniana lub populacji na innym etapie choroby. Jedynie ostatnie zlecenie dla zastosowania w ramach RDTL leku Revlimid (lenalidomid), dotyczyło pacjenta po m.in. terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona czyli ibrutynibem.

Produkt leczniczy Tecartus w tym samym wskazaniu pojawił się na wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej z dnia 26 sierpnia 2021 r.

Zgodnie z obwieszczeniem MZ, w analizowanym wskazaniu w ramach katalogu chemioterapii, refundowany jest szereg leków w tym m.in.: rytuksymab, bendamustyna, cisplatyna. Można również uznać, iż pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszczka, po nieskuteczności terapii z zastosowaniem inhibitora BTK mają obecnie dostęp w ramach RDTL do terapii lenalidomidem. Dodatkowo w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu „nowotwory złośliwe” oraz w ramach leczenia szpitalnego dostępne są preparaty w zastosowaniu jako BSC (ang. best supportive care, najlepsze leczenie podtrzymujące) oraz w ramach leczenia szpitalnego dostępne jest leczenie konsolidujące allo-HSCT (wskazywane jako opcja wyłącznie dla młodszych pacjentów).

Bortezomib nie jest refundowany dla pacjentów z oporną lub nawrotową postacią MCL, gdyż jest refundowany wyłącznie dla pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL. Temsyrolimus oraz wenetoklaks również wskazywane w wytycznych jako opcje leczenia dla pacjentów z opornym/nawrotowym MCL są refundowane w Polsce, ale nie w analizowanym wskazaniu.

Analizując dostępne opcje terapeutyczne z intencją wyleczenia należy wskazać, że obecnie jest możliwe uzyskanie finansowania lenalidomidu z ibrutynibem w ramach procedury RDTL oraz przejście kwalifikacji do procedury przeszczepienia komórek macierzystych szpiku. Pozostałe technologie wskazywane przez wytyczne nie są możliwe do zrealizowania w ramach NFZ.

1.3 Ocena populacji docelowej

Wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne z EPAR oraz najlepsze dostępne źródła dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych problemów zdrowotnych. Uwzględniono ponadto opinię eksperta pochodzącą z raportu (analizy weryfikacyjnej) opracowywanego przez AOTMiT. Na podstawie zebranych danych trudno jest oszacować liczbę pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka w Polsce, którzy spełnialiby kryteria kwalifikacji do zastosowania produktu Tecartus.

Wielkość populacji docelowej oszacowano na 232 osoby (wariant maksymalny: 300, wariant minimalny: 140).

Należy pamiętać, że ze względu na specyfikę produktu Tecartus (terapia genowa CAR-T) produkt ten może być podawany chorym wyłącznie w certyfikowanych ośrodkach przez odpowiednio przeszkolony personel. Decyzją ministra zdrowia od 1 września 2021 r. terapia CAR-T jest refundowana we wskazaniu nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B u dzieci i dorosłych do 25. roku życia (lek Kymriah). Z odnalezionych informacji wynika, że obecnie 4 ośrodki w Polsce przeszły certyfikację do stosowania terapii CAR-T. Z uwagi na powyższe, liczebność populacji docelowej będzie limitowana dostępnością ośrodków w Polsce przygotowanych do podawania leku Tecartus. Dodatkowo, wnioskowane wskazanie dotyczy pacjentów po niepowodzeniu terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona, czego nie uwzględniono przy oszacowaniach populacyjnych.

Ze względu na przedstawione ograniczenia, należy brać pod uwagę węższą populację kwalifikującą się do leczenia ocenianą technologią niż podano w powyższych oszacowaniach.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Badanie rejestracyjne produktu leczniczego Tecartus (ZUMA-2) jest jednoramiennym, niekontrolowanym, wieloośrodkowym badaniem fazy II prowadzonym metodą otwartej próby oceniającym bezpieczeństwo i skuteczność KTE-X19 w dwóch kohortach zależnych od dawki w populacji pacjentów z opornym/nawrotowym chłoniakiem z komórek płaszczka. Przeprowadzenie badania bez grupy kontrolnej zostało uznane za dopuszczalne wg wcześniejszej opinii naukowej. W fazie początkowej (screening) główna kohorta (kohorta 1) obejmowała 80 pacjentów przypisanych do leczenia KTE-X19 w docelowej dawce 2×10^6 komórek CAR T anty-CD19 / kg. Dodatkowych dziesięciu pacjentów włączonych do kohorty 1 otrzymało Yescarta (axicabtagene ciloleucel). Siedemnaście osób zostało włączonych do kohorty 2 i otrzymało $0,5 \times 10^6$ komórek CAR T anty-CD19 / kg.

Jakość badania rejestracyjnego ZUMA-2 oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 7/8 pkt, jednakże zidentyfikowano wiele niepewności, które mogą wpływać na pewność oszacowań przedstawionych w badaniu.

Zidentyfikowano między innymi ograniczenie związane z reprezentatywnością populacji badanej, z uwagi na fakt, że autorzy badania zdefiniowali pierwszych 60 pacjentów leczonych KTE-X19 (zestaw analizy inferencyjnej) jako pierwotną populację, która będzie stanowić podstawę do testowania hipotez statystycznych dotyczących skuteczności, co wg. Komisji ds. Produktów Leczniczych jest sprzeczne z zasadą ITT i sprawia, że populacja pierwotnej analizy nie jest wyraźnie reprezentatywna dla populacji zewnętrznej. W związku z tym ocena EMA skupiła się na danych dla pełnej populacji FAS (ang. full analysis set), uwzględniającej wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani leukaferizie. Ponadto EMA wskazuje, że populacja jest wysoce dobrana pod względem stanu sprawności wg ECOG.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek obiektywnych odpowiedzi w ocenie niezależnej komisji wg klasyfikacji Lugano z 2014 r., który został zaakceptowany w kontekście niekontrolowanego badania. Dodatkowo, drugorzędowe punkty końcowe obejmują punkty końcowe typowe dla badań onkologicznych, takie jak przeżycie całkowite, jakość życia, przeżycie wolne od progresji choroby, czas trwania odpowiedzi, wystąpienie zdarzeń niepożądanych a także parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne.

CHMP wyraziło obawy w stosunku do sposobu definiowania historycznego wskaźnika kontroli ORR i jego reprezentatywność dla badanej populacji, na podstawie którego stawiana była hipoteza badania. W szczególności pozostało niejasne, w jaki sposób heterogeniczność między badaniami w metaanalizie, na podstawie której wskaźnik został określony, wpłynęła na oszacowanie połączonego ORR. Ponadto podano ograniczone szczegóły dotyczące protokołu wyszukiwania publikacji wyłączonych z metaanalizy. Biorąc pod uwagę powyższe wątpliwości, CHMP wskazała, że badana populacja może obejmować większy odsetek pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do allo-SCT w standardowym ośrodku opieki, dla którego wyniki kohorty historycznej mogą nie być reprezentatywne.

EMA wskazuje, że dostępne dane są niekompletne ze względu na niepewności, które nie zostały uwzględnione w udostępnionych danych, wynikające z krótkiego czasu trwania obserwacji i ograniczonej wielkości próby.

Dlatego też podmiot odpowiedzialny z uwagi na warunkowe dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Tecartus zobowiązany jest do przedłużenia dalszych szczegółowych danych odnoszących się m.in. do długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa produktu. Jednocześnie wzięto pod uwagę, że korzyści wynikające z natychmiastowej dostępności produktu leczniczego terapii zaawansowanej (ang Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP) przeważają nad ryzykiem związanym z powyższymi niepewnościami. Z tego powodu EMA udzieliła pozwolenia na rejestrację produktu Tecartus w trybie warunkowym.

