



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

www.aotmit.gov.pl

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

Opracowanie zbiorcze

Nr: BP.425.1.2023

Data ukończenia: 15.03.2023

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	2
1 Amvuttra (wutrisyran) we wskazaniu: leczenie dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (hATTR) dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania	11
1.1 Przedmiot analizy	11
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	11
1.3 Ocena populacji docelowej	12
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych	12
1.5 Ocena siły interwencji	12
1.6 Ocena ekonomiczna	13
1.7 Ocena niepewności wnioskowania	13
2 Artesunate Amivas (artezunat) we wskazaniu: do stosowania w leczeniu początkowym ciężkiej malarii u osób dorosłych i dzieci	15
2.1 Przedmiot analizy	15
2.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	15
2.3 Ocena populacji docelowej	16
2.4 Ocena jakości dowodów naukowych	16
2.5 Ocena siły interwencji	16
2.6 Ocena ekonomiczna	16
2.7 Ocena niepewności wnioskowania	17
3 Breyanzi (lizokaptagen maraleucel) we wskazaniu: dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego	18
3.1 Przedmiot analizy	18
3.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	18
3.3 Ocena populacji docelowej	19
3.4 Ocena jakości dowodów naukowych	19
3.5 Ocena siły interwencji	20
3.6 Ocena ekonomiczna	20
3.7 Ocena niepewności wnioskowania	21
4 BREYANZI (lizokaptagen maraleucel) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym stopnia 3B po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego	22
4.1 Przedmiot analizy	22
4.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	22
4.3 Ocena populacji docelowej	23
4.4 Ocena jakości dowodów naukowych	23
4.5 Ocena siły interwencji	23
4.6 Ocena ekonomiczna	24

4.7	Ocena niepewności wnioskowania	25
5	BREYANZI (lizokaptagen maraleucel) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego	26
5.1	Przedmiot analizy	26
5.2	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	27
5.3	Ocena populacji docelowej	28
5.4	Ocena jakości dowodów naukowych	28
5.5	Ocena siły interwencji	29
5.6	Ocena ekonomiczna	30
5.7	Ocena niepewności wnioskowania	30
6	CARVYKTI (ciltakabtagen autoleucel) we wskazaniu: do leczenia 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 anty-CD38 i u których stwierdza się progresję choroby w trakcie ostatniej metody leczenia	32
6.1	Przedmiot analizy	32
6.2	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	32
6.3	Ocena populacji docelowej	33
6.4	Ocena jakości dowodów naukowych	33
6.5	Ocena siły interwencji	34
6.6	Ocena ekonomiczna	34
6.7	Ocena niepewności wnioskowania	35
7	Enjaymo (sutimlimab) we wskazaniu: leczenie niedokrwistości hemolitycznej u dorosłych pacjentów z chorobą zimnych aglutynin (ang. cold agglutinin disease, CAD)	36
7.1	Niezaspokojona potrzeba zdrowotna	36
7.2	Szacowana wielkość populacji docelowej	37
7.3	Jakość dowodów naukowych	37
7.4	Siła interwencji – skuteczność	38
7.5	Bezpieczeństwo	39
7.6	Ocena ekonomiczna	39
8	Filsuvez (ekstrakt z gatunków <i>Betula pendula</i> Roth, <i>Betula pubescens</i> Ehrh.) we wskazaniu: leczenie ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. <i>dystrophic epidermolysis bullosa</i>, DEB) i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. <i>junctional epidermolysis bullosa</i>, JEB) u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych	40
8.1	Przedmiot analizy	40
8.2	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	40
8.3	Ocena populacji docelowej	41
8.4	Ocena jakości dowodów naukowych	41
8.5	Ocena siły interwencji	41
8.6	Ocena ekonomiczna	41
8.7	Ocena niepewności wnioskowania	41

9	Kimtrak (tebentafusp) we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka.....	43
9.1	Przedmiot analizy	43
9.2	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	43
9.3	Ocena populacji docelowej	44
9.4	Ocena jakości dowodów naukowych	44
9.5	Ocena siły interwencji	45
9.6	Ocena ekonomiczna	45
9.7	Ocena niepewności wnioskowania	46
10	Kinpeygo (budezonid) we wskazaniu: leczenie pierwotnej nefropatii IgA (IgAN) u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) wynosi $\geq 1,5$ g/gram.....	47
10.1	Przedmiot analizy	47
10.2	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	47
10.3	Ocena populacji docelowej	48
10.4	Ocena jakości dowodów naukowych	49
10.5	Ocena siły interwencji	49
10.6	Ocena ekonomiczna	50
10.7	Ocena niepewności wnioskowania	50
11	Livmarli (maraliksytat) we wskazaniu leczenie świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a (ang. Alagille syndrome, ALGS) w wieku 2 miesięcy i starszych	51
11.1	Przedmiot analizy	51
11.2	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	51
11.3	Ocena populacji docelowej	51
11.4	Ocena jakości dowodów naukowych	51
11.5	Ocena siły interwencji	51
11.6	Ocena ekonomiczna	52
11.7	Ocena niepewności wnioskowania	52
12	Livtencity – (maribawir) we wskazaniu leczenie zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) i (lub) choroby niereagującej (z opornością lub bez) na jedną lub więcej wcześniejszych terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet u dorosłych pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu litego (SOT)	53
12.1	CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ	53
12.2	OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ.....	53
12.3	WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	54
12.4	JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH.....	55
12.5	OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	55
12.6	OCENA FARMAKOEKONOMICZNA	56
12.7	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	57

13 Lunsumio (mosunetuzumab) we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym (ang. follicular lymphoma, FL), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowej starszych	59
13.1 Przedmiot analizy	59
13.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	59
13.3 Ocena populacji docelowej	59
13.4 Ocena jakości dowodów naukowych	60
13.5 Ocena siły interwencji	60
13.6 Ocena ekonomiczna	61
13.7 Ocena niepewności wnioskowania	61
14 Ngenla (somatrogon) we wskazaniu: Leczenie dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu	62
14.1 Przedmiot analizy	62
14.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	62
14.3 Ocena populacji docelowej	62
14.4 Ocena jakości dowodów naukowych	63
14.5 Siła interwencji	63
14.6 Ocena ekonomiczna	63
14.7 Ocena niepewności wnioskowania	63
15 Nulibry (fosdenopteryna) we wskazaniu: leczenie pacjentów z niedoborem kofaktora molibdenowego typu A 65	65
15.1 Przedmiot analizy	65
15.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	65
15.3 Ocena populacji docelowej	65
15.4 Ocena jakości dowodów naukowych	66
15.5 Siła interwencji	66
15.6 Ocena ekonomiczna	67
15.7 Ocena niepewności wnioskowania	67
16 Opdualag (niwolumab+relatlimab) we wskazaniu: do leczenia pierwszej linii zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z ekspresją PD-L1 na komórkach guza < 1%)	68
16.1 Przedmiot analizy	68
16.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	68
16.3 Ocena populacji docelowej	69
16.4 Ocena jakości dowodów naukowych	69
16.5 Ocena siły interwencji	69
16.6 Ocena ekonomiczna	70
16.7 Ocena niepewności wnioskowania	70
17 Orgovyx (relugoliks) we wskazaniu: do stosowania u osób dorosłych z zaawansowaną postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego	72

17.1	Przedmiot analizy	72
17.2	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	72
17.3	Ocena populacji docelowej	73
17.4	Ocena jakości dowodów naukowych	73
17.5	Ocena siły interwencji	73
17.6	Ocena ekonomiczna	74
17.7	Ocena niepewności wnioskowania	74
18	Oxbryta – (wokselotor) we wskazaniu: w leczeniu niedokrwistości hemolitycznej spowodowanej niedokrwistością sierpowatokrwinkową (ang. sickle cell disease, SCD) u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych w monoterapii lub w skojarzeniu z hydroksymocznikiem	75
18.1	Niezaspokojona potrzeba zdrowotna	75
18.2	Szacowanie populacji	76
18.3	Jakość materiału dowodowego	76
18.4	Siła interwencji - skuteczność.....	76
18.5	Bezpieczeństwo.....	76
18.6	Ocena ekonomiczna	77
18.7	Opinie ekspertów klinicznych.....	77
19	Padcev (enfortumab wedotyny) we wskazaniu: monoterapia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1.....	78
19.1	Przedmiot analizy	78
19.2	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	78
19.3	Ocena populacji docelowej	78
19.4	Ocena jakości dowodów naukowych	79
19.5	Ocena siły interwencji	79
19.6	Ocena ekonomiczna	80
19.7	Ocena niepewności wnioskowania	80
20	PEPAXTI (flufenamid melfalanu) we wskazaniu: do stosowania w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej otrzymali co najmniej trzy linie leczenia, u których choroba jest oporna na co najmniej jeden inhibitor proteasomów, jeden lek immunomodulujący i jedno przeciwciało monoklonalne przeciwko CD38 i u których w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu wystąpiła progresja choroby. U pacjentów z wcześniejszym autologicznym przeszczepem komórek macierzystych czas między przeszczepieniem a progresją powinien wynosić co najmniej 3 lata od momentu przeszczepienia.....	82
20.1	Przedmiot analizy	82
20.2	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	82
20.3	Ocena populacji docelowej	83
20.4	Ocena jakości dowodów naukowych	84
20.5	Ocena siły interwencji	84
20.6	Ocena ekonomiczna	85

20.7	Ocena niepewności wnioskowania	86
21	PLUVICTO (lutetu (¹⁷⁷Lu) wipiwotyld-tetraksetan) w skojarzeniu z terapią deprywacji androgenów z lub bez inhibicji szlaku sygnałowego receptora androgenowego we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z postępującym, przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością antygenu błonowego gruczołu krokowego, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorami szlaku sygnałowego receptora androgenowego i chemioterapią opartą na taksanach.....	87
21.1	Przedmiot analizy	87
21.2	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	87
21.3	Ocena populacji docelowej	88
21.4	Ocena jakości dowodów naukowych	88
21.5	Ocena siły interwencji	88
21.6	Ocena ekonomiczna	90
21.7	Ocena niepewności wnioskowania	90
22	Pyrukynd (mitapiwat) we wskazaniu: leczenie niedoboru kinazy pirogronianowej (niedoboru PK) u pacjentów dorosłych.....	92
22.1	Niezaspokojona potrzeba zdrowotna	92
22.2	Szacowanie populacji	92
22.3	Jakość materiału dowodowego	92
22.4	Siła interwencji - skuteczność.....	93
22.5	Bezpieczeństwo	93
22.6	Ocena ekonomiczna	94
23	Roctavian (waloktokogen roksaparwoweke) we wskazaniu: leczenie ciężkiej postaci hemofilii typu A (wrodzony niedobór czynnika VIII) u dorosłych pacjentów, u których nie występowały wcześniej inhibitory czynnika VIII i u których nie wykryto przeciwciał przeciwko serotypowi 5 adenowirusa (AAV5)	95
23.1	Niezaspokojona potrzeba zdrowotna	95
23.2	Szacowania populacji	95
23.3	Jakość materiału dowodowego	95
23.4	Siła interwencji - Skuteczność	96
23.5	Bezpieczeństwo	96
23.6	Ocena ekonomiczna	96
24	Skytrofa (lonapegsomatropina) we wskazaniu: Zaburzenia wzrostu u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat do 18 lat z powodu niewystarczającego wydzielania endogennego hormonu wzrostu (niedobór hormonu wzrostu; GHD).....	98
24.1	Przedmiot analizy	98
24.2	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	98
24.3	Ocena populacji docelowej	98
24.4	Ocena jakości dowodów naukowych	99
24.5	Ocena siły interwencji	99
24.6	Ocena ekonomiczna	99
24.7	Ocena niepewności wnioskowania	99

25	Tabrecta (kapmatynib) we wskazaniu: w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) ze zmianami prowadzącymi do pominięcia egzonu 14 w genie czynnika przejścia mezenchymalno-epitelialnego (ang. <i>mesenchymal-epithelial transition factor gene</i>, METex14), którzy wymagają terapii układowej po wcześniejszym leczeniu immunoterapią i (lub) chemioterapią opartą na związkach platyny	101
25.1	Przedmiot analizy	101
25.2	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	101
25.3	Ocena populacji docelowej	101
25.4	Ocena jakości dowodów naukowych	101
25.5	Ocena siły interwencji	102
25.6	Ocena ekonomiczna	102
25.7	Ocena niepewności wnioskowania	103
26	Tavneos – (awakopan) we wskazaniu: w schemacie opartym na skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem, jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA granulomatosis with polyangiitis) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA microscopic polyangiitis).....	104
26.1	Niezaspokojona potrzeba zdrowotna	104
26.2	Jakość dowodów naukowych	105
26.3	Siła interwencji – skuteczność.....	105
26.4	Bezpieczeństwo.....	106
26.5	Ocena ekonomiczna	106
26.6	Opinia Eksperta	107
27	Tecvyli (teklistamab) we wskazaniu: do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii.....	108
27.1	Przedmiot analizy	108
27.2	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	108
27.3	Ocena populacji docelowej	109
27.4	Ocena jakości dowodów naukowych	109
27.5	Ocena siły interwencji	109
27.6	Ocena ekonomiczna	109
27.7	Ocena niepewności wnioskowania	110
28	Tepmetko (tepotynib) we wskazaniu: w leczeniu pacjentów dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego, którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny	111
28.1	Przedmiot analizy	111
28.2	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	111
28.3	Ocena populacji docelowej	111
28.4	Ocena siły interwencji	112
28.5	Ocena ekonomiczna	112