1.5 Ocena siły interwencji

Skuteczność produktu leczniczego Tecartus oceniano u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie MCL, którzy uprzednio otrzymywali chemioterapię zawierającą antracyklinę lub bendamustynę, przeciwciała anti-CD20 oraz inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (BTKi) (ibrutynib lub akalabrutynib). Pacjenci kwalifikujący się do udziału mieli także progresję choroby po ostatnim leczeniu lub chorobę oporną na ostatnie leczenie.

Do badania włączono łącznie 74 pacjentów, którzy następnie przeszli leukaferazę. KTE-X19 wyprodukowano dla 71 (96%) pacjentów, a 68 (92%) otrzymało infuzję produktu Tecartus w docelowej dawce 2×10^6 komórek CAR T anty-CD19 / kg. Populacja ITT zdefiniowana była jako wszyscy pacjenci, których poddano leukaferazie.

W trakcie badania oceniano przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, jakość życia, czas trwania odpowiedzi oraz najlepszą obiektywną odpowiedź wg klasyfikacji Lugano, zdefiniowany jako pierwszorzędowy punkt końcowy badania.

W analizie pełnego zbioru, przeżycie całkowite (OS) zdefiniowano jako czas od daty przystąpienia do badania (tj. daty wykonania leukaferazy) do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Mediana czasu przeżycia nie została osiągnięta (rama czasowa: 36 miesięcy obserwacji).

Ocenę jakości życia przeprowadzono na podstawie kwestionariusza EQ-5D oraz wizualnej skali analogowej VAS. Badanie kwestionariuszem EQ-5D wykazało, że we wszystkich 5-ciu domenach w ocenie pacjentów kryteria w skali EQ-5D mają niższą wartość w 4 tygodniu obserwacji niż w trakcie kwalifikacji do badania i wracają do zbliżonych wartości wyjściowych w 6 miesiącu. W wizualnej skali analogowej (VAS) EQ-5D mediana wyniku wyjściowego wyniosła 85,0 (zakres: 75 do 95) po 4 tygodniach 78,0 (zakres: 60 do 89), z medianą 83,0 (zakres: 70 do 92) w 3 miesiącu i 90,0 (zakres: 80 do 95) w 6 miesiącu.

Analiza danych z badania ZUMA-2 dla daty odcięcia 31.12.2019 (po 36 miesiącach obserwacji) wykazała, że mediana PFS przy użyciu oceny centralnej wg klasyfikacji Lugano dla populacji ITT wyniosła 16,2 miesiąca (95%CI: 9,9; NE), obiektywna odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej komisji wg klasyfikacji Lugano z 2014 r. wyniosła 84%, a mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta. W momencie odcięcia danych najdłużej trwająca odpowiedź na leczenie wynosiła 35 miesięcy.

W rekomendacji NICE 2021 przedstawiono informację, że Komitet oceniający odnotował widoczną fazę plateau na krzywych Kaplana-Meiera (KM) dla przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji. Jednak Evidence Review Group (ERG) zaznaczyła, że począwszy od 12 miesiąca, na wykresy KM wpływ miała cenzura danych (tj. osoby, u których przeżycie jest nieznane poza punktem, w którym zostały ocenzone). W związku z tym, szacunki dotyczące przeżycia powyżej 12 miesięcy były wysoce niepewne. Komisja stwierdziła, że leczenie autologicznymi komórkami CD3 + transdukowanymi anty-CD19 jest klinicznie skuteczne, ale korzyści nie można określić ilościowo ze względu na niedojrzałe dane dotyczące przeżycia oraz brak danych z badań porównawczych ze standardową opieką.

Leczenie KTE-X19 w badaniu ZUMA-2 wiązało się z dużą częstością występowania zdarzeń niepożądanych/działania niepożądanych (AE/ADR), a znaczna część AE/ADR miała nasilenie ≥ 3 stopnia i/lub była zaliczana do ciężkich AE/ADR:

- u wszystkich 82 pacjentów leczonych w badaniu ZUMA-2 KTE-X19 wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane,
- łącznie u 98% pacjentów z obu badanych kohort zaobserwowano zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w trakcie lub po infuzji KTE-X19 (TEAE). Wśród najczęstszych TEAE dowolnego stopnia zgłoszonych u $>20\%$ pacjentów były: gorączka (93%), niedociśnienie (56%), dreszcze (39%), drżenie (38%), niedotlenienie (37%), niedokrwistość (34%), zmniejszenie liczby leukocytów (33%), zmniejszenie liczby neutrofilii (30%), tachykardia (30%), zmęczenie (29%), ból głowy (27%), zmniejszenie liczby płytek krwi (27%), encefalopatia (26%), hipoalbuminemia (26%), stan splątania (24%), hiponatremia (24%), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (23%), hipofosfatemia (22%), nudności (22%), duszności (21%),

- zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w trakcie lub po infuzji KTE-X19 (TEAE) stopnia ≥ 3 zgłaszało 79% pacjentów w kohorcie 1 i 71% pacjentów w kohorcie 2, a TEAE stopnia 5. wystąpiło u 1 pacjenta w kohorcie 1,
- ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 48 osób (71%) w kohorcie 1 i u 8 osób (57%) w kohorcie 2,
- trzech pacjentów (4%) zmarło z powodu AE, w tym: jeden przypadek uznano za związany z chemioterapią kondycjonującą, ale niezwiązany z KTE-X19, kolejny przypadek uznano za związany z chemioterapią kondycjonującą i KTE-X19 – kohorta 1; trzeci pacjent zmarł na skutek wcześniejszego stanu chorobowego, który nie został uznany za związany z badanym leczeniem – kohorta 2,
- żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Istotne zidentyfikowane zdarzenia niepożądane to: CRS, neurotoksyczność, cytopenie, infekcje, hipogammaglobulinemia. Łącznie w obu kohortach u zdecydowanej większości pacjentów występowały CRS (91% pacjentów) i zdarzenia neurologiczne (68% pacjentów). U znacznej części pacjentów raportowano również trombocytopenię (70%), neutropenię (85%) lub niedokrwistość (66%). Około połowa pacjentów cierpiała na epizod infekcyjny, a około 16% pacjentów miało hipogammaglobulinemię.

Istnieją pewne potencjalne zagrożenia związane ze stosowaniem tego produktu: wtórne nowotwory złośliwe, immunogenność, RCR (zakażenia wirusowe, ang. replication competent virus), zespół lizy guza i wystąpienie choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. Graft versus Host Disease). Ocena ryzyka wystąpienia tych zdarzeń będzie stanowiła część działań z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania terapii lekiem Tecartus opisanych w RMP (Risk Management Plan). W Kohorcie 1 wystąpił jeden przypadek zespołu rozpadu guza, który ustąpił po leczeniu rasburykaza.

1.6 Ocena ekonomiczna

Przeprowadzone analizy wskazują, że oszacowany koszt leku Tecartus dla jednego pacjenta wynosi ok. [redacted]. Zgodnie z ChPL, przed rozpoczęciem leczenia produktem Tecartus, niezbędnym etapem jest przeprowadzenie przez 3 dni chemioterapii limfodeplecyjnej złożonej z cyklofosfamidu i fludarabiny w podaniu dożylnym. Oszacowany koszt powyższego schematu chemioterapii wynosi 921 PLN. Należy podkreślić, że ze względu na brak refundacji cyklofosfamidu w ocenianym wskazaniu oraz braku refundacji fludarabiny w postaci dożylnej w Polsce, przedstawione oszacowania mogą być ograniczone błędem i stanowią wartości orientacyjne.