28.6	Ocena niepewności wnioskowania	113
29	Upstaza (eladokagen eksuparwówek) we wskazaniu: u pacjentów w wieku 18 miesięcy i starszych z klinicznie, molekularnie i genetycznie potwierdzonym rozpoznaniem niedoboru dekarboksylazy L-aminokwasów aromatycznych (AADC) z ciężkim fenotypem	114
29.1	PODSUMOWANIE	114
29.2	Podsumowanie jakości materiału dowodowego	114
29.3	Podsumowanie siły interwencji.....	115
29.4	Bezpieczeństwo.....	115
29.5	Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	115
30	Voraxaze (glukarpidaza) we wskazaniu: zmniejszenie toksycznego stężenia metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu (MTX) lub zagrożonych toksycznym działaniem metotreksatu	117
30.1	Przedmiot analizy	117
30.2.	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	117
30.3	Ocena populacji docelowej	118
30.4	Ocena jakości dowodów naukowych	118
30.5	Ocena siły interwencji	118
30.6	Ocena ekonomiczna	119
30.7	Ocena niepewności wnioskowania	119
31	Vyvgart (efgartigimod alfa) we wskazaniu: leczenie uzupełniające do standardowej terapii dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoporaźną (gMG), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR)	120
31.1	Przedmiot analizy	120
31.2	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	120
31.3	Ocena populacji docelowej	121
31.4	Ocena jakości dowodów naukowych	121
31.5	Ocena siły interwencji	121
31.6	Ocena ekonomiczna	122
31.7	Ocena niepewności wnioskowania	122
32	Xenpozyme (olipudaza alfa) we wskazaniu: u dzieci i młodzieży oraz dorosłych jako enzymatyczna terapia zastępcza w leczeniu objawów niedoboru kwaśnej s핑omyelinazy (ang. Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD) typu A/B lub B, niezwiązanych z ośrodkowym układem nerwowym (OUN)	123
32.1	Przedmiot analizy	123
32.2	Podsumowanie jakości materiału dowodowego	123
32.3	Podsumowanie wyników badania RCT.....	124
32.4	Podsumowanie wyników badań jednoramiennych	125
32.5	Bezpieczeństwo.....	126
32.6	Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	126
33	Zokinvy (lonafarnib) we wskazaniu: leczenie pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych z genetycznie potwierdzonym rozpoznaniem zespołu progerii Hutchinsona-Gilforda lub progeroidowej laminopatii z wadliwą obróbką prelamin (ang. processing deficient progeroid laminopathy), które są związane z	

heterozygotyczną mutacją genu <i>LMNA</i> z gromadzeniem białka podobnego do progeryny lub z homozygotyczną albo złożoną heterozygotyczną mutacją genu <i>ZMPSTE24</i>	128
33.1 Przedmiot analizy	128
33.2 Podsumowanie jakości materiału dowodowego	128
33.3 Podsumowanie siły interwencji.....	129
33.4 Podsumowanie oceny ekonomicznej	129
Wykaz załączników	131

1 Amvuttra (wutrisyran) we wskazaniu: leczenie dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (hATTR) dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania

1.1 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest produkt leczniczy Amvuttra (wutrisyran sodu) zarejestrowany 15.09.2022 r. we wskazaniu: leczenie dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (hATTR, ang. hereditary transthyretin-mediated amyloidosis) u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania.

Lek został zakwalifikowany do grupy: ATC: N07XX18 – Inne leki wpływające na układ nerwowy. Decyzją wykonawczą KE zaliczany jest do leków sierocych od 25.05.2018 r. (EU/3/18/2026).

Amvuttra jest to roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 25 mg/0,5 ml. Zalecana dawka wutrisyranu to 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 3 miesiące. Wskazane jest uzupełnianie witaminy A w dawce wynoszącej, ale nie przekraczającej, od 2500 IU do 3000 IU witaminy A na dobę.

Przeciwwskazania do stosowania to: ciężka nadwrażliwość (np. anafilaksja) na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (sodu diwodorofosforan dwuwodny; disodu fosforan dwuwodny; sodu chlorek; woda do wstrzykiwań; sodu wodorotlenek; kwas fosforowy).

Przed leczeniem należy przeprowadzić badania w celu potwierdzenia dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (hATTR) z polineuropatią: sekwencjonowanie DNA (analizę amyloidowego wariantu TTR); typowanie amyloidu (immunohistochemia lub spektrometria mas); biopsja złogów amyloidu (możliwe miejsca biopsji: ślinianka wargowa; podskórna tkanka tłuszczowa ściany brzucha; skóra; nerka; nerw; przewodu pokarmowego, w tym błony podśluzowej) barwienie czerwienią Kongo. Ponadto, przed leczeniem wutrisyranem należy wykluczyć u pacjentki ciążę, a kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji. W razie nieplanowanej ciąży należy przerwać leczenie i kontrolować stężenie witaminy A w surowicy do momentu powrotu do prawidłowych wartości.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Dziedziczna amyloidoza transtyretynowa (hATTR) z polineuropatią to ciężka, rzadka, heterogenna choroba wieloukładowa z dominującym uszkodzeniem obwodowego układu nerwowego, spowodowana mutacjami w genie kodującym transtyretynę (TTR). Na skutek polineuropatii dochodzi do osłabienia i zaniku mięśni kończyn, utraty możliwości chodzenia, aż do całkowitego unieruchomienia chorego. Choroba wiąże się z szybko postępującą utratą jakości życia i prowadzi do przedwczesnego zgonu.

Według przeglądu systematycznego (Antonopoulos 2022) mediana wieku w momencie diagnozy pacjentów z hATTR wynosi 67,1 lat (95%CI: 64–70). Mediana wieku pacjentów w badaniach klinicznych wyniosła odpowiednio, 60 lat w HELIOS-A oraz 63 lata w APOLLO. Według oszacowań własnych Agencji hATTR odpowiada w Polsce za około 6 utraconych lat życia/pacjenta. Mediana przeżycia po rozpoznaniu choroby wynosi 4,7 roku (zakres od 1,3 do 24,8 roku), przy czym u pacjentów z kardiomiopatią przeżycie jest krótsze (3,4 roku) (Adams 2022).

Zgodnie z wynikami przeżycia pacjentów z hATTR, szacuje się, że w Polsce hATTR odpowiada za 0,4 DALY/100 tyś i 0,1 YLL/100 tyś. Oszacowanie obciążenia populacyjnego stanem klinicznym wg metodologii GBD oparto o dane najbliższe ocenianemu problemowi zdrowotnemu „Inne zaburzenia neurologiczne”, wynoszące ogółem dla Polski w 2019 r. odpowiednio 56,9 DALY/100 tyś. oraz 29,2 YLL/100 tyś. ludności.

Jedynie wytyczne kliniczne (CJNS 2022) odnoszą się jedynie do trwających badań klinicznych wutrisyranu i wskazują na zastosowanie inotersenu oraz patisyranu jako leczenia celowanego. Przeszczep wątroby stanowi jedynie opcję terapeutyczną i nie jest zalecany rutynowo.

Potencjalna decyzja o finansowaniu wutrisyranu ze środków publicznych powinna uwzględniać stosunek kosztów stosowania do efektów pozostałych terapii aktywnych, tj. patisyranu i inotersenu. Dostępne w Polsce alternatywne opcje terapeutyczne, tj. przeszczep wątroby, leczenie skierowane przeciw amyloidom i leczenie objawowe nie stanowią standardu postępowania w danym wskazaniu zgodnie z aktualnymi wytycznymi postępowania.

Amvuttra (wutrisyran) nie była dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Wcześniejsze oceny Agencji dotyczyły:

- tafamidisu w leczeniu hATTR z polineuropatią I lub II stopnia; lek uzyskał pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości oraz pozytywną Rekomendację Prezesa, jednak nie trafił na listę refundacyjną.
- patisyranu i inotersenu w leczeniu hATTR z polineuropatią I lub II stopnia; leki oceniano w ramach TLK, jednakże nie otrzymały pozytywnej Opinii Rady Przejrzystości i nie znalazły się na liście TLK.

1.3 Ocena populacji docelowej

Populację docelową dla ocenianej technologii medycznej oszacowano na maksymalnie 48 pacjentów rocznie. Przyjęto, że wszyscy pacjenci będą stosować wutrisyran. Wielkości populacji kwalifikującej się do leczenia w pierwszym i drugim roku po objęciu refundacją to odpowiednio 8 i 16 osób.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Do analizy klinicznej włączono jedno pierwotne badanie kontrolne z randomizacją (RCT; klasyfikacja IIA zgodnie z wytycznymi HTA Agencji), porównujące wutrisyran bezpośrednio z patisyranem (HELIOS-A) oraz pośrednio z placebo (porównanie naiwne z zewnętrzną grupą kontrolną z badania APOLLO). Zaraportowano wyniki do 18 miesiąca obserwacji. Badanie jest kontynuowane, a planowana data zakończenia to październik 2026 r.

W badaniu HELIOS-A oceniano głównie surogatowe punkty końcowe: (1) pierwszorzędowy: mNIS+7 (ang. Modified Neuropathy Impairment Score +7) po 9 miesiącu; (2) drugorzędowe: mNIS+7 po 18 miesiącu oraz 10-MWT (ang. 10-meter Walk Test), mBMI (ang. modified Body Mass Index), R-ODS (Rasch built Overall Disability Scale) odpowiednio po 9 i 18 miesiącu obserwacji oraz jakość życia w skali Norfolk QOL-DN (ang. The Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy) po 9 i 18 miesiącu obserwacji. Wartości minimalnej istotnej klinicznie różnicy (MCID, ang. minimally clinically important difference) dla uwzględnionych w badaniu punktów końcowych nie są dostępne w literaturze.

Na niepewność wyników badań wskazuje wysokie ryzyko błędu systematycznego w jedynym dostępnym badaniu klinicznym (zgodnie z oceną w skali Risk of bias Tool 2.0).

Ograniczenia wynikające z danych badania w kontekście ocenianego problemu zdrowotnego, to: (1) ograniczenia wynikające z metodyki (brak bezpośredniego porównania z placebo, krótki czas obserwacji, brak zaślepienia), (2) brak oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonym badaniu (brak wpływu na przeżycie pacjentów), (3) wprowadzenie modyfikacji do skali mNIS+7, która mogła wpłynąć na wykazanie wyników na korzyść interwencji w porównaniu z placebo, (4) brak walidacji skali wykorzystywanej do oceny pierwszorzędowego punktu końcowego, (5) wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

1.5 Ocena siły interwencji

Do badania HELIOS-A włączono dorosłych pacjentów do 85 roku życia z diagnozą hATTR i neuropatią. 122 pacjentów otrzymywało wutrisyran (25 mg we wstrzyknięciu co 3 miesiące); 42 pacjentów otrzymywało patisyran (0,3 mg/kg m.c. co 3 tygodnie), a zewnętrzna grupa placebo (z badania APOLLO) objęła 77 pacjentów.

Zastosowanie wutrisyranu w porównaniu z patisyranem wskazało brak istotnych statystycznie różnic w wynikach.