ŁĄCZNE KOSZTY TERAPII JEDNORAZOWEJ NA JEDNEGO PACJENTA: [redacted]

Przy uwzględnieniu oszacowanej średniej wielkości populacji, tj. 232 pacjentów (min 140, max 300), roczne koszty refundacji wahają się [redacted].

W związku z ograniczeniami, wynikającymi z przedstawionych w analizie danych (w szczególności w zakresie przeżycia, osiągnięcia trwałej remisji, profilu oraz czasu wystąpienia możliwych zdarzeń niepożądanych), odstąpiono od przeprowadzania analizy kosztu-użyteczności/ kosztowej efektywności wraz ze wskaźnikami inkrementalnymi (odpowiednio ICUR/ ICER) w ramach niniejszej oceny.

W ramach wyszukiwania odnaleziono 3 analizy ekonomiczne agencji HTA (NICE, SMC, CADTH) oraz jedną publikację (Simons 2021) z USA. W oszacowaniach ICER (rozumiany jako wysokość kosztu leczenia względem ilości życia skorygowanej o jakość [ICUR]) wynosił w NICE 46 898 GBP/QALY, w SMC 49 711 GBP/QALY, w CADTH 89 557 \$ kanadyjskich/QALY, a w publikacji z USA 31 985\$/QALY. Wszystkie dokumenty przeprowadziły porównanie produktu leczniczego Tecartus vs standardową terapią. Wymienione wyżej analizy bazowały na heterogenicznych założeniach, co skutkuje istotnymi rozbieżnościami w zakresie oszacowanego inkrementalnego kosztu za 1 QALY.

Powyższe oszacowania należy zatem traktować jako orientacyjne i lokować w określonym kontekście systemu opieki zdrowotnej.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Przedstawione w analizie dane charakteryzują się wysoką niepewnością. Szczególnie wrażliwym punktem są oszacowania dotyczące skuteczności terapeutycznej w dłuższym horyzoncie obserwacji (tj. powyżej 12 miesięcy od podania terapii) co w istotny sposób warunkuje oszacowania dotyczące efektywności kosztowej stosowanej technologii. Oszacowania przedstawione w analizach HTA innych autorów w sposób istotny różnią się założeniami oraz przedstawionymi wynikami. W ocenie NICE (2021) sugeruje się, iż śmiertelność u pacjentów, którzy zastosowali leczenie, będzie wyższa niż w populacji generalnej nawet w przypadku pełnego wyleczenia. Nieznane jest również to, czy osoby po leczeniu (w tym wyleczeniu) wykazują podobną użyteczność stanów zdrowia co osoby w pełni zdrowe. Warunkuje to dodatkową niepewność związaną z QALYG.

25/2022 Trodelvy

1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Trodelvy, którego substancją czynną jest sacytuzumab gowitekan stosuje się w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (ang. metastatic triple-negative breast cancer, mTNBC), którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie.

Trodelvy uzyskał grupę ATC: L01FX17, czyli należy do leków z grupy farmakoterapeutycznej: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – Cytostatyki - Inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał z lekami. Nie zalicza się do leków sierocych, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie UE otrzymał w dniu 22.11.2021 r.

Sacytuzumab gowitekan podawany jest w infuzji dożylniej: w 21-dniowych cyklach leczenia raz w tygodniu w dniu 1. oraz dniu 8.

Terapia sacytuzumabem gowitekanem jest prowadzona do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedającej się zaakceptować toksyczności.

Przeciwwskazaniem do stosowania sacytuzumabu gowitekanu jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Sacytuzumabu gowitekanu nie należy stosować w okresie ciąży, a także w przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej, biegunki stopnia 3.–4., nudności stopnia 3. lub wymiotów stopnia 3.-4, umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności wątroby lub gdy bezwzględna liczba neutrofilii wynosi poniżej 1500/mm³ w dniu 1. któregośkolwiek cyklu lub jeśli liczba neutrofilii wynosi poniżej 1000/mm³ w dniu 8. któregośkolwiek cyklu.

Badania wymagane przy kwalifikacji obejmują potwierdzenie obecności potrójnie ujemnego raka piersi (mTNBC) oraz potwierdzenie lub wykluczenie ciąży u kobiet w wieku rozrodczym.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rak potrójnie ujemny (ang. triple-negative breast cancer, TNBC) jest podtypem raka piersi charakteryzującym się brakiem receptorów steroidowych (ER - estrogenowego i PgR – progesteronowego) oraz brakiem nadekspresji HER-2. TNBC w około 80% pokrywa się z typem podstawnym (bazalnym) wg klasyfikacji molekularnej. TNBC stanowi około 15–20% wszystkich przypadków raka piersi. W grupie kobiet, u których stwierdza się mutacje germinalne w genie BRCA1 potrójnie negatywny rak piersi jest diagnozowany w 80-90% przypadków.

TNBC częściej jest stwierdzany u młodych kobiet, poniżej 50. r.ż. Do czynników ryzyka zalicza się wczesny wiek pierwszej miesiączki, otyłość w wieku menopauzalnym, rodzinne występowanie raka piersi.

Choroba charakteryzuje się niekorzystnym przebiegiem klinicznym i złym rokowaniem – przebieg jest agresywny, wzrost guza szybki, wczesnie pojawiają się przerzuty odległe (głównie do mózgu i płuc), a choroba nawraca w ciągu 1 - 3 lat od diagnozy. Poziom remisji jest niski, a w przypadku przerzutów stwierdza się dużą oporność na chemioterapię oraz krótki czas przeżycia. Mediana całkowitego przeżycia wynosi 13,3 miesiąca.

Szacowana utrata lat życia w pełnym zdrowiu (YLLs) w związku z rakiem piersi wynosi 432,1 (344,2-543,8) na 100 tys., a lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALYs) w związku z rakiem piersi: 465,1 (375,6-578,5) na 100 tys.

Wytyczne NCCN na 2022 rok rekomendują stosowanie sacytuzumabu gowitekanu w terapii potrójnie ujemnego przerzutowego TNBC, u pacjentów którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze linie leczenia lub co najmniej 1 linię w przypadku choroby przerzutowej. Równocześnie wskazują inne preferowane oraz dodatkowe schematy leczenia, których stosowanie w ramach kolejnych linii powinno być każdorazowo ocenione z uwzględnieniem dotychczasowej terapii oraz ryzyka i korzyści nowej linii leczenia.

Zgodnie z Obwieszczeniem sacytuzumab gowitekan nie jest refundowany w Polsce. Spośród preferowanych i dodatkowych schematów leczenia, w wykazie leków refundowanych znajdują się w ramach chemioterapii: kapecytabina, gemcytabina, winorelbina, paklitaksel, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, chlorowodorek doksorubicyny, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, chlorowodorek epirubicyny, metotreksat, fluorouracyl, a w ramach refundacji aptecznej: cyklofosfamid i metotreksat.

Produkt leczniczy Trodelvy oraz substancja czynna sacytuzumab gowitekanu nie były dotychczas przedmiotem oceny Agencji. W 2020 roku Agencja rozpatrywała w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) we wskazaniu potrójnie ujemny rak piersi trzy leki: Lynparza (olaparyb), Abraxane (nabpaklitaksel) w terapii skojarzonej z atezolizumabem oraz Tecentriq (atezolizumab) w terapii skojarzonej z nabpaklitakselem.

Pierwszy z wymienionych leków uzyskał pozytywną opinię zasadności jego finansowania, pozostałe dwa otrzymały negatywne opinie.

1.3 Ocena populacji docelowej

Średnią liczebność populacji oszacowano na podstawie danych KRN oraz literaturowych i wynosi średnio ok. 3 300 osób rocznie (dolna granica ok. 2 800, górna granica ok. 3 750). W wyliczeniach nie uwzględniono stopnia zaawansowania i wcześniejszych etapów leczenia, co może wiązać się z przeszacowaniem populacji.

Na potrzeby oszacowania liczby pacjentów wymagających terapii w pierwszym roku i kolejnych latach przyjęto wartość oczekiwaną czasu do progresji w horyzoncie dożywotnym dla sacytuzumabu gowitekanu (6,35 miesiąca), wyznaczonej jako pole powierzchni pod krzywą Kaplana-Meiere dla PFS, reprezentującą ramię interwencji, zgodnie z wynikami głównego badania klinicznego.

Z uwagi na przyjęty okres leczenia, nie obserwuje się zjawiska kumulacji pacjentów. Liczba osób leczonych rocznie (osobolata) w pierwszym roku wyniesie ok. 830 (zakres ok. 700 – 900), w kolejnych latach ok. 1 650 (zakres ok. 1 400 – 1 900).

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Zidentyfikowano 2 badania badania rejestracyjne dla produktu leczniczego Trodelvy. Były to: główne badanie RCT IMMU-132-05 oraz badanie wspomagające, jednoramienne MMU-132-01.

Skuteczność leczenia w badaniu RCT oceniano na podstawie przeżycia wolnego od progresji (PFS), przeżycia całkowitego (OS), odsetka pacjentów z odpowiedzią obiektywną na leczenie (ORR) oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR).

Ograniczeniami badania rejestracyjnego IMMU-132-05 jest prowadzenie badania metodą otwartej próby oraz zastosowanie różnych substancji czynnych w ramach ramienia kontrolnego.

1.5 Ocena siły interwencji

Wyniki dotyczące skuteczności w populacji ogólnej – zarówno pacjenci z przerzutami, jaki i bez przerzutów do mózgu na początku badania – były zgodne z wynikami w populacji bez przerzutów do mózgu na początku badania, a różnice między grupami wykazują istotność statystyczną. Wyniki uzyskane dla przeżycia całkowitego wykazały, że mediana OS w przypadku leczenia sacytuzumabem gowitekanu (SG) wynosi ok. 12 miesięcy, a w przypadku leczenia chemioterapią – prawie 7. Mediana czasu do progresji choroby wyniosła ok. 5 miesięcy u pacjentów leczonych SG i niecałe 2 miesiące w sytuacji chemioterapii. Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wyniósł niecałe 35% (odsetek odpowiedzi całkowitych (CR) stanowił ok. 4%) w terapii SG z medianą DOR wynoszącą 6,3 miesiąca. W przypadku chemioterapii ORR wyniósł ok. 4% (CR ok. 1%), a mediana DOR – 3,6 miesiąca. Różnice uzyskane między grupami w subpopulacji z przerzutami do mózgu na początku badania nie wykazały istotności statystycznej.

U prawie wszystkich pacjentów (97,7%) leczonych SG wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAEs), natomiast poważne zdarzenia niepożądane (SAEs) obserwowano u 26,7% z tych pacjentów.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem sacytuzumabu gowitekanu były zaburzenia żołądka i jelit, takie jak biegunka i nudności; zaburzenia krwi i układu chłonnego, takie jak neutropenia; zaburzenia ogólne takie jak zmęczenie. Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi była gorączka neutropeniczna oraz biegunka.

Zgon wystąpił u 75% pacjentów w grupie leczonej SC, a główną jego przyczyną była progresja choroby.

Ze względu na zidentyfikowane ograniczenia w badaniu tj. krótki okres obserwacji, niedojrzałość danych, brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa, ostateczne wnioski na temat rzeczywistych korzyści i ryzyka nie mogą zostać wyciągnięte.

1.6 Ocena ekonomiczna

Przeprowadzone analizy wskazują, że oszacowany roczny koszt terapii sacytuzumabem gowitekanem dla jednego pacjenta wyniósłby ponad ██████████ PLN, natomiast koszt leczenia w wyznaczonym czasie oczekiwanym PFS (6,35 miesiąca) wyniósłby ok. ██████████ PLN.

Niezaspokojoną potrzebę zdrowotną oszacowano jako utracone lata życia spowodowane chorobą, które wyniosły 29,06 lat przy stosowaniu komparatora. Przewidywane lata życia pacjentów leczonych Trodelvy oszacowano na 1,17 (28,65 utraconych lat życia związanych z chorobą), w porównaniu z 0,76 lat dla komparatora.

Oszacowany przez Agencję inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywotnym wyniósł 0,41 LYG (95%CI: 0,39 – 0,43), natomiast ICER ok. [redacted] PLN/LYG, [redacted] próg opłacalności kosztowej o ok. [redacted].

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. W ramach analizy wrażliwości testowano warianty minimalne i maksymalne z uwzględnieniem +/- 20% rocznego kosztu ocenianej interwencji. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie ok. [redacted] PLN/LYG i [redacted] próg efektywności kosztowej o ok. [redacted].

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie ok. [redacted] PLN/LYG (próg [redacted]).

W wyniku wyszukiwania zagranicznych analiz HTA dla leku Trodelvy odnaleziono 1 analizę kanadyjską oraz w ramach przeglądu systematycznego 1 artykuł z analizą ekonomiczną dla płatnika chińskiego i amerykańskiego.

Kanadyjska analiza CADATH nie podaje obliczonego QALY, jednak ICER dla sacytuzumabu gowitekanu w porównaniu z jednoskładnikową chemioterapią wyniósł 375 333 CAD/QALY (1 205 682 PLN/QALY). W analizie wskazuje się na liczne ograniczenia i duże niepewności związane z wyliczeniem ICER.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej dokonanej dla płatnika chińskiego i amerykańskiego efekty zdrowotne wyniosły: 0,41 LYG i 0,35 QALY, natomiast ICER dla sacytuzumabu gowitekanu vs. chemioterapia wyniósł 6 375 856 CNY (924 037 USD)/QALY (4 114 977 PLN/QALY) w Chinach i 501 123 USD/QALY (2 057 010 PLN/QALY) w USA. Wyniki te wskazują, że sacytuzumab gowitekan prawdopodobnie nie będzie opłacalnym sposobem leczenia mTNBC, zarówno w Chinach, jak i USA, ze względu na przekroczenie progu gotowości do zapłaty.

W wyniku wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla leku Trodelvy odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne warunkowe (Kanada, Francja), 5 informacji o trwającej ocenie (Wielka Brytania, Szkocja, Holandia, Niemcy, Szwecja) i 1 informację o odstąpieniu od oceny (Walia). W rekomendacjach pozytywnych warunkowych wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją. W przypadku rekomendacji francuskiej dotyczą one czasowego, na jeden rok, pozwolenia na refundację. W przypadku rekomendacji kanadyjskiej zwraca się uwagę m.in. obniżenie ceny leku.

Wszystkie analizy, [redacted] jak i innych agencji, wskazują na zbyt wysoką cenę produktu leczniczego Trodelvy w stosunku do uzyskiwanych korzyści zdrowotnych.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Produkt leczniczy Trodelvy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Zidentyfikowane ograniczenia dotyczące badania rejestracyjnego: brak szerokiego wyboru substancji czynnej w ramieniu komparatora, brak długoterminowych danych dotyczących całkowitego przeżycia i przeżycia wolnego od progresji, oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie, ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa. Badanie nie było prowadzone w Polsce, jednak populacja z badania była w przeważającej mierze porównywalna z populacją pacjentów europejskich.