Zastosowanie wutrisyranu w porównaniu z placebo wpłynęło na istotną statystycznie: (1) poprawę w skali mNIS+7 po 9 i 18 miesiącach obserwacji, tj. zmniejszenie nasilenia upośledzenia neurologicznego (Δ odpowiednio -2.24 vs. 14.76, MD=-17,00 [95%CI: -21,78; -12,22] oraz -0.46 vs. 28.09, MD=-28,55 [95%CI: -34,00; -23,10]; (2) poprawę w skali Norfolk QOL-DN po 9 i 18 miesiącach obserwacji, tj. poprawę jakości życia (odpowiednio MD=-16,20 [95%CI: -21,70; -10,80] oraz MD=-21,00 [95%CI: -27,10; -14,90]; (3) nieznaczną poprawę w skali 10-MWT po 9 i 18 miesiącach obserwacji, tj. poprawę sprawności (odpowiednio MD=0,13 [95%CI: 0,07; 0,19] oraz MD=0,24 [95%CI: 0,15; 0,33], (4) poprawę w wyniku mBMI po 9 miesiącu obserwacji, tj. zmniejszenie nasilenia zaburzeń odżywiania (MD=67,80 [95%CI:

43,00; 92,60]); (5) pogorszenie w wyniku mBMI po 18 miesiącach obserwacji, tj. zwiększenie nasilenia zaburzeń odżywiania (MD=140,70 [95%CI: 108,40;172,90]); (6) poprawę w skali R-ODS po 9 i 18 miesiącu obserwacji, tj. zmniejszenie nasilenia niesprawności (odpowiednio MD=4,30 [95%CI: 2,70;6,00] oraz MD=8,40 [95%CI: 6,50; 10,40]).

Istotność kliniczna zastępczych punktów końcowych była niepewna, przy wykazanej istotności statystycznej danych.

Oceniana technologia wykazuje bezpieczeństwo nie gorsze niż komparator (placebo). Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia obejmowały ostrą niewydolność krążenia, infekcję COVID-19 i okluzję tętnicy biodrowej (każde n=1; 0,8%), z których żadne nie zostało uznane za związane z wutrisyranem. Udział zgonów był istotnie wyższy z grupie placebo niż w ramieniu interwencji (7,8% vs. 1,6%) (w ramieniu wutrisyranu żaden ze zgonów nie został uznany za związany z lekiem; w tym jeden zgon spowodowany był COVID-19). Najczęstsze zdarzenia niepożądane raportowane w obu ramionach badania obejmowały upadki (28,6% vs. 18,0%), ból w obrębie kończyny (10,4% vs. 14,8%) i biegunkę (37,7% vs. 13,9%).

W celu oceny potencjału innowacyjnego wutrisyranu poszukiwano dowodów skuteczności wutrisyranu względem tafamidisu, tj. leku wcześniej ocenianego przez Agencję w analizowanym wskazaniu (patrz również rozdział **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**). Odnaleziono jeden przegląd systematyczny literatury ukierunkowany na porównanie skuteczności patisyranu (tj. leku o porównywalnej skuteczności do wutrisyranu) z tafamidisem (Plante 2018). Porównanie pośrednie prowadzono przy użyciu standardowej metody Buchera przez placebo. Patisyran wykazał istotnie statystycznie wyższą skuteczność we wszystkich analizowanych punktach końcowych w 18 miesiącu obserwacji (mNIS+7, Norfolk QOL-DN, mBMI). Analiza wrażliwości potwierdziła wyniki analizy podstawowej.

W związku z powyższym można wnioskować, że wutrisyran, który charakteryzuje się zbliżoną skutecznością do patisyranu (badanie HELIOS-A) powinien wykazywać istotnie wyższą skuteczność względem tafamidisu.

1.6 Ocena ekonomiczna

Z uwagi na brak analizy przeżycia całkowitego pacjentów we włączonych badaniach klinicznych ocenę ekonomiczną interwencji oparto wyłącznie o oszacowania kosztów. Koszty interwencji szacowano na podstawie danych bazy Drugs.com oraz NICE (2022). Koszt dawki w przeliczeniu na polską walutę wyniósł od 0,5 mln zł do 1,1 mln zł. Terapia wutrisyranem może wiązać się z kosztem ok. 2 mln zł rocznie (cena leku na podstawie informacji NICE 2022) na jednego pacjenta.

W związku z niedawną rejestracją wutrisyranu nie są jeszcze dostępne analizy HTA i analizy ekonomiczne. Analizy ekonomiczne oceniające patisyran (lek o podobnej skuteczności do wutrisyranu) oszacowały ICUR vs. BSC na poziomie 125 256 GBP/QALY (tj. 658 663 PLN/QALY; NICE 2023) i 4 818 778 CAD/QALY (tj. 15 483 822 PLN/QALY; CADTH 2019).

Wutrisyran otrzymał jedną pozytywną rekomendację refundacyjną (NICE 2022). Jednakże w związku z dostępnością w Wielkiej Brytanii innych terapii aktywnych (patisyran, inotersen) rekomendacja ta oparta jest głównie o możliwość obniżenia kosztów terapii u niektórych pacjentów (np. z wysoką masą ciała).

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Zaufanie do oszacowanego efektu interwencji jest ograniczone, a rzeczywisty efekt może się różnić od wykazanego w badaniach klinicznych. Jest niepewne jak wyniki badania przekładają się na istotne klinicznie efekty dla pacjentów. W badaniu klinicznym nie oceniano wpływu terapii na przeżycie pacjentów, pomimo potencjalnie stosunkowo krótkiej mediany przeżycia pacjentów od momentu diagnozy (zgodnie z wynikami Antonopoulos (2022), pięcioletnie przeżycie osiągnęło 52,8% pacjentów z naturalnym przebiegiem choroby (95%CI: 45,2-60,4);

Najistotniejsze ograniczenia dotyczące wnioskowania to:

- dostępność wyłącznie jednego badania pierwotnego, którego podstawę oceny stanowiło naiwne porównanie z zewnętrzną grupą placebo, i które oceniało głównie surogatowe punkty końcowe.
- wysokie ryzyko błędu systematycznego w badaniu rejestracyjnym,

-
- brak analizy ekonomicznej wynikający z ograniczeń badania klinicznego oraz braku wiarygodnych danych kosztowych.

2 Artesunate Amivas (artezunat) we wskazaniu: do stosowania w leczeniu początkowym ciężkiej malarii u osób dorosłych i dzieci

2.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Artesunate Amivas, którego substancją czynną jest artezunat, zgodnie z ChPL, wskazany jest do stosowania w leczeniu początkowym ciężkiej malarii u osób dorosłych i dzieci.

Zalecana dawka produktu wynosi 2,4 mg/kg mc. we wstrzyknięciu dożylnym w godzinie 0, a następnie po 12 i 24 godzinach. Po co najmniej 24 godzinach (3 dawkach) leczenia produktem Artesunate Amivas pacjenci, którzy nie tolerują leków doustnych, mogą nadal otrzymywać dożylnie dawkę 2,4 mg/kg mc. co 24 godziny (od 48 godziny po rozpoczęciu terapii).

Przeciwwskazaniem do stosowania leku jest nadwrażliwość na substancję czynną, na jakikolwiek inny lek przeciw malarii zawierający artemizyninę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, a także jednoczesne przyjmowanie induktorów lub inhibitorów UGT.

Diagnostyka przy kwalifikacji obejmuje potwierdzenie u pacjenta malarii.

Komentarz analityków AOTMiT:

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL, produkt leczniczy Artesunate Amivas nie działa na postaci przetrwalnikowe Plasmodium w formie hipnozoitu w wątrobie. W związku z tym, w przypadku malarii wywołanej przez P. vivax oraz P. ovale, po początkowym leczeniu ocenianym w raporcie produktem, terapia powinna zostać uzupełniona o lek przeciwmalaryczny wykazujący aktywność wobec postaci przetrwalnikowych Plasmodium.

Diagnostyka malarii, zgodnie z badaniem rejestracyjnym, obejmuje testy immunochromatograficzne wykrywające antygen pasożyta (białko bogate w histydynę 2 (ang. histidine-rich protein 2, HRP2) lub dehydrogenazę mleczanową (ang. lactate dehydrogenase, LDH)).

Badania antygeny w kierunku malarii P.falciparum, P.vivax, P.malariae., P.ovale są refundowane w Polsce (kod badania X23).

Dodatkowo, lekarz powinien potwierdzić rozpoznanie ciężkiej malarii (kryteria rozpoznania ciężkiej malarii zostały opisane w rozdziale 3.1.2.).

2.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Malaria jest chorobą wywoływaną przez pierwotniaki z rodzaju *Plasmodium* – zarodźce malarii: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*. Choroba przenoszona jest przez samice komarów (rodz. *Anopheles*). Ponad 90% zachorowań ma miejsce w Afryce Subsaharyjskiej. W Polsce choroba ta nie występuje endemicznie. Najbardziej typowym objawem malarii jest szybko narastająca wysoka gorączka. Ciężka postać choroby zdefiniowana jest przez kliniczne lub laboratoryjne dowody dysfunkcji narządów.

Zgodnie z danymi GBD, zarówno szacowana utrata lat życia w pełnym zdrowiu (YLLs) w związku z malarią, jak i lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALYs) w związku z malarią wynoszą w Polsce 0 na 100 tys.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej rekomendują stosowanie artezunatu pozajelitowo w leczeniu ciężkiej malarii. Jako alternatywę, gdy artezunat nie jest dostępny, zaleca się stosowanie artemeteru lub chininy.

Obecnie w Polsce, zgodnie z Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r., w ramach refundacji aptecznej refundowana jest chlorochina. Leczenie malarii w warunkach szpitalnych jest w pełni refundowane.

Oszacowane zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wynosiłyby 3,15 dla populacji polskiej.

2.3 Ocena populacji docelowej

Średnia (wraz z 95% przedziałem ufności) zapadalności na malarię w Polsce w latach 1958 – 2022 wyniosła 0,05 (95% CI: 0,0473; 0,0586) na 100 tys. osób.

Do oszacowania liczby przypadków malarii w Polsce wykorzystano dane Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego PZH – Państwowego Instytutu Badawczego oraz Głównego Urzędu Statystycznego. Na lata 2023-2027 szacowana populacja będzie wynosić ok. 20 przypadków malarii rocznie.

2.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Zidentyfikowano główne badanie rejestracyjne dla produktu leczniczego Artesunate Amivas – badanie SEQUAMAT (South East Asian Chinina Artesunate Malaria Trial) oraz badanie AQUAMAT (African Quinine Artesunate Malaria Trial). Oba badania były badaniami randomizowanymi, dwuramiennymi. Jako komparator przyjęto terapię chininą trwającą 7 dni.

Ocena skuteczności w badaniu głównym dokonana została na podstawie pierwszorzędnego punktu końcowego tj.: śmiertelności z powodu ciężkiej malarii zdefiniowanej jako śmiertelność wewnątrzszpitalna oraz drugorzędowych punktów końcowych, w tym m.in. następstw neurologicznych i czasu rekonwalescencji.

2.5 Ocena siły interwencji

W badaniu rejestracyjnym SEQUAMAT śmiertelność osób z ciężką malarią wyniosła 19,8% przy zastosowaniu artezunatu w porównaniu do 28,1% z chininą, co stanowiło istotną statystycznie korzyść. Wskaźniki śmiertelności różniły się znacząco pomiędzy krajami. W ramieniu interwencji 40,5% pacjentów doświadczyło przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego, w ramieniu interwencji 46,4% osób. W ramieniu interwencji oraz komparatora najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia nerek i dróg moczowych (24,4%), w tym odpowiednio 19,2% i 24,4% stanowiła niewydolność nerek.

W badaniu rejestracyjnym AQUAMAT wskaźniki zgonów w populacji ITT w obu grupach leczenia były niższe w porównaniu do tych w SEQUAMAT, wynosząc 8,5% w grupie artezunatu i 10,9% w grupie chininy. Stwierdzono również korzystny wpływ artezunatu w zakresie śmiertelności wśród dzieci spełniających kryteria ciężkiej malarii. Częstość zdarzeń niepożądanych była podobna w ramieniu interwencji i komparatora. W obu ramionach najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym były konwulsje (odpowiednio 10,1% w ramieniu interwencji i 8,3% w ramieniu komparatora).

Komentarz analityków AOTMiT:

Niektóre AEs, m.in. zaburzenia czynności nerek czy niedokrwistość, są również objawami malarii i ciężkiej malarii (rozdz.3.1.2), dlatego ocena związku przyczynowo-skutkowego między ich wystąpieniem, a stosowaniem ocenianej terapii jest niejednoznaczna.

2.6 Ocena ekonomiczna

Oszacowane zyskane lata życia (ang. life years gained, LYG) wynoszą 3,15 dla populacji polskiej. Obliczony na podstawie dostępnych cen leków średni koszt pełnego cyklu terapii dla ocenianej technologii wynosi [REDACTED]

Oszacowana wartość ICER wyniosła [REDACTED]

Komentarz analityków AOTMiT:

W Polsce pacjenci z malarią leczeni są w ramach hospitalizacji rozliczanej w obrębie grupy rozliczeniowej S60 Choroby zakaźne niewirusowe. Świadczenie to zostało wycenione na 2 362 pkt. co w przeliczeniu daje 3 826,44 PLN za pobyt szpitalny trwający do 24 dni (Tabela 4). Zgodnie z danymi literaturowymi, pacjent przez cały okres trwania terapii przeciwmalarycznej będzie hospitalizowany, a czas trwania hospitalizacji nie powinien być dłuższy niż 12-14 dni. W ramach świadczenia pacjent otrzymuje wymagane leki. Ze względu na to, że oszacowany koszt pełnej terapii z zastosowaniem ocenianej technologii przekracza aktualną wartość grupy JGP S60 należałoby rozważyć zwiększenie jej wyceny.

Badania rejestracyjne wskazują, że terapia ocenianą technologią powinna być uzupełniona terapią doustną obejmującą doksycyklinę i artezunat. Natomiast, zgodnie z ChPL, po leczeniu początkowym ciężkiej malarii z użyciem artezunatu należy zawsze przeprowadzić pełny cykl leczenia z zastosowaniem odpowiednich doustnych leków przeciwmalarycznych.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 1 artykuł z analizą ekonomiczną dla płatnika zambijskiego. Zgodnie z wynikami analizy podstawowej efekty zdrowotne wyniosły odpowiednio dla artezunatu i chininy: 5,99 QALY i 5,22 QALY, natomiast ICER dla artezunatu vs. chinina wyniósł ok. 91 USD/QALY. Analizy wykazały, że korzyści zdrowotne związane ze stosowaniem artezunatu u dzieci z ciężką malarią są opłacalne w porównaniu ze stosowaniem chininy przy powszechnie akceptowanym progu gotowości do zapłaty. Ponadto leczenie wykazało zwiększone koszty i zwiększoną skuteczność. Jednocześnie niektóre przypadki wykazały, że leczenie kosztuje mniej i ma większą skuteczność niż lek porównawczy. Terapia artezunatem jest wysoce opłacalnym sposobem leczenia ciężkiej malarii w Zambii i można przewidywać, że znacznie zmniejszy śmiertelność spowodowaną tą chorobą.

W wyniku przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Artesunate Amivas ani rekomendacji finansowych dotyczących stosowania ocenianej technologii.

2.7 Ocena niepewności wnioskowania

Wnioskowanie dotyczące analizowanej technologii obarczone jest niepewnością związaną z przenoszalnością wyników badania do warunków polskich i oszacowaniem wielkości populacji docelowej, jednakże ryzyko istotnego błędu w oszacowaniach jest niewielkie, ze względu na stosunkowo wysoką skuteczność udokumentowaną w postaci redukcji śmiertelności i stosunkowo niską ceną. W krajach o niższym dochodzie uznano terapię za efektywną.

3 Breyanzi (lizokaptagen maraleucel) we wskazaniu: dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego

3.1 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest lek Breyanzi (lizokaptagen maraleucel) zarejestrowany we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego.

Pozostałe zarejestrowane wskazania leku Breyanzi stanowią: „leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym stopnia 3B (ang. *follicular lymphoma grade 3B*, FL3B) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego” oraz „leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (ang. *primary mediastinal B-cell lymphoma*, PMBCL) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego”.

Leczenie produktem leczniczym Breyanzi polega na podaniu w infuzji pojedynczej dawki dyspersji żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR. Dawka docelowa wynosi 100×10^6 żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR. Leczenie wstępne obejmuje podawaną dożylnie przez 3 dni chemioterapię limfodeplecyjną złożoną z cyklofosfamidu i fludarabiny. Dodatkowo, 30 – 60 minut przed rozpoczęciem infuzji produktu leczniczego Breyanzi, u pacjenta należy zastosować premedykację paracetamolem i difenhydraminą lub innym lekiem przeciwhistaminowym H₁.

Breyanzi to produkt leczniczy do immunoterapii ukierunkowanej na antygen CD19, wykorzystującej zmodyfikowane genetycznie autologiczne komórki. Wiązanie się receptora CAR z antygenem CD19 ulegającym ekspresji na powierzchni zmienionych nowotworowo i prawidłowych limfocytów B indukuje aktywację i proliferację limfocytów T z ekspresją receptora CAR, uwalnianie cytokin prozapalnych i cytotoksyczne uśmiercanie komórek docelowych.

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

3.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Chłoniaki niezziarnicze rozlane z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) to grupa nowotworów układu chłonnego wywodząca się z dojrzałych obwodowych limfocytów B, pochodzących z ośrodków rozmnażania. Pierwotnym umiejscowieniem DLBCL są najczęściej węzły chłonne, ale w 40% przypadków pierwotna lokalizacja może być pozawęzłowa (najczęściej przewód pokarmowy lub jądra, tarczyca, skóra, pierś, kości, mózg, u części pacjentów zajęty jest szpik kostny).

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B należą do chłoniaków agresywnych, w przebiegu których przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy. DLBCL cechuje znaczna wrażliwość na immunochemioterapię i radioterapię, dlatego też u chorych na DLBCL leczenie powinno być wdrożone jak najwcześniej, a u zdecydowanej większości zasadniczym celem terapeutycznym powinno być uzyskanie całkowitej remisji i wyleczenia. Rokowanie u chorych na DLBCL zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych. Odsetek wystąpienia odpowiedzi całkowitej (CR) u chorych w stopniu zaawansowania I–II według Ann Arbor wynosi prawie 100%, a przeżyć 5-letnich ponad 85%. w stopniu zaawansowania III–IV według Ann Arbor odsetek CR wynosi około 75%, a przeżyć 5-letnich 50–60%.

Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (współczynnik na 100 tys.) dla polskich pacjentów chorujących na chłoniaki niezziarnicze, na rok 2019 wynosił ogółem 138,90 (117,45-163,31), odpowiednio: 113,52 (90,50-140,18) dla kobiet i 165,93 (133,44-208,00) dla mężczyzn. Natomiast utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu YLL (współczynnik na 100 tys.) dla wspomnianej populacji wynosiły ogółem 132,09 (110,92-156,05), odpowiednio: 107,84 (85,18-134,06) dla kobiet i 157,92 (126,75-200,80) dla mężczyzn.

Według polskich wytycznych najskuteczniejszym postępowaniem w trzeciej i kolejnych liniach leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B jest zastosowanie polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem bądź piksantronu. Przy czym wytyczne te opublikowane zostały w 2020 r. przed datą rejestracji ocenianego leku.

Wytyczne NCCN zalecają terapię CAR T-cell (axicabtagene ciloleucel lub tisagenlecleucel lub lisocabtagene maraleucel) u chorych, u których osiągnięto częściową remisję choroby po terapii drugiej linii (niezależnie od ich kwalifikacji do przeszczepu) oraz u chorych z nawrotem choroby po osiągnięciu remisji całkowitej po terapii drugiej linii lub z progresją choroby. Należy dodać, że autorzy nie wskazują na wyższość którejkolwiek z terapii CAR-T, traktowane są one równorzędnie.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r., w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki b-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)” finansowany jest: piksantron, polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, **aksykabtagen cyloleucel oraz tisagenlecleucel**.

3.3 Ocena populacji docelowej

Oszacowania populacji zostały dokonane w oparciu o informacje zawarte w opracowaniu analitycznym dla leku Polivy (polatuzumab wedotyny) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w ramach Funduszu Medycznego 2020.¹

Zgodnie z przyjętymi założeniami oszacowania, roczna liczebność populacji docelowej wyznaczona na podstawie opracowania dla leku Polivy wyniesie ok. **200 osób**.

Jako, że lek jest przyjmowany jednorazowo, pacjenci przyjmujący ocenianą technologię nie ulegają kumulacji, w związku z czym liczba osób kwalifikujących się do leczenia lekiem Breyanzi co roku będzie stała.

3.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Zidentyfikowano 2 badania rejestracyjne dla produktu Breyanzi w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego. Były to jednoramiennie, wieloośrodkowe, wielokohortowe, otwarte badania kliniczne fazy 1 oraz 2.

Jakość badań TRANSCEND-NHL-001 oraz TRANSCENDWORLD oceniono na wysoką (ocena 7/8) na podstawie skali NICE dla badań jednoramiennych. Szczegółową ocenę badań przedstawiają: **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** oraz **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**

Do głównych ograniczeń wyodrębnionych badań rejestracyjnych należą przede wszystkim: brak komparatora, prowadzenie badań metodą otwartej próby oraz krótki okres obserwacji i niska liczebność badanych w badaniu TRANSCENDWORLD.

W badaniach rejestracyjnych skuteczność leczenia oceniano na podstawie odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), CRR, PFS, EFS (tylko w badaniu TRANSCENDWORLD), 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 obarczone 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.

Wymienione ograniczenia w znacznym stopniu mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Polivy (polatuzumab wedotyny) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych*, Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 016/2020, Warszawa, 19.02.2021 r., str. 27.

3.5 Ocena siły interwencji

Z uwagi na brak grupy kontrolnej w badaniach 017001 (TRANSCEND NHL) i JCAR017-BCM-001 (TRANSCEND WORLD) nie jest możliwe wiarygodne obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej technologii w postaci QALYG lub LYG zatem szcunki te należy traktować z dużą dozą niepewności.

Wyniki uzyskane w badaniach rejestracyjnych różniły się między sobą, należy jednak podkreślić, że badania te różniły się wielkością badanej populacji (badanie TRANSCEND WORLD=36, badanie TRANSCEND NHL=216) oraz czasem obserwacji. W zakresie przeżycia całkowitego dłuższą medianą OS charakteryzowało się badanie TRANSCEND WORLD. Mediana OS w badaniu TRANSCEND NHL dla populacji oceny skuteczności wynosiła 12,4 miesiąca natomiast w badaniu TRANSCEND WORLD wynosiła 14,98 miesiąca. Z kolei wskaźnik obiektywnych i całkowitych odpowiedzi był korzystniejszy dla badania TRANSCEND NHL. Dotychczasowe wyniki wskazują, że ORR i CRR w populacji oceny skuteczności (badanie TRANSCEND NHL) wynosiły odpowiednio 72,7% oraz 53,2%, a w kohorcie 1 JCAR017 61,1% i 33,3% (badanie TRANSCEND WORLD). Czas trwania odpowiedzi (DoR) w badaniu TRANSCEND NHL wyniósł 20,2 miesiąca z medianą czasu obserwacji 19,9 miesiąca natomiast w badaniu TRANSCEND WORLD 3,5 miesiąca z medianą czasu obserwacji 11,37 miesiąca. Brak osiągnięcia górnej granicy przedziałów dla tego punktu końcowego świadczy o niedojrzałości wyników oraz krótkim okresie obserwacji co utrudnia wnioskowanie na temat skuteczności ocenianej interwencji i możliwości uzyskania trwałej, całkowitej odpowiedzi.

Ocena bezpieczeństwa przeprowadzona została na podstawie European Public Assessment (EPAR) dotyczącego leku Breyanzi oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Breyanzi. Przedstawione wyniki opisane w EPAR obejmowały 4 badania: 2 opisane w niniejszym raporcie oraz dodatkowe 2 z czego jedno, JCAR017-BCM-002, dotyczyło terapii skojarzonej preparatu Breyanzi z innymi lekami.

Leczenie produktem Breyanzi zostało przerwane przed zakończeniem badania u 33,8% uczestników badań klinicznych stanowiących podstawę oceny bezpieczeństwa klinicznego analizowanego produktu leczniczego (z datą docięcia dla każdego z badań wskazaną w **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**). U 4,3% uczestników przerwanie przyjmowania produktu leczniczego nastąpiło z przyczyn innych niż śmierć.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi dowolnego stopnia były: neutropenia (67%), niedokrwistość (48%), CRS (39%), zmęczenie (38%) i małopłytkowość (37%).

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: CRS (17%), encefalopatia (11%), zakażenie nieokreślonym patogenem (6%), neutropenia (4%), małopłytkowość (4%), afazja (4%), gorączka (4%), zakażenie bakteryjne (4%), majaczenie (4%), drżenie (4%), gorączka neutropeniczna (3%) i niedociśnienie tętnicze (3%).

Do najczęstszych działań niepożądanych stopnia 3. lub wyższego należały: neutropenia (63%), niedokrwistość (35%), małopłytkowość (29%), leukopenia (21%), zakażenie nieokreślonym patogenem (9%) oraz gorączka neutropeniczna (8%).

Brak grupy kontrolnej i brak randomizacji uniemożliwiają wiarygodną interpretację wyników dotyczących jakości życia oraz skuteczności ocenianej technologii. Ograniczeniem jest również zbyt krótki okres obserwacji, ze względu na wciąż trwające badanie. Wnioskowanie o obecności bądź braku efektu leczenia oraz przybliżone jego oszacowanie na podstawie porównania wyników badań TRANSCEND NHL i TRANSCEND WORLD z danymi historycznymi lub z naturalnym przebiegiem choroby jest obciążone znaczną niepewnością.