Dodatkowo oszacowanie populacji kwalifikującej się do leczenia produktem Trodelvy obarczone jest błędem i stanowi wartość orientacyjną.

W modelu farmakoekonomicznym założono, że pacjent przyjmuje lek dożywotnio, w rzeczywistości terapia będzie przerwana wcześniej (działania niepożądane, progresja). Przerwanie terapii nie oznacza bezpośredniej zależności ze zgonem, w związku z tym model przeszacowuje koszty. Dane z badania wskazują, że leczenie nie wpływa na jakość życia, wobec czego założono, że LYG=QALYG, tzn. leczenie nie wpływa na jakość życia pacjentów. Modelowanie ograniczono do okresu 30 miesięcy ze względu na małą populację osób pozostających w obserwacji po tym okresie i niedojrzałość danych. Model może nie doszacowywać efektu klinicznego.

Wymienione ograniczenia w znacznym stopniu mogą wpływać na niepewności oszacowań skuteczności klinicznej. Istnieje natomiast duża pewność, że terapia jest nieefektywna kosztowo, co potwierdzają wyniki i wnioski z analiz innych agencji HTA.

26/2022 Tukysa

1.1 Przedmiot analizy

TUKYSA (tukatynib) 50 mg tabletki powlekane, opakowanie blister (oPA/PVC/alu) 88 tabletek

TUKYSA (tukatynib) 150 mg tabletki powlekane, opakowanie blister (oPA/PVC/alu) 84 tabletki

Kod ATC: L01EH03 – leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2)

Produkt leczniczy Tukysa nie posiada statusu leku sierocznego.

Zalecana dawka to 300 mg tukatynibu (dwie 150 mg tabletki) przyjmowane w sposób ciągły dwa razy na dobę w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną. Leczenie produktem leczniczym TUKYSA należy kontynuować do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Produkt leczniczy TUKYSA należy przyjmować w około 12-godzinnych odstępach, o tej samej porze każdego dnia, z posiłkiem lub bez posiłku. Produkt leczniczy TUKYSA można przyjmować o tej samej porze co kapecytabinę.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Zdefiniowanie stanu klinicznego

Produkt leczniczy TUKYSA jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymali co najmniej 2 schematy leczenia skierowanego przeciwko receptorowi HER2 w przeszłości.

Kod ICD-10: C50 Nowotwór złośliwy piersi (sutka).

Rak piersi (sutka) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Rak piersi rozwija się miejscowo w piersi i daje przerzuty do węzłów chłonnych oraz narządów wewnętrznych (np. płuc, wątroby, kości i mózgu).

Nowotwór złośliwy piersi jest najczęściej występującym nowotworem w polskiej populacji kobiet. W 2018 r. zarejestrowano w Polsce 18 869 nowych zachorowań na raka piersi u kobiet, a 6 895 chorych zmarło z powodu tego nowotworu. Biorąc pod uwagę strukturę zarejestrowanych zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet w 2018 roku, rak piersi stanowił 22,5% przypadków.

Rak piersi jest głównie chorobą kobiecą - tylko 1% przypadków występuje u mężczyzn na całym świecie i częściej pojawia się u kobiet po 40 roku życia. 67% pacjentów z rakiem piersi jest diagnozowanych w wieku od 45 lat do 74 lat, przy czym 43% pacjentów jest diagnozowanych w wieku od 55 lat do 74 lat.

Około 20% chorych na raka piersi ma guzy HER2-dodatnie, a HER2-dodatniość wiąże się z bardziej agresywnym przebiegiem choroby i młodszą populacją chorych.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. Disability Adjusted Life-Years.), współczynnik na 100 tys.:
- Ogółem: 465,1 (95%CI: 375,6; 578,5) [procent: 1,42 (95%CI: 1,15; 1,74)];
- Kobiety: 891,8 (95%CI: 718,4; 1 111,1) [procent: 3,08 (95%CI: 2,60; 3,58)];
- Mężczyźni: 10,4 (95%CI: 8,1; 13,1) [procent: 0,03 (95%CI: 0,02; 0,03)];

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. Years of Life Lost, YLL), współczynnik na 100 tys.:
- Ogółem: 432,1 (95%CI: 344,2; 543,8) [procent: 2,17 (95%CI: 1,76; 2,67)];
- Kobiety: 828,8 (95%CI: 658,6; 1 044,8) [procent: 5,41 (95%CI: 5,09; 5,79)];
- Mężczyźni: 9,5 (95%CI: 7,4; 12,2) [procent: 0,04 (95%CI: 0,03; 0,04)];

Jednym z najważniejszych czynników o znaczeniu rokowniczym w przypadku raka piersi jest nadmierna ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu HER2 (nazywane cechą HER2+), które 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–.

Wytyczne praktyki klinicznej

Według polskich wytycznych najskuteczniejszym postępowaniem w drugiej i kolejnych liniach leczenia uogólnionego raka piersi HER2+ jest zastosowanie koniugatu trastuzumabu emtanzyna (T-DM1). Przy czym wytyczne te opublikowane zostały w 2018 r. przed datą rejestracji ocenianego leku (18.01.2021).

W rekomendacjach ESMO 2021 dotyczących raka piersi HER2-dodatniego tukatynib w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną lub trastuzumab derukstekan mogą być stosowane w drugiej linii leczenia u wybranych pacjentów z przerzutami do mózgu. Tukatynib-kapecytabina-trastuzumab, trastuzumab derukstekan oraz T-DM1 są wymienione jako najbardziej aktywne opcje terapii trzeciego rzutu. Wybór leczenia w tym przypadku zależy od wcześniej zastosowanej terapii drugiego rzutu, charakterystyki pacjenta, profilu toksyczności i dostępności.

Wytyczne NCCN 2021 wskazują, że leczenie tukatynibem w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną jest preferowaną terapią w trzeciej linii leczenia. Może być również stosowany jako opcja dla terapii drugiej linii.

Wcześniejsze oceny Agencji

Dotychczasowe oceny AOTMiT w większości dotyczyły szerszej populacji lub populacji na innym etapie leczenia. Żadna z ocen nie dotyczyła pacjentów z HER2-dodatnim miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymali co najmniej 2 schematy leczenia skierowanego przeciwko receptorowi HER2 w przeszłości.

Lek Tukysa nie był także dotychczas oceniany w AOTMiT.

W 2017 oraz 2018 r. w Agencji był rozpatrywany lek Kadcyła (trastuzumab emtansine) w zbliżonym wskazaniu, a także – w 2020 r. – lek Nerlynx (neratynib), również w podobnym wskazaniu. Jednak w związku z niespełnieniem wszystkich wymagań dotyczących ocenianego wskazania, oba wymienione wyżej produkty lecznicze nie stanowią komparatorów dla leku Enhertu.

Finansowane w Polsce opcje terapeutyczne

Dla III i późniejszych linii leczenia w ocenianym wskazaniu nie zdefiniowano jednolitego, specyficznego standardu postępowania. Opcje alternatywne dla ocenianej technologii są zatem zależne od tego, jakie leki zastosowano we wcześniejszych liniach leczenia.