3.6 Ocena ekonomiczna

Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywnym wyniósł 0,51 LYG (95% CI: 0,35; 0,64). Należy jednak podkreślić, że ze względu na niską jakość dowodów naukowych, obliczenia te obciążone są dużą niepewnością.

Przeprowadzone analizy wskazują, że oszacowany koszt leku Breyanzi dla jednego pacjenta wynosi ok. 2 mln PLN. Przy tak wysokiej cenie leku, aby terapia ocenianą technologią była opłacalna, należałoby się spodziewać efektu zdrowotnego na poziomie co najmniej 23 QALYs. Ze względu na brak badań RCT można sądzić, że nie ma istotnych różnic pod względem skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy ocenianą technologią a pozostałymi preparatami CAR-T. Zatem w ocenie

Agencji, niezrozumiała jest cena leku Breyanzi, przewyższająca dostępne komparatory. Cena najtańszego komparatora (Kymriah) wynosi 1 442 448,00 PLN i jest niższa o około 600 tys. od Breyanzi.

Odnaleziono jedną analizę ekonomiczną agencji HTA – CADTH. W oszacowaniach wskaźnik ICUR przedstawiony przez wnioskodawcę wynosił 127 679 CAD/QUALY (\approx 412 671 PLN/QUALY) dla efektu zdrowotnego 3,32 QUALYs. W ocenie CADTH nie można określić szacunkowej efektywności kosztowej dla Breyanzi w porównaniu do chemioterapii ratunkowej lub innych terapii CAR-T z powodu ograniczonych dowodów klinicznych. Wyniki analizy ekonomicznej zaproponowanej przez wnioskodawcę przedstawiają efekt zdrowotny na poziomie 3,32 QUALYs, natomiast mediana dla OS z jednoramiennego badania TRANSCEND NHL wynosiła 12,4 miesiąca (95% CI: 9,2; 28 ,6), zatem wiarygodność uzyskanego QUALY może budzić pewne wątpliwości. Dodatkowo Komitet Ekspertów wskazuje brak uzasadnienia dla tak wysokiej ceny dla ocenianej technologii.

Podobne zastrzeżenia można mieć do odnalezionych analiz ekonomicznych, w których również przedstawione QUALYs przewyższają wyniki dla median OS uzyskanych z badań.

3.7 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 i grupy docelowej przyjęto szereg założeń warunkujących pewne ograniczenia wnioskowania.

4 BREYANZI (lizokaptagen maraleucel) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym stopnia 3B po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego

4.1 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest lek Breyanzi (lizokaptagen maraleucel) zarejestrowany we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym stopnia 3B (ang. *follicular lymphoma grade 3B*, FL3B) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego.

Pozostałe zarejestrowane wskazania leku Breyanzi stanowią: „leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego” oraz „leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (ang. *primary mediastinal B-cell lymphoma*, PMBCL) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego”.

Leczenie produktem leczniczym Breyanzi polega na podaniu w infuzji pojedynczej dawki dyspersji żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR. Dawka docelowa wynosi 100×10^6 żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR. Leczenie wstępne obejmuje podawaną dożylnie przez 3 dni chemioterapię limfodeplecyjną złożoną z cyklofosfamidu i fludarabiny. Dodatkowo, 30–60 minut przed rozpoczęciem infuzji produktu leczniczego Breyanzi, u pacjenta należy zastosować premedykację paracetamolem i difenhydraminą lub innym lekiem przeciwhistaminowym H₁.

Breyanzi to produkt leczniczy do immunoterapii ukierunkowanej na antygen CD19, wykorzystującej zmodyfikowane genetycznie autologiczne komórki. Wiązanie się receptora CAR z antygenem CD19 ulegającym ekspresji na powierzchni zmienionych nowotworowo i prawidłowych limfocytów B indukuje aktywację i proliferację limfocytów T z ekspresją receptora CAR, uwalnianie cytokin prozapalnych i cytotoksyczne uśmiercanie komórek docelowych.

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii dorosłych osób z FL3B oraz identyfikacja niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej w warunkach polskich, wraz z określeniem stopnia obciążenia chorobą i zbadanie możliwości przeprowadzenia modelowania farmakoekonomicznego.

4.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Chłoniak grudkowy (ang. *Follicular Lymphoma*, FL) jest jednym z częstszych podtypów chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu (ang. *Indolent Non-Hodgkin Lymphoma*, INHL). Wywodzi się z małych komórek B.

Częstość występowania chłoniaków nieziarniczych wzrasta z wiekiem, z medianą zachorowania 59 lat. Kobiety chorują 1,7 razy częściej od mężczyzn. Według informacji zawartych w publikacji przeglądowej Barraclough 2021, pacjenci z FL3B stanowią 5-10% przypadków FL.

Istnieje konsensus co do tego, że FL3B ma agresywny przebieg, odpowiadający przebiegowi chłoniaka z rozlanych dużych komórek B (DLBCL). Rozróżnienie pomiędzy FL3B i DLBCL opiera się głównie na histologii, występuje jednak duża zbieżność w profilu ekspresji genów, biologii choroby i obrazu klinicznego. Rokowanie u chorych z nawrotowym i opornym DLBCL jest złe, z przewidywanym czasem życia 12 miesięcy przy obecnie dostępnych terapiach. Przyjęto więc analogiczne rokowania dla chorych z FL3B.

Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (współczynnik na 100 tys.) dla polskich pacjentów chorujących na chłoniaki nieziarnicze, na rok 2019 wynosił ogółem 138,90 (117,45-163,31), odpowiednio: 113,52 (90,50-140,18) dla kobiet i 165,93 (133,44-208,00) dla mężczyzn. Natomiast utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu YLL (współczynnik na 100 tys.) dla wspomnianej populacji wynosiły ogółem 132,09 (110,92-156,05), odpowiednio: 107,84 (85,18-134,06) dla kobiet i 157,92 (126,75-200,80) dla mężczyzn.

Z uwagi na fakt, że mediana wieku zachorowania na FL3B wynosi 59 lat, a rokowania dla pacjentów stosujących obecnie dostępne terapie wskazują przeżycie bliskie 1 roku, szacunkowy wiek zgonu pacjentów przyjęto jako 60 lat. Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wynoszą 22,90. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą wynoszą 21,90. Wyłonione ograniczenia badań rejestracyjnych uniemożliwiają oszacowanie inkrementalnych korzyści zdrowotnych wynikających z przyjmowania ocenianej interwencji.

Komentarz Analityków

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, w przypadku analizowanej populacji zalecane jest stosowanie produktów leczniczych opartych na technologii CAR-T: aksykabtagenu cyloleucelu, tisagenlecleucelu lub lizokaptagenu maraleucelu – stanowiącego lek oceniany w niniejszym raporcie. Autorzy wytycznych nie wskazują na wyższość którejkolwiek z terapii CAR-T, traktowane są one równorzędnie. Żadna z terapii CAR-T nie jest w Polsce dostępna w ramach finansowania ze środków publicznych dla pacjentów z analizowanym wskazaniem. Aksykabtagen cyloleucel i tisagenlecleucel dostępne są w Polsce w ramach programu lekowego dla pacjentów z chłoniakami z dużych komórek B. W związku z powyższym lizokaptagen maraleucel stosowany w ramach monoterapii mógłby stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w ocenianej populacji.

4.3 Ocena populacji docelowej

Przeprowadzone oszacowanie wielkości populacji, która mogłaby skorzystać z leczenia lizokaptagenem maraleucelem wykazało, iż docelowa grupa osób objętych leczeniem wyniosłaby 70 (53-90) osób rocznie.

Lizokaptagen maraleucel podawany jest jednorazowo, w związku z czym w kolejnych latach nie następuje kumulacja leczonych nim pacjentów. Liczba osób leczonych rocznie w wariancie maksymalnym jest więc równa liczbie nowych przypadków rozpoznania choroby.

Przyjęte założenia oraz jakość danych źródłowych i potencjalne nowe substancje stosowane w analizowanym wskazaniu, dla przykładu zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej i refundowane w Polsce w innych wskazaniach aksykabtagen cyloleucel oraz tisagenlecleucel, wpływają na niepewność wnioskowania z przeprowadzonych oszacowań.

4.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Badania rejestracyjne 017001 (TRANSCEND NHL) oraz JCAR017-BCM-001 (TRANSCEND WORLD) są badaniami jednoramiennymi bez grupy kontrolnej i pomimo uzyskania wysokich ocen jakości zgodnie z narzędziem NICE (7/8 pkt oba), wnioskowanie na ich podstawie o skuteczności leczenia preparatem Breyanzi w ocenianym wskazaniu jest obciążone wysoką niepewnością z uwagi na brak komparatora.

Ze względu na dostępność alternatywnych terapii dla włączonej populacji, preferowane byłoby zaprojektowanie badania dwuramiennego RCT porównującego dwie terapie CAR-T we wskazaniu. Brak bezpośredniego porównania z grupą kontrolną oraz mała liczebność uczestników badania z analizowanym wskazaniem ograniczają wiarygodność wnioskowania. Wymienione ograniczenia uniemożliwiają obliczenie inkrementalnych efektów zdrowotnych dla ocenianej technologii.

4.5 Ocena siły interwencji

Skuteczność kliniczna

Z uwagi na brak grupy kontrolnej w badaniach 017001 (TRANSCEND NHL) i JCAR017-BCM-001 (TRANSCEND WORLD) nie jest możliwe obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej technologii w postaci QALYG lub LYG.

Dla żadnego z badań rejestracyjnych w EPAR Breyanzi nie zostały przedstawione wyniki dotyczące przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla populacji pacjentów chorujących na FL3B. Podano informację, że w momencie odcięcia danych 04.01.2021 wszyscy pacjenci z FL3B żyli.

Zarówno wskaźnik CR, jak i ORR, wyniosły 100% w przypadku uczestników z FL3B (4/4 pacjentów w badaniu 017001 oraz 2/2 pacjentów w badaniu JCAR017-BCM-001). Należy tu jednak zaznaczyć bardzo ograniczoną liczbę uczestników z FL3B w każdym z badań, która wpływa negatywnie na wiarygodność wnioskowania o skuteczności dla tej populacji pacjentów.

Dane dotyczące jakości życia zostały w badaniach rejestracyjnych uwzględnione dla całej populacji pacjentów biorących udział w badaniu, brak jest szczegółowych danych dla pacjentów z analizowanym wskazaniem.

Brak grupy kontrolnej i brak randomizacji uniemożliwiają wiarygodną interpretację wyników dotyczących jakości życia oraz skuteczności ocenianej technologii. Istotnym czynnikiem ograniczającym możliwość wnioskowania jest czas obserwacji uczestników badań. W badaniu rejestracyjnym I fazy mediana czasu obserwacji wyniosła 19,9 miesiąca, w badaniu II fazy - 11,6 miesiąca. Przy szacowanym przeżyciu chorych stosujących dostępne terapie wynoszącym ok. 12 miesięcy, czas obserwacji w badaniach pozostaje zbyt krótki, by móc wnioskować o zmianie w przeżyciu pacjentów przyjmujących ocenianą interwencję. Wnioskowanie o obecności bądź braku efektu leczenia oraz przybliżone jego oszacowanie na podstawie porównania wyników badań 017001 i JCAR017-BCM-001 z danymi historycznymi lub z naturalnym przebiegiem choroby byłoby obciążone znaczną niepewnością. Możliwość wiarygodnej interpretacji wyników ogranicza również bardzo mała liczba uczestników z FL3B w badaniach rejestracyjnych (4 uczestników z FL3B w badaniu I fazy, 2 w badaniu II fazy).

Bezpieczeństwo stosowania

U uczestników badań z FL3B nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku. Ograniczona liczebność uczestników z chłoniakiem grudkowym w badaniach klinicznych stanowiących podstawę oceny bezpieczeństwa leku Breyanzi (ukazanych w EPAR) oraz brak (VigiAccess, EudraVigilance, ChPL) lub znikoma ilość (FAERS) doniesień o wystąpieniu działań niepożądanych u tych pacjentów, uniemożliwiają właściwą ocenę bezpieczeństwa stosowania analizowanego produktu leczniczego dla tej grupy pacjentów.

W szerszej populacji pacjentów – z którymkolwiek z zarejestrowanych dla Breyanzi wskazań - zgodnie z ChPL Breyanzi, do najczęstszych działań niepożądanych należą: neutropenia (67%), niedokrwistość (48%), CRS (39%), zmęczenie (38%) i małopłytkowość (37%). Profil zgłaszanych działań niepożądanych w bazach FAERS, VigiAccess i EudraVigilance zbliżony jest do profilu zgłoszonych działań niepożądanych w ChPL. Wymienione w ChPL działania niepożądane mogą wpływać na jakość życia. Dane dotyczące jakości życia wskazują, że ocena ogólnego stanu zdrowia według pacjentów utrzymuje się w czasie lub ulega poprawie w stosunku do wartości początkowych. Jednakże krótki okres obserwacji wprowadza niepewność dotyczącą możliwości wystąpienia odległych działań niepożądanych. Ponadto brak grupy kontrolnej w badaniu rejestracyjnym oraz, ponownie, brak danych dotyczących jakości życia szczegółowo dla pacjentów z analizowanym wskazaniem, wpływają na ograniczenie wnioskowania.

4.6 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.

Przeprowadzono zestawienie kosztów leczenia obecnie refundowaną opcją terapeutyczną (obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną) z kosztem podania ocenianej interwencji (Breyanzi).

W kosztach terapii ocenianą interwencją uwzględniono koszt leku Breyanzi, a nie uwzględniono kosztów dodatkowych, tj. premedykacji, kosztów leczenia działań niepożądanych terapii, kosztów hospitalizacji. Ze względu na wysoką cenę leku, inne koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na cenę sumaryczną.

Tabela 1. Zestawienie kosztów: oceniana technologia vs. komparator

Parametr	Oceniana technologia	Komparator	Różnica
	1	2	3=1-2
Koszt leczenia [PLN]	2 046 893,28	245 059,46	1 801 833,82

Szacunkowy koszt leczenia komparatorem jest o ok 1,8 mln PLN niższy od kosztu leczenia ocenianą technologią. Z uwagi na wyłonione ograniczenia uniemożliwiające porównanie efektów zdrowotnych terapii ocenianą technologią i komparatorem, Analitycy Agencji porzucili na zestawieniu kosztów obu interwencji.

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących stosowania leku Breyanzi u pacjentów z ocenianym wskazaniem.

W wyniku wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych odnaleziono jedną – kanadyjską (CADTH), która wydała warunkowo pozytywną ocenę dla analizowanego leku, jednak wykluczyła oceniane wskazanie. Powodem wykluczenia jest mała liczba pacjentów z tym wskazaniem (4 pacjentów z FLB) uczestniczących w badaniu rejestracyjnym, która zdaniem CADTH utrudnia wyciąganie wniosków na temat efektów stosowania u nich lizokaptagenu maraleucelu.

4.7 Ocena niepewności wnioskowania

Wnioskowanie dotyczące analizowanej technologii obarczone jest wysoką niepewnością. Poniżej wskazano główne elementy, które zdaniem Analityków Agencji stanowią źródło niepewności:

- wczesna faza badań rejestracyjnych (jedno jest fazy I, drugie jest fazy II);
- mała liczba uczestników z analizowanym wskazaniem w badaniach rejestracyjnych (4/298 w badaniu fazy I i 2/45 w badaniu fazy II);
- brak komparatora, niezaślepienia próba, brak randomizacji;
- krótki czas obserwacji pacjentów objętych badaniem;
- pierwszorzędnym punktem końcowym badania był wskaźnik całkowitych odpowiedzi na leczenie (ORR), natomiast przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) były drugorzędnymi punktami końcowymi;
- Dla pacjentów z analizowanym wskazaniem nie zostały przedstawione wyniki w zakresie OS, PFS i jakości życia.

5 BREYANZI (lizokaptagen maraleucel) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego

5.1 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest produkt leczniczy Breyanzi² (lizokaptagen maraleucel) zarejestrowany do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (ang. *primary mediastinal B-cell lymphoma*, PMBCL) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego.

Breyanzi (lizokaptagen maraleucel) to produkt leczniczy oparty na zmodyfikowanych genetycznie komórkach autologicznych, do terapii ukierunkowanej na antygen CD19, zawierający oczyszczone limfocyty T: CD8+ i CD4+, które zostały osobno poddane ex vivo transdukcji, niezdolnym do replikacji wektorem lentiwirusowym z ekspresją chimerycznego receptora antygenowego (ang. *chimeric antigen receptor*, CAR). Produkt zawiera domenę wiążącą jednołańcuchowy fragment zmienny (scFv) pochodzący z mysiego przeciwciała monoklonalnego specyficznego dla CD19 (mAb; FMC63), część kostymulującej endodomeny 4-1BB oraz domen sygnałowych łańcucha CD3 zeta (ζ), a także nieczynny skrócony receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *truncated epidermal growth factor receptor*, EGFRt).

Produkt leczniczy Breyanzi zawiera żywe limfocyty T z ekspresją receptora CAR i ma ustalony skład obejmujący składnik z komórkami CD8+ oraz składnik z komórkami CD4+.

- Składnik z komórkami CD8+
 - Każda fiolka zawiera lizokaptagen maraleucel we właściwym dla danej partii stężeniu autologicznych żywych limfocytów T, zmodyfikowanych genetycznie w kierunku ekspresji receptora CAR, który skierowany jest przeciwko antygenowi CD19. Produkt leczniczy jest pakowany w jedną lub kilka fiolek zawierających dyspersję $5,1\text{--}322 \times 10^6$ żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR ($1,1\text{--}70 \times 10^6$ żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR/ml) zawieszonych w roztworze krioprezerwacyjnym. Każda fiolka zawiera 4,6 ml składnika z komórkami CD8+.
- Składnik z komórkami CD4+
 - Każda fiolka zawiera lizokaptagen maraleucel we właściwym dla danej partii stężeniu autologicznych żywych limfocytów T, zmodyfikowanych genetycznie w kierunku ekspresji receptora CAR skierowanego przeciwko antygenowi CD19. Produkt leczniczy jest pakowany w jedną lub kilka fiolek zawierających dyspersję $5,1\text{--}322 \times 10^6$ żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR ($1,1\text{--}70 \times 10^6$ żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR/ml) zawieszonych w roztworze krioprezerwacyjnym. Każda fiolka zawiera 4,6 ml produktu składnika z komórkami CD4+.

Leczenie polega na podaniu w infuzji pojedynczej dawki dyspersji żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR zawartej w jednej lub większej liczbie fiolek.

Produkt leczniczy Breyanzi należy podać po upływie od 2 do 7 dni od zakończenia chemioterapii limfodeplecyjnej.

Leczenie wstępne (chemioterapia limfodeplecyjna)

- Należy podawać dożylnie przez 3 dni chemioterapię limfodeplecyjną złożoną z cyklofosfamidu w dawce $300 \text{ mg/m}^2\text{pc. /dobę}$ i fludarabiny w dawce $30 \text{ mg/m}^2\text{pc. /dobę}$.

Premedykacja

- W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia reakcji na infuzję u pacjenta należy zastosować premedykację paracetamolem i difenhydraminą ($25\text{--}50 \text{ mg}$ dożylnie lub doustnie) lub innym lekiem przeciwhistaminowym H₁ na około 30–60 minut przed rozpoczęciem infuzji produktu leczniczego Breyanzi.

Monitorowanie po zakończeniu infuzji

- W pierwszym tygodniu po podaniu infuzji stan pacjentów należy kontrolować 2–3 razy w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS, zdarzeń neurologicznych i innych działań toksycznych. Lekarze powinni rozważyć hospitalizację po wystąpieniu pierwszych objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS i (lub) zdarzeń neurologicznych.
- Częstość kontroli po pierwszym tygodniu powinna być ustalona zgodnie z zaleceniami lekarza, a kontrole należy kontynuować przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji.
- Pacjentów należy poinstruować, aby przez co najmniej 4 tygodnie po podaniu infuzji przebywali w pobliżu wykwalifikowanego ośrodka leczniczego.

Produkt leczniczy Breyanzi posiada 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.

5.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (ang. *primary mediastinal large B-cell lymphoma/primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma*, PMBCL), jest chłoniakiem rzadkim, stanowi 2-4% chłoniaków niehodgkinowskich oraz 6-10% wszystkich chłoniaków rozlanych z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL). Stanowi również ok. 6% wszystkich chłoniaków u osób dorosłych i ok. 26% niehodgkinowskich chłoniaków u dzieci. Po raz pierwszy został rozpoznany w latach 80. PMBCL zwykle objawia się guzem usytuowanym w śródpiersiu przednim, który ma szybką dynamikę wzrostu i może być przyczyną miejscowych ucisków, w tym duszności, kaszlu, dysfagii oraz niedrożności żyły głównej. Choroba dotyka dwukrotnie częściej kobiety niż mężczyzn, a szczyt zachorowań przypada na trzecią lub czwartą dekadę życia – mediana wieku 35 lat. Rozszerzenie guza jest miejscowe, zajmuje płuca, ścianę klatki piersiowej, opłucną oraz osierdzie. Z uwagi na widoczność miejscowych efektów, u większości pacjentów w momencie pojawienia się choroby, stwierdza się I lub II jej stadium^{3,4}. PMBCL występuje głównie u młodych dorosłych, częściej u kobiet. Mediana wieku wynosi 35 lat

Rokowanie zależy w dużej mierze od oceny stanu sprawności pacjentów oraz od oceny stopnia zaawansowania choroby. 5 letnie przeżycie całkowite (OS) w PMBCL ocenia się na 79-97%. Wczesna identyfikacja chorych obarczonych wysokim ryzykiem umożliwia skupienie się na nowych terapiach w przypadku wysokiego ryzyka oraz uniknięcie niepotrzebnego intensywnego leczenia w przypadku niskiego ryzyka. Dla PMBCL nie określono specyficznego wskaźnika rokowniczego. Wysięk osierdziowy lub opłucnowy oraz wysoka punktacja Międzynarodowego Indeksu Progностycznego (ang. *International Prognostic Index*, IPI) są opisywane jako prognozy kliniczne złego rokowania⁵.

Analizowane wskazanie obejmuje pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B, po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego. Wytyczne europejskie oraz amerykańskie odnoszą się bezpośrednio do analizowanej populacji. Wytyczne ESMO zalecają próbę reindukcji z zastosowaniem chemioterapii niewykazującej krzyżowej oporności na uprzednio zastosowane leki, a kolejno konsolidację HDCT/ASCT (ang. *high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation*) u pacjentów wrażliwych na chemioterapię. Amerykańskie wytyczne natomiast wskazują na zastosowanie aksykabtagenu ciloleucel oraz tisagenlecleucelu. Jak dotąd jedyną opcją terapeutyczną (dla analizowanego wskazania) refundowaną na rynku polskim, a rekomendowaną w wytycznych jest produkt leczniczy Yescarta (aksykabtagen ciloleucel).

Agencja nie oceniała tej technologii mającej zastosowanie w omawianym wskazaniu. Jednakże oceniła inne produkty, o podobnym mechanizmie działania, rekomendowane przez wytyczne m.in. tisagenlecleucel, aksykabtagen ciloleucel (negatywna rekomendacja Prezesa Agencji) oraz

² ChPL Breyanzi https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/breyanzi-epar-product-information_pl.pdf [27.09.2022]

³ Johnson P.W.M., Davies A.J. et al.: *Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma*, Hematology – AM. Soc. Hematol. Educ. Program, 2008; 349-358.

⁴ Sulik M., Poniatowska-Broniek G., *Wybrane chłoniaki śródpiersia. II Pierwotny chłoniak śródpiersia (grasiczy) z dużych komórek B (PMBL)*, Pol Ann. Med., 2008; 15(1); 43-50.

⁵ Islam A., Mosabbir A.A., *Primary Mediastinal B Cell Lymphoma: Diagnosis and Treatment Approach*, Haematology Journal of Bangladesh; 2021; 5(1);27-36.

pembrolizumab (pozytywna opinia Prezesa Agencji dot. zasadności finansowania ze środków publicznych leku Keytruda w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia, w szerszym niż analizowane wskazaniu, w ramach katalogu chemoterapii refundowany jest szereg leków, w tym m.in.: cisplatyna, kładrybina, cyklofosfamid, rytuksymab, czy chlorowodorek bendamustyny. Pacjenci z pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B w ramach programu lekowego B93. Leczenie chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B oraz inne chłoniaki B- komórkowe (ICD-10: C83, C85) mają dostęp do technologii alternatywnej – aksykabtagenu cyloleucel. W ramach tego programu pacjenci z potwierdzonym histologicznie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B albo chłoniakiem z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high grade B-cell lymphoma*, HGBCL) albo stransformowanym w DLBCL chłoniakiem grudkowym (ang. *transformed follicular lymphoma*, TFL) mają dostęp do tisagenlecleucelu, substancji czynnej która rekomendowana jest przez wytyczne amerykańskie do stosowania u pacjentów z pierwotnym chłoniakiem śródpiersia.