Oceniane wskazanie, zawarte w ChPL, jest szersze względem kryterium włączenia do głównego badania rejestracyjnego ocenianej technologii. Leczeniu tukatynibem w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną zostali poddani pacjenci po już przebytym leczeniu trastuzumabem emtanzyną, które po czasie było nieskuteczne. W związku z tym lek ten został odrzucony jako komparator ocenianej technologii.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r., w ramach programu lekowego [leczenie przerzutowego, potwierdzonego histologicznie inwazyjnego raka piersi, uogólnionego (IV stopień zaawansowania) lub miejscowo zaawansowanego lub nawrotowego raka piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania), HER2-dodatniego raka piersi] finansowany jest: trastuzumab z kapecytabiną (I lub kolejne linie leczenia) oraz lapatynib z kapecytabiną (I lub II lub III linia leczenia przerzutowego raka piersi).

Nier refundowaną w Polsce opcją terapeutyczną odnalezioną w wytycznych klinicznych jest natomiast trastuzumab derukstekan, który także będzie poddany ocenie podczas prac nad wykazem TLI.

1.3 Ocena populacji docelowej

Oszacowania populacji zostały dokonane w oparciu o informacje (opinię ekspercką oraz część oszacowań) zawarte w analizie weryfikacyjnej Agencji dla leku Kadcyła (trastuzumab emtanzyna) w leczeniu pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem¹. Wymienione wskazanie jest zbieżne ze wskazaniem dla ocenianej technologii pod względem statusu HER2 oraz stopnia zaawansowania nowotworu.

Zgodnie z dostępną literaturą, u większości pacjentów leczonych lekiem trastuzumab emtanzyna ujawnia się oporność wtórna.^{2,3} W związku z tym założono, iż większość pacjentów leczonych trastuzumabem emtanzyną

przejdzie na leczenie ocenianą technologią. Założenie jest związane z faktem, iż kryterium włączenia uczestników do głównego badania rejestracyjnego ocenianego leku było wcześniejsze leczenie trazuzumabem emtanzyną i wystąpienie oporności na tę substancję.

Zgodnie z przyjętymi założeniami oszacowania, roczna liczebność populacji docelowej wyznaczona na podstawie zapadalności to ok. 380 (340 – 420) osób. W okresie wdrażania, szacowana populacja może obejmować ok. 190 (170 – 210) pacjentów w pierwszym roku refundacji oraz ok. 380 (340 – 420) pacjentów w drugim roku refundacji.

Przedstawione oszacowania obarczone są niepewnością ze względu na:

- nieuwzględnienie liczby pacjentów, którzy mogą być leczeni ocenianą technologią w ramach linii następujących po trzecim rzucie leczenia anty-HER2;
- możliwość leczenia pacjentów, którzy w II i kolejnych rzutach byli poddani innej terapii niż T-DM1;
- oparcie obliczeń na opinii eksperckiej z roku 2018.

Należy mieć także na uwadze, że do terapii ocenianą technologią mogą kwalifikować się pacjenci, którzy aktualnie są leczeni w ramach II i III linii terapii anty-HER2 (T-DM1 oraz inne dostępne opcje) – zgodnie z opinią eksperta z 2018 r. ok. 750 osób; zgodnie z oszacowaniami z AWA Kadcyła – ok. 520 osób leczonych T-DM1 w 2022 r. Według dostępnych statystyk NFZ, dotyczących programu lekowego leczenia raka piersi, w 2020 r. liczba pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym rakiem piersi leczonych T-DM1 lub lapatynibem, które wg kryteriów programu są opcjami przede wszystkim w II i III linii, wynosiła łącznie 1209.⁴

Ze względu na przedstawione ograniczenia, należy brać pod uwagę szerszą populację kwalifikującą się do leczenia ocenianą technologią niż podano w powyższych oszacowaniach.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

W związku z faktem, iż badania: ARRAY-380-101, ONT-380-004 oraz ONT-380-005 są badaniami fazy 1 i stanowią jedynie informację wspierającą dla głównego badania rejestracyjnego (HER2CLIMB) produktu leczniczego Tukysa, odstąpiono od wykonania szczegółowej oceny ich jakości.

Zidentyfikowano 1 główne badanie rejestracyjne dla produktu leczniczego Tukysa do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymali co najmniej 2 schematy leczenia skierowanego przeciwko receptorowi HER2 w przeszłości. Było to randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badanie fazy 2 prowadzone w 169 ośrodkach przez okres 3 lat.

Jakość badania oceniono na podstawie skali Cochrane RoB 2.0. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 5 z 5 domen.

Głównym ograniczeniem zidentyfikowanym przez Agencję był fakt, iż badanie rejestracyjne ocenianego leku było badaniem II fazy, w którym komparatorem było placebo podawane w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną. Ponadto liczba pacjentów przyjmujących tukatynib powyżej 12 miesięcy jest ograniczona, wyniki odnoszące się do długoterminowego profilu bezpieczeństwa obarczone są niepewnością.

1.5 Ocena siły interwencji

W związku z faktem, iż badania: ARRAY-380-101, ONT-380-004 oraz ONT-380-005 są badaniami fazy 1, stanowią jedynie informację wspierającą dla głównego badania rejestracyjnego produktu leczniczego Tukysa, a ich wyniki potwierdzają wyniki uzyskane w badaniu głównym (HER2CLIMB), odstąpiono od przedstawiania dla nich szczegółowych danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa.

Różnica wyników dla przeżycia całkowitego badanych pacjentów była istotna statystycznie. Mediana OS dla terapii tukatynibem w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną wyniosła 21,9 miesiąca vs 17,4 miesiąca dla ramienia kontrolnego. Jednak mediana czasu obserwacji wynosiła około 14 miesięcy, w związku z czym dane przedstawione w badaniu są częściowo niedojrzałe.

Różnice w wynikach dla jakości życia badanych pacjentów nie wykazały istotności klinicznej ani statystycznej pomiędzy ramionami badania, co sugeruje, że leczenie tukatynibem nie wykazuje niekorzystnego wpływu na jakość życia związaną ze zdrowiem.

Różnice wyników dla PFS ocenianego wg BIRC były istotne statystycznie.

Różnica wyników mediany PFS wynosząca 2,2 miesiąca uznawana jest za istotną klinicznie na korzyść ramienia z tukatynibem. Podobne wnioski otrzymano po analizie wyników dla PFS w grupie pacjentów z przerzutami do mózgu.

Dla punktów końcowych dotyczących odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie oraz wskaźnika korzyści klinicznych odnotowano istotnie klinicznie i statystycznie różnice w wynikach. W obu przypadkach lepsze wyniki uzyskano w ramieniu z tukatynibem.

U wszystkich pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, a większość z nich związana była z leczeniem. Najczęściej obserwowanymi AE były: biegunka, PPE, nudności, zmęczenie (47,5% vs 44,2%), wymioty, zmniejszony apetyt, zapalenie jamy ustnej i ból głowy.

Zgłaszane działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Tukysa wydają się być możliwe do opanowania i dotyczą głównie toksyczności żołądkowo-jelitowej związanej z tukatynibem i/lub kapecytabiną.

Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone.

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby.

8 pacjentów zmarło z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w ramieniu z tukatynibem w porównaniu z 6 pacjentami w ramieniu z placebo.