Analizując dostępne opcje terapeutyczne z intencją wyleczenia należy wskazać, iż pacjenci w analizowanym wskazaniu mają dostęp do technologii alternatywnej w ramach programu lekowego. Pozostałe technologie wskazywane przez wytyczne nie są refundowane w ramach NFZ.

5.3 Ocena populacji docelowej

Wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o dostępne źródła dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych problemów zdrowotnych. Dane źródłowe pochodziły z bazy Global Cancer Observatory oraz z polskiego Krajowego Rejestru Nowotworów.

Przeprowadzone oszacowanie liczby populacji, która mogłaby skorzystać z leczenia produktem leczniczym Breyanzi, po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego wykazało, iż docelowa grupa osób objętych leczeniem wyniosłaby ok. 80 (min. 20, max 150) osób rocznie. Przyjęte założenia oraz niepewność dotycząca przyszłego udziału rynkowego zastosowanych wcześniej leków, oraz jakość danych źródłowych wpływają na ograniczenie wnioskowania z przeprowadzonych oszacowań

Należy wziąć pod uwagę, iż produkt leczniczy Breyanzi jest terapią genową CAR-T, stąd może być podawany chorym wyłącznie w certyfikowanych ośrodkach przez odpowiednio przeszkolony personel. Decyzją Ministra Zdrowia od 1 września 2021 r. terapia genowa CAR-T jest refundowana w Polsce. Finansowanie obejmuje wskazanie nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B u dzieci i dorosłych do 25 roku życia. Obecnie w Polsce działają 4 certyfikowane ośrodki, w których może być podawana chorym terapia genowa CAR-T⁶.

5.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Badanie rejestracyjne produktu leczniczego Breyanzi (TRANSCEND-NHL-001) było otwartym, jednoramiennym, ciągłym, wielokohortowym, wieloośrodkowym nierandomizowanym badaniem fazy 1. Projekt badania obejmował pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym z komórek B (ang. *relapsed/refractory Non-Hodgkin's lymphoma*, rNHL). Leczenie obejmowało chemioterapię limfodeplecyjną (LD), fludarabinę w dawce 30 mg/m²pc./dobę oraz cyklofosfamid w dawce 300 mg/m²pc/dobę przez 3 dni, po czym po upływie 2 do 7 dni podawany był lek Breyanzi. Mediana dawki produktu leczniczego wyniosła 87x10⁶ żywych limfocytów T z ekspresją receptora CAR. Produkt leczniczy podano 229 pacjentom, w rezultacie liczba pacjentów kwalifikujących się do badania wynosiła 216 (populacja oceny skuteczności). Subpopulacja w omawianym wskazaniu, tj. do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego, wynosiła 15 osób.

Skuteczność produktu była oceniana na podstawie pierwszorzędowego punktu końcowego, czyli ogólnego odsetka odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR), oraz drugorzędowych punktów końcowych, w tym odsetka odpowiedzi całkowitych (ang. *complete response*, CR) oraz czasu trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR) w ocenie niezależnej komisji weryfikacyjnej.

⁶ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/jedna-z-najnowszych-i-najdrozszych-terapii-od-1-wrzesnia-jest-refundowana-w-polsce> [dostęp: 8.11.2022]

Dostępne dane (w przypadku subpopulacji PMBCL) są niekompletne ze względu na niepewności, wynikające z ograniczonej wielkości próby. Lek oznaczony jest symbolem czarnego trójkąta, co oznacza, że podlega on dodatkowemu monitorowaniu, z uwagi na ograniczenie danych na temat jego długoterminowego stosowania.

Jakość badania TRANSCEND-NHL-001 oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 7/8 pkt. Odjęto 1 punkt za brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów. Do głównych ograniczeń wyodrębnionych z badania rejestracyjnego należą przede wszystkim: brak komparatora, prowadzenie badań metodą otwartej próby oraz krótki okres obserwacji i niska liczebność badanych w badaniu.

Przedstawiona analiza nie pozwala w sposób pełny ocenić skuteczność leczenia z zastosowaniem substancji czynnej lizokaptagen maraleucel u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego. Z uwagi na dostępności alternatywnych terapii dla analizowanej populacji, do wiarygodnego wnioskowania niezbędny jest projekt badania dwuramiennego RCT porównujący terapie CAR-T. Brak porównania z grupą kontrolną wpływa na ograniczenie wiarygodności wnioskowania.

5.5 Ocena siły interwencji

Z uwagi na brak grupy kontrolnej w badaniu TRANSCEND-NHL-001 nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej technologii w postaci QALYG lub LYG.

Skuteczność

a. Wpływ na przeżycie

Przeżycie całkowite nie stanowiło pierwszorzędowego punktu końcowego w niniejszym badaniu. W badanej subpopulacji (n=14), nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego.

OS: NR (95%CI:12,1 ; NR)

Prawdopodobieństwo przeżycia po 6 miesiącu wynosi 85,7% [95%CI: 53,9-96,2], a po 18 miesiącach - 75% (95%CI: 39,4-91,5).

b. Wpływ na jakość życia

Badanie zostało przeprowadzone w szerszej populacji i jednoznacznie nie odnosiło się do subpopulacji PMBCL.

c. Przeżycie wolne od progresji choroby

W badanej subpopulacji nie osiągnięto mediany przeżycia wolnego od progresji.

PFS: NR (95%CI: 5,3 ; NR)

d. Odpowiedź na leczenie

W omawianym wskazaniu, w subpopulacji oceny skuteczności wynik ORR wyniósł 79% (95%CI: 49,2 ; 95,3) (11/14 przypadków), z kolei CR wyniósł 50% (95%CI: 23,0 ; 77,0). Mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta w badanej subpopulacji. DOR: NR (95%CI: 4,4 ; NR)

Mediana czasu trwania odpowiedzi dla wszystkich subpopulacji w przypadku odpowiedzi całkowitej wynosiła 26,1 miesiąca.

Brak grupy kontrolnej oraz niewielka liczebność populacji powodują, iż wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obciążone znaczną niepewnością i uniemożliwia ich ilościowe określenie bez odniesienia się do danych historycznych. Należy jednak mieć na uwadze, iż te metody również nie pozwalają na uzyskanie dowodów o wysokiej jakości równorzędnych z randomizowanym badaniem kontrolnym.

Bezpieczeństwo

Większość pacjentów doświadczyła co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego po zastosowaniu terapii produktem leczniczym Breyanzi. Najczęstszym (27%), a zarazem najcięższym zdarzeniem był zespół uwalniania cytokin.

5.6 Ocena ekonomiczna

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

Zestawiono koszty ocenianej interwencji (Breyanzi) oraz komparatora.

Jako komparator z dostępnych opcji terapeutycznych w Polsce wyłoniono aktykabinę cykloleucelu (Yescarta), refundowany w ramach programu lekowego B.12 . *LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI B-KOMÓRKOWE (ICD-10: C82, C83, C85, oraz tisagenlecleucel (Kymriah).*

W kosztach terapii ocenianą interwencją uwzględniono koszt leku Breyanzi, a nie uwzględniono kosztów dodatkowych, tj. premedykacji, kosztów leczenia działań niepożądanych terapii, kosztów hospitalizacji. Ze względu na wysoką cenę leku, inne koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na cenę sumaryczną. Każdy z wymienionych leków wymaga zastosowania leukaferezy, chemioterapii pomostowej oraz premedykacji zatem założono, że koszty te będą podobne (ok. 900 PLN).

Tabela 2. Zestawienie kosztów: oceniana technologia vs. komparator

Parametr	Oceniana technologia	Komparator	Różnica
	1	2	3=1-2
Koszt pojedynczej infuzji [PLN]	2 046 893	1 407 665,12 (Yescarta)	638 227,88
	2 046 893	1 373 760,00 (Kymriah)*	673 133,00

*nierefundowany w przedmiotowym wskazaniu

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Przeprowadzone analizy wskazują, że oszacowany koszt leku Breyanzi dla jednego pacjenta wynosi ok. 2 mln PLN. Cena potencjalnego komparatora (Yescarta) wynosi ponad 1 mln PLN i jest niższa o ponad 600 tys. od Breyanzi.

Przy tak wysokiej cenie leku, aby terapia ocenianą technologią była opłacalna, należałoby się spodziewać efektu zdrowotnego na poziomie co najmniej 23 QUALYs. Ze względu na brak badań RCT oraz równorzędne traktowanie terapii CAR-T przez wytyczne kliniczne można sądzić, że nie ma istotnych różnic pod względem skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy ocenianą technologią a pozostałymi preparatami CAR-T. Zatem w ocenie Agencji cena leku Breyanzi powinna być zbliżona do lub niższa od dostępnych komparatorów.

W zależności od średniej wielkości populacji tj. 80 pacjentów (min. 20, max 150), roczne koszty wahają się od ok. 41 mln PLN do 307 mln PLN (średnio 174 mln PLN).

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne (NICE, CADTH, TLV, G-BA), z czego tylko kanadyjska była warunkowo pozytywna. W Niemczech ocena jest w trakcie procedowania natomiast oceny w Wielkiej Brytanii (NICE) oraz w Szwecji zostały tymczasowo zawieszono. Na podstawie przeprowadzonej przez CADTH oceny dowodów ekonomicznych dotyczących zdrowia, Breyanzi nie stanowi dobrej wartości dla systemu opieki zdrowotnej przy publicznej cenie katalogowej

Nie odnaleziono analizy ekonomicznej dla analizowanej populacji PMBCL. W celach poglądowych przedstawiono analizę ekonomiczną CADTH, dotyczącą populacji R/R LBCL, gdzie w oszacowaniach wskaźnik ICUR przedstawiony przez wnioskodawcę wynosił 127 679 CAD/QUALY (≈412 671 PLN/QALY) dla efektu zdrowotnego 3,32 QUALYs.

5.7 Ocena niepewności wnioskowania

Przedstawione w analizie dane obciążone są wysoką niepewnością w zakresie wnioskowania:

- Badanie I fazy,
- brak grupy kontrolnej - dane bez uwzględnienia grupy kontrolnej nie dostarczają wystarczających informacji o wpływie leczenia na jakość życia pacjentów;
- niewielka liczba pacjentów uczestniczących w badaniu (14);
- nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego;
- krótki okres obserwacji pacjentów objętych badaniem;

-
- badanie rejestracyjne było badaniem otwartym, jednoramiennym, wielokohortowym.

Aby potwierdzić istniejące różnice pomiędzy terapiami CAR-T należałoby przeprowadzić badanie RCT porównujące owe technologie.

6 CARVYKTI (ciltakabtagen autoleucel) we wskazaniu: do leczenia 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 anty-CD38 i u których stwierdza się progresję choroby w trakcie ostatniej metody leczenia

6.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy CARVYKTI ($3,2 \times 10^6$ - $1,0 \times 10^8$ komórek, dyspersja do infuzji), którego substancją czynną jest ciltakabtagen autoleucel, przeznaczony jest do stosowania u 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 anty-CD38 i u których stwierdza się progresję choroby w trakcie ostatniej metody leczenia.

CARVYKTI został zakwalifikowany do grupy L01XL05 – leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, przeciwnowotworowa terapia komórkowa i genowa. Posiada status leku sierocznego. Został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w ramach procedury „dopuszczenia warunkowego” 25.05.2022 r.

Produkt leczniczy jest podawany jako jednorazowy wlew. Dawka docelowa wynosi $0,75 \times 10^6$ CAR-dodatnich żywotnych limfocytów T na kg masy ciała (nie przekraczając $1,0 \times 10^8$ CAR-dodatnich żywotnych limfocytów T). Pacjenci o masie ciała 100 kg i mniejszej: $0,5 - 1,0 \times 10^6$ CAR-dodatnich żywotnych limfocytów T na kg masy ciała. Pacjenci o masie ciała powyżej 100 kg: $0,5 - 1,0 \times 10^8$ CAR-dodatnich żywotnych limfocytów T (niezależnie od masy ciała).

Przeciwwskazaniem do stosowania jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą - Kriostor CS5 (zawiera dimetylosulfotlenek). Należy wziąć również pod uwagę przeciwwskazania do stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej i terapii wspomagającej.

Nie zaleca się stosowania tego leku u kobiet w ciąży i w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

6.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Zdefiniowanie stanu klinicznego

Produkt leczniczy CARVYKTI przeznaczony jest do leczenia 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 anty-CD38 i u których stwierdza się progresję choroby w trakcie ostatniej metody leczenia.