1.6 Ocena ekonomiczna

Koszty terapii

Koszty interwencji i komparatora oszacowano w dwóch scenariuszach: z podaniem trastsuzumabu i.v oraz z podaniem trastuzumabu s.c. Koszt interwencji oszacowano na podstawie ceny z bazy EURIPID (cena z Niderlandów); koszt trastuzumabu i kapecytabiny obliczono w oparciu o cenę wyliczoną z danych sprawozdawczych NFZ. W scenariuszu z podaniem trastuzumabu i.v roczny koszt interwencji wyniósł ok. ██████████ PLN, natomiast koszt komparatora wyniósł ok. ██████████ PLN. W scenariuszu z podaniem trastuzumabu s.c. roczny koszt interwencji wyniósł ok. ██████████ PLN, koszt komparatora wyniósł ██████████ PLN. Inkrementalne koszty wynoszą ok. ██████████ PLN (dla porównania, dla produktu leczniczego Enhertu, ocenianego w ramach TLI w tym samym wskazaniu, oszacowany przez AOTMiT roczny koszt terapii wyniósł ok. ██████████ PLN). Ponadto oszacowano także koszty terapii w oczekiwanym czasie PFS, które wyniosły ok. ██████████ PLN w scenariuszu z podaniem trastuzumabu i.v. oraz ok. ██████████ PLN w scenariuszu z podaniem trastuzumabu s.c.

Wyniki oceny farmakoekonomicznej

Oszacowany efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia wyniósł – w horyzoncie badania: 0,26 LYG w wariancie oczekiwanym; 0,58 LYG w wariancie optymistycznym, -0,02 LYG w wariancie pesymistycznym; w horyzoncie dożywoć: 0,44 LYG w wariancie oczekiwanym; 0,89 LYG w wariancie optymistycznym oraz -0,05 LYG w wariancie pesymistycznym. Należy zwrócić uwagę na wyniki analizy niepewności i konsekwencje modelowania wartości, dla których 95% przedziały ufności nachodzą na siebie.

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER wyniósł w obu scenariuszach z podaniem trastuzumabu i.v. lub s.c. ██████████ PLN/LYG w horyzoncie badania i ██████████ PLN/LYG w horyzoncie dożywoć, ██████████ ██████████. Dla porównania, dla produktu leczniczego Enhertu, ocenianego w ramach TLI w tym samym wskazaniu, oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywoć wyniósł ok. ██████████ PLN/LYG.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne oraz analizy HTA

Podsumowując wyniki ocen dokonanych przez zagraniczne agencje HTA oraz wyniki przedstawione w odnalezionych publikacjach, należy stwierdzić, że niepewności dotyczące skuteczności ocenianej technologii oraz wysoka cena produktu wpływają na nieefektywność kosztową terapii. Aby terapia była opłacalna konieczna jest redukcja ceny leku.

W Szkocji, Francji i Niemczech oceniana technologia otrzymała pozytywną decyzję refundacyjną. W Kanadzie i Niderlandach wydano rekomendacje warunkowe. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na zwiększoną korzyść dla pacjenta ze stosowania ocenianej technologii w połączeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w przeciwieństwie do leczenia samym trastuzumabem i kapecytabiną. W rekomendacjach warunkowych wskazano konieczność obniżenia ceny leku.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Główne ograniczenia badania HER2CLIMB częściowa dojrzałość wyników dla OS oraz brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa. Badania nie były prowadzone w warunkach polskich, jednak populacja w z badania HER2CLIMB była w przeważającej mierze porównywalna z populacją pacjentów europejskich.

W modelu farmakoekonomicznym założono, że pacjent przyjmuje lek dożywno, w rzeczywistości terapia będzie przerwana wcześniej (działania niepożądane, progresja). Przerwanie terapii nie oznacza bezpośredniej zależności ze zgonem, w związku z tym model przeszacowuje koszty. Ze względu na wyniki badania jakości życia z badania HER2CLIMB, które wskazują na brak istotnych klinicznie i statystycznie różnic między interwencją i komparatorem oraz brak czasu na wykorzystanie danych dotyczących działań niepożądanych, założono, że $LYG=QALYG$, tzn. leczenie nie wpływa na jakość życia pacjentów. Model przeszacowuje efekt. Modelowanie ograniczono do okresu 25 miesięcy ze względu na małą populację osób pozostających w obserwacji po tym okresie i niedojrzałość danych. Model może nie doszacowywać efektu klinicznego.

Niepewności dokonanych oszacowań jest związana z faktem, iż 95% przedziały ufności dla wyników OS z badania HER2CLIMB nachodzą na siebie. W modelu nie uwzględniono innych kosztów poza kosztami leków, nie uwzględniono także działań niepożądanych i możliwości przerywania leczenia przed śmiercią. Istnieje natomiast duża pewność, że terapia jest nieefektywna kosztowo, co potwierdzają wyniki i wnioski z analiz innych agencji HTA.

27/2022 Voxzogo

1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Voxzogo (wosorytyd) jest wskazany do leczenia achondroplazji u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, których nasady kości długiej nie są zamknięte. Rozpoznanie achondroplazji powinno być potwierdzone za pomocą odpowiedniego badania genetycznego (potwierdzona mutacja FGFR3).

Grupa ATC: M05BX07, tj. leki stosowane w leczeniu chorób kości, inne leki wpływające na strukturę i mineralizację kości.

Objętość podawanego vosorytydu w zalecanej dawce zależy do masy ciała pacjenta i stężenia vosorytydu. Zwykle dawka wynosi 15 µg/kg masy ciała.

Leczenie należy rozpocząć najszybciej jak to możliwe. Preparat podawany jest w postaci codziennego wstrzyknięcia podskórnego.

Pacjentów należy monitorować i oceniać regularnie co 3–6 miesięcy w celu kontroli masy ciała i rozwoju fizycznego. Leczenia produktem leczniczym Voxzogo należy zaprzestać po potwierdzeniu braku potencjału dalszego wzrostu wskazanego przez szybkość wzrostu < 1,5 cm/rok i zamknięcia nasad kości długich.

Przeciwwskazaniem do stosowania preparatu jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Achondroplazja jest najczęściej spotykaną formą karłowatości (stanem gdzie kości ramion i nóg nie tworzą się prawidłowo i są krótsze niż normalnie). Pacjenci z achondroplazją mają niski wzrost, powiększoną głowę z wydartym czołem, wygięte nogi, problemy z uszami, ucisk rdzenia kręgowego, a także krótkie palce u rąk i nóg, skrócone podudzia i ramiona.

Achondroplazja jest chorobą dziedziczną spowodowaną mutacją w genie kodującym receptor 3 dla czynnika wzrostu fibroblastów – FGFR3 (ang. fibroblast growth factor receptor 3). Pacjenci, którzy odziedziczyli wadliwy gen od obojga rodziców, są najciężej dotknięci chorobą i zwykle umierają około urodzenia lub kilka miesięcy później. U pacjentów z tylko jednym wadliwym genem FGFR3 achondroplazja powoduje długotrwałą niepełnosprawność i może skutkować skróceniem życia ze względu na powikłania spowodowane chorobami krążenia.

Leczenie achondroplazji w EU w chwili obecnej polega na niwelowaniu skutków niepożądanych i powikłań związanych z niedoborem wzrostu. Objawy te występują zarówno ze strony ortopedycznej, neurologicznej, internistycznej, laryngologicznej, a na późniejszym etapie rozwoju również ginekologicznej. Opcją terapeutyczną do rozważenia dla pacjentów niskorosłych jest operacyjne wydłużenie kończyn metodą Ilizarowa. W Japonii opcją terapeutyczną prócz operacji wydłużenia kończyn jest też leczenie za pomocą hormonu wzrostu, podawanego pacjentom po spełnieniu odpowiednich kryteriów.

Opcją terapeutyczną finansowaną w Polsce w mechanizmach refundacyjnych jest zgodnie z ICD-9PL:

78.323 Metoda rozciągania z lub bez kortykotomii/ostotomii- kość promieniowa

78.325 Metoda rozciągania z lub bez kortykotomii/ostotomii – kość udowa/miednica

78.327 Metoda rozciągania z lub bez kortykotomii/ostotomii – kość piszczelowa/strzałkowa

Procedury realizowane są w ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego.

Programy lekowe stosowania hormonu wzrostu u pacjentów niskorosłych nie obejmują chorych z rozpoznąną achondroplazją. W chwili pisania raportu brak było zarejestrowanych w Europie alternatywnych dla Voxzogo terapii lekowych.

Nie odnaleziono wcześniejszych ocen AOTMiT odnoszących się do leczenia achondroplazji.

Francuskie HAS wydało pozwolenie na wcześniejszy dostęp do leku Voxzogo we wskazaniu „leczenie achondroplazji u pacjentów w wieku co najmniej 5 lat i starszych, których nasady kości długiej nie są zamknięte”, po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu potwierdzającego jego skuteczność i bezpieczeństwo. Ponadto, Komisja Przejrzystości HAS wskazała, że Voxzogo jest pierwszym lekiem wskazanym w achondroplazji, a ze względu na poważny i rzadki charakter choroby wdrożenie terapii nie może być odwlekane. Odnaleziono także informacje o trwającej ocenie prowadzonej przez niemiecki G-BA oraz przełożonej na późniejszy termin ocenie przez brytyjski NICE.

1.3 Ocena populacji docelowej

Lek Voxzogo może być stosowany u osób od 2 roku życia, u których nasady kości długich nie są zamknięte, a rozpoznanie achondroplazji potwierdzono za pomocą odpowiedniego badania genetycznego.

Uwzględniając kryteria włączenia do terapii lekiem Voxzogo oraz przekładając je na populację Polski dokonano odpowiednich szacowań i określono wielkość populacji docelowej na 220 osób.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Głównym badaniem rejestracyjnym wosorytydu było badanie 111–301 będące 52 tygodniowym wieloośrodkowym badaniem z randomizacją z zastosowaniem placebo, prowadzonym metodą podwójnej ślepej próby u pacjentów z rozpoznąną i potwierdzoną odpowiednimi testami genetycznymi achondroplazją.

Badanie obejmowało populację 121 osób, których poddano randomizacji do 2 grup: grupa otrzymująca wosorytyd raz dziennie we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 15 µg/kg mc. (N=60) oraz grupa placebo, która otrzymywała codzienne iniekcje podskórne placebo (N=61).

Jakość badania oceniano według narzędzia RoB 2.0 The Cochrane Collaboration, a uzyskany wynik świadczy o niskim ryzyku błędu systematycznego.

Ograniczenia włączonego do analizy badania:

- Krótki horyzont czasowy badania (badanie ocenia średnią szybkość wzrostu w okresie 52 tygodni),
- Populacja w badaniu rejestracyjnym była ograniczona i nie obejmowała dzieci od 2 do 5 roku życia,
- Nierówny rozkład pod względem wieku włączonych pacjentów do poszczególnych ramion badania. Grupa (5-8 lat): interwencja 51,7% vs placebo 39.3%,
- Nieznany jest wpływ długotrwałej terapii na proces kostnienia,
- Brak możliwości oszacowania ostatecznie uzyskanej wartości wzrostu oraz jej wpływu na jakość życia,
- Ocena bezpieczeństwa dokonana poza czasem obserwacji badania (52 tygodnie).

1.5 Ocena siły interwencji

Siłę interwencji oceniono za pomocą badania rejestracyjnego 111–301 będącego 52 tygodniowym wieloośrodkowym badaniem z randomizacją z zastosowaniem placebo, prowadzonym metodą podwójnej ślepej próby u pacjentów z rozpoznąną i potwierdzoną odpowiednimi testami genetycznymi achondroplazją. Po tym okresie widoczna była istotna statystycznie różnica średnich prędkości wzrostu na korzyść Voxzogo 1,57 cm/rok (95%CI: 1,22 – 1,93), p <0,0001.

Dane z ChPL Voxzogo:

W długoterminowym przedłużeniu badania (111-205) 10 pacjentów leczono Voxzogo w dawce 15 µg/kg ciągle przez maksymalnie 5 lat. Średnia (SD) poprawa pod względem wartości AGV w porównaniu z wartością początkową po 60 miesiącach wynosiła 1,34 (1,31) cm/rok.

Zwiększenie wzrostu po 5 latach leczenia w dawce 15 µg/kg produktu leczniczego Voxzogo była porównywalna z dopasowaną pod względem wieku i płci historyczną grupą kontrolną. 5 – letnia przekrojowa analiza porównawcza skorygowana o różnice początkowego wzrostu wykazała istotną statystycznie średnią różnicę (95% CI) wzrostu ma korzyść produktu leczniczego Voxzogo (9,08 [5,77;12,38]cm; p=0,002) w porównaniu z nieleczonymi pacjentami z achondroplazją.

1.6 Ocena ekonomiczna

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Terapia preparatem Voxzogo jest prowadzona do czasu potwierdzeniu braku potencjału dalszego wzrostu wskazanego przez szybkość wzrostu <1,5 cm/rok i zamknięcia nasad kości długich. Koszt rocznej terapii jednego pacjenta oszacowany z wykorzystaniem danych o cenie Voxzogo z [redacted] wyniósł ok. [redacted]. Koszt ten przekraczałby wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość [redacted].

Biorąc pod uwagę wysoką cenę terapii wydaje się mało prawdopodobne wykazanie efektywności kosztowej dla tej interwencji.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Populacja w badaniu rejestracyjnym była ograniczona i nie obejmowała dzieci od 2 do 5 roku życia.

Badanie rejestracyjne ogranicza się tylko do bezpośredniej oceny wpływu leczenia wosorytydem na wzrost badanych. Brak możliwości oceny odnoszącej się do jakości życia i funkcjonowania w życiu codziennym osób z achondroplazją.

Nieznana jest długofalowa dynamika wzrostu przy stosowaniu terapii (krótki czas badania rejestracyjnego).

Nieznany jest wpływ długotrwałej terapii na proces kostnienia (np. wytrzymałość na złamania).

Krótki okres badania rejestracyjnego i obserwacji w stosunku do czasu trwania w chorobie.

Wykaz załączników

1. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 1/2022 Abecma.
2. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 2/2022 Brukinsa.
3. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 3/2022 Bylvay.
4. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 4/2022 Copiktra CLL.
5. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 5/2022 Copiktra FL.
6. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 6/2022 Elzonris.
7. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 7/2022 Enhertu.
8. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 8/2022 Enspryng.
9. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 9/2022 Fintepla.
10. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 10/2022 Gavreto.
11. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 11/2022 Imcivree.
12. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 12/2022 Jemperli.
13. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 13/2022 Koselugo.
14. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 14/2022 Libmeldy.
15. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 15/2022 Minjuvi.
16. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 16/2022 Nexpovio.
17. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 17/2022 Pemazyre.
18. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 18/2022 Qinlock.
19. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 19/2022 Retsevmo RRT.
20. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 20/2022 Retsevmo RT.
21. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 21/2022 Retsevmo NDRP
22. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 22/2022 Ryeqo
23. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 23/2022 Sogroya
24. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 24/2022 Tecartus
25. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 25/2022 Trodelvy
26. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 26/2022 Tukysa
27. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 27/2022 Voxzogo

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: firm farmaceutycznych, których dane m.in o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID (European Integrated Price Information Database).

Zakres wyłączenia jawności

Podstawa prawna wyłączenia jawności art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (t.j. Dz. U. 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (t.j. Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności firmy farmaceutyczne, których dane m.in o cenach leków, zawarte są w bazie EURIPID (European Integrated Price Information Database).