ICD-10: C90.0 Szpiczak mnogi

ICD-11: 2A83.1 Szpiczak mnogi (ang. *plasma cell myeloma*)

Szpiczak mnogi jest chorobą nowotworową charakteryzującą się niekontrolowaną, wieloogniskową proliferacją i gromadzeniem monoklonalnych plazmocytoz w szpiku, wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę lub same monoklonalne łańcuchy lekkie immunoglobulin (tzw. białko M) i powodujących uszkodzenia narządowe.

Szpiczak plazmocytozowy stanowi ~1% wszystkich nowotworów złośliwych. Zapadalność roczna w Europie wynosi 4,5-6/100 000. 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. Na podstawie danych KRN w Polsce w 2019 r. ogółem zarejestrowano 1713 nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90), a zachorowalność wyniosła 4,46/100tys.

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 88,3 (95% CI: 66,2 – 105,1).

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu YLL (utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost*), współczynnik na 100 tys.: ogółem 86,5 (95% CI: 64,8 – 103,3).

U większości choroba postępuje lub nawraca po kolejnych liniach leczenia. Wyniki leczenia każdego kolejnego nawrotu są gorsze.

Wytyczne praktyki klinicznej

Spośród odnalezionych i przeanalizowanych wytycznych klinicznych tylko rekomendacje NCCN i PGSh zostały opublikowane po dacie rejestracji ocenianego leku i uwzględniają zastosowanie występującej w nim substancji czynnej. Wytyczne PGSh rekomendują zastosowanie cilta-cel u pacjentów leczonych więcej niż trzema liniami leczenia. Wytyczne NCCN zalecają zastosowanie ocenianego leku w przypadku niepowodzenia 4 wcześniejszych terapii u pacjentów, których choroba jest oporna na co najmniej dwa inhibitory proteasomu, co najmniej dwa środki immunomodulujące i przeciwciało monoklonalne anty-CD38.

Wcześniejsze oceny Agencji

Produkt leczniczy CARVYKTI oraz substancja czynna ciltakabtagene autoleucel nie były dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT. W analogicznym wskazaniu, tj. do leczenia 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 anty-CD38 i u których stwierdza się progresję choroby w trakcie ostatniej metody leczenia, oceniany był lek Abecma. Produkt leczniczy Abecma oceniany był pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności i uzyskał rekomendację Rady Przejrzystości w trzeciej kolejności.

Finansowane w Polsce opcje terapeutyczne

W Polsce chorzy na szpiczaka mnogiego mogą być leczeni w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy”. W programie lekowym dostępnych jest 9 schematów leczenia. Jako najbardziej prawdopodobne komparatory dla leku CARVYKTI można uznać schematy: KRd, Pd, EloPd. Schemat EloPd jest rekomendowany przez wytyczne IMWG, jako schemat leczenia po dwóch lub więcej liniach leczenia oraz przez EHA-ESMO w przypadku nawrotu lub oporności szpiczaka mnogiego na działanie bortezomibu i lenalidomidu.

Wyniki analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 20,92. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 19,00. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wynosiłyby 1,92, co stanowi 9% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej.

6.3 Ocena populacji docelowej

Liczebność populacji oszacowano na podstawie danych KRN oraz Globocan. Roczna liczba przypadków wymagających terapii wyniesie około 100 (dolna granica 90, górna granica 110).

Ze względu na jednorazowe podanie leku w kolejnych latach nie nastąpi kumulacja pacjentów i w okresie stabilnym docelowa populacja wyniesie około 100 (90 – 110) leczonych osób rocznie.

Przyjęto, że wszyscy pacjenci będą stosować produkt leczniczy CARVYKTI. Należy zaznaczyć, że w rzeczywistości nie wszyscy pacjenci otrzymają ocenianą technologię. Ww. oszacowania można traktować jak górną granicę oszacowania populacji docelowej.

6.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Zidentyfikowano 1 badanie rejestracyjne dla produktu leczniczego CARVYKTI w leczeniu 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 anty-CD38 i u których stwierdza się progresję choroby w trakcie ostatniej metody leczenia. Było to badanie jednoramienna, wielośrodkowe, otwarte badanie kliniczne fazy 1b/2.

Jakość badania oceniono na wysoką ocenę (7/8 dla badania MMY2001) na podstawie skali NICE dla badań jednoramiennych.

Do ograniczeń wynikających z metodyki i jakości badania należą:

- Badanie jednoramienne, bez komparatora, prowadzone metodą otwartej próby, badanie I/II fazy;
- Stosunkowo niewielka liczba pacjentów biorących udział w badaniu (tj. poniżej 100);
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów RRMM w warunkach rzeczywistych;
- Badana populacja była młodsza niż można by się spodziewać w przypadku ciężko leczonych pacjentów z opornym/nawrotowym szpiczakiem mnogim, co wprowadza pewną niepewność co do rzeczywistej wielkości efektu w praktyce klinicznej.

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.

6.5 Ocena siły interwencji

W momencie odcięcia danych (11.02.2021 r.) mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. W dniu odcięcia danych oszacowano, że wskaźnik bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR) lub lepszej wyniósł 94,8% wśród pacjentów, którym podano lek cilta-cel. Przy medianie obserwacji wynoszącej 18,0 miesięcy, mediana czasu trwania odpowiedzi (DoR) wyniosła 21,8 miesięcy (95% CI: 21,8 miesięcy, nie oszacowano [NE]) w momencie klinicznego odcięcia. Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi wyniosła 0,95 miesiąca (zakres: 0,9 do 10,7 miesiąca). Po dwunastu miesiącach od infuzji cilta-cel 76,3% uczestników (95% CI: 66,5% do 83,6%) pozostawało wolnych od progresji. ORR dla 113 dla osób włączonych do badania (w tym 16 uczestników, którzy nie otrzymali wlewu cilta-celu) wyniósł 84,1%, przy wskaźniku sCR wynoszącym 69,0%.

U wszystkich uczestników, który otrzymali cilta-cel, wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. U wszystkich pacjentów wystąpiło jedno lub więcej zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub 4.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi produktu CARVYKTI ($\geq 20\%$) były: neutropenia (91%), CRS (88%), gorączka (88%), małopłytkowość (73%), niedokrwistość (72%), leukopenia (54%), limfopenia (45%), bóle mięśniowo-szkieletowe (43%), niedociśnienie (41%), zmęczenie (40%), podwyższenie aktywności aminotransferaz (37%), zakażenie górnych dróg oddechowych (32%), biegunka (28%), hipokalcemia (27%), hipofosfatemia (26%), nudności (26%), ból głowy (25%), kaszel (25%), tachykardia (23%), dreszcze (23%), encefalopatia (22%), zmniejszenie apetytu (22%), obrzęki (22%) i hipokaliemia (20%).

Od początku badania do aktualizacji bezpieczeństwa klinicznego zmarło 21 uczestników badania (21,6%), 7 przypadków śmierci przypisano do powikłań klinicznych.

6.6 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.

W obliczeniach przyjęto cenę udostępnioną na stronie drugs.com, tj. 465 000 USD.

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 dożywotnym wyniósł:

- w wariancie optymistycznym: 4,35 LYG (górną granicę 95% CI);
- w wariancie oczekiwanym: 1,92 LYG;
- w wariancie pesymistycznym: 1,22 LYG (dolną granicę 95% CI).

Oszacowany koszt uzyskania spodziewanego efektu zdrowotnego, odpowiadającemu oszacowanej wartości oczekiwanej PFS (1,92) wyniósł ok. 2,1 mln PLN.

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnym wyniósł ok. 2,1 mln PLN/LYG, przekraczając próg opłacalności kosztowej ponad 12,4 razy (9% ceny efektywne kosztowo).

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. 1,7 – 2,6 mln PLN/LYG w horyzoncie dożywotnym i przekraczał aktualny próg efektywności kosztowej o ok. 10 – 15 razy.

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie ok. 940 tys.– 3,3 mln PLN/LYG w horyzoncie dożywotnym (próg przekroczony ok. 5 – 19 razy).

Porównano roczny koszt terapii lekiem CARVYKTI z lekami Pepaxti oraz Tecvayli, ocenianymi w ramach TLI w tym samym wskazaniu.

Dla produktu leczniczego Pepaxti, oszacowany przez AOTMiT roczny koszt terapii wyniósł [REDAKOWANE]

Dla produktu leczniczego Tecvayli, oszacowany przez AOTMiT roczny koszt terapii wyniósł ok. 1,5 PLN, a oczekiwany ICER ok. 1,5 mln PLN/LYG w horyzoncie dożywotnym.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne oraz analizy HTA

W wyniku wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 6 postępowań refundacyjnych, które są w trakcie procedowania (Wielka Brytania, Szkocja, Irlandia, Kanada, Holandia, Szwecja). Walia odstąpiła od oceny ze względu na ocenę NICE. W pozytywnej warunkowej francuskiej rekomendacji wskazano warunkowe kryteria objęcia refundacją, tzn. lek CARVYKTI jest dopuszczony do wcześniejszego obrotu tylko dla pacjentów, u których wyczerpano wszystkie inne opcje terapeutyczne.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono analiz ekonomicznych zagranicznych agencji i organizacji HTA. Odnaleziono 5 publikacji w bazie Medline (przez PubMed). Do przeglądu systematycznego włączono jedną analizę porównawczą.

Odnaleziona analiza dotyczyła wpływu na budżet w USA. Przedmiotem analizy było porównanie dwóch terapii genowych, tj. ciltakabtagen autoleucel (cilta-cel) i idekabtagen wikleucel (ide-cel). Porównania dokonano w rocznym horyzoncie leczenia. Terapie są stosowane w takim samym wskazaniu. Po uwzględnieniu odpowiednich założeń, oszacowano, że w milionowej populacji 22 osoby chorują na RRMM i kwalifikują się do leczenia cilta-cel lub ide-cel. Po uwzględnieniu wszystkich ograniczeń oraz danych, oszacowano roczny koszt dla płatnika w USA dla leku ide-cel, który wynosi 14 256 545 \$, natomiast koszt leczenia lekiem cilta-cel 12 441 756 \$. Oszacowano, że terapia cilta-cel pozwala na zaoszczędzenie 1,8 mln dolarów amerykańskiemu płatnikowi, w porównaniu do terapii lekiem ide-cel.

6.7 Ocena niepewności wnioskowania

Produkt leczniczy CARVYKTI 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.

Dodatkowo możliwe jest niedoszacowanie populacji kwalifikujących się do leczenia produktem CARVYKTI.

7 Enjymo (sutimlimab) we wskazaniu: leczenie niedokrwistości hemolitycznej u dorosłych pacjentów z chorobą zimnych aglutynin (ang. cold agglutinin disease, CAD)

7.1 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Choroba zimnych aglutynin (ang. Cold agglutinin disease; CAD) jest schorzeniem autoimmunologicznym powodowanym przez produkcję autoprzeciwciał (aglutynin) o charakterze immunoglobulin klasy IgM, o optimum termicznym działania wynoszącym zwykle 0-4 0C („zimne aglutyniny”), skierowanym przeciwko antygenom błony komórkowej erytrocytów. W patogenezie CAD istotną rolę odgrywa układ dopełniacza (komplementu). Obraz kliniczny CAD jest zdeterminowany przez hemolizę i jej konsekwencje, w tym objawy anemii, stąd choroba jest klasyfikowana w obrębie anemii autoimmunohemolitycznych (ang. autoimmune hemolytic anemia; AIHA).

Podobnie jak inne podtypy AIHA, CAD jest rozpoznawana przede wszystkim u dorosłych pacjentów około 50 roku życia i najczęściej dotyka osób w 7. i 8. dekadzie życia, częściej kobiet niż mężczyzn. CAD rozpoznaje się poprzez potwierdzenie we krwi pacjenta obecności zimnych aglutynin o mianie ≥ 64 , wykazanie dodatniego wyniku bezpośredniego testu antyglobulinowego w kierunku C3/IgM i negatywnego wyniku w kierunku IgG, przy wykluczeniu współwystępowania chorób mogących przemawiać za wtórnym charakterem hemolizy (nowotwory czy infekcje). Postępowanie diagnostyczne opiera się również na ocenie klinicznej pacjenta pod kątem cech niedokrwistości, laboratoryjnych parametrów hemolizy (bilirubina, LDH, haptoglobina) oraz ocenie histopatologicznej szpiku ujawniającej hiperplazję układu czerwonokrwinkowego i patologiczne nacieczenia plazmocytowe.

CAD stanowi około 15-20% wszystkich przypadków AIHA. Według bazy Orphanet, częstość występowania CAD wynosi 1-9 przypadków / milion. Pacjenci ze skompensowaną hemolizą lub z łagodną niedokrwistością nie wymagają leczenia. Około 37% chorych z CAD stanowią przypadki z umiarkowaną, a w około 27% – z ciężką niedokrwistością (średnie stężenie hemoglobiny we krwi wynosi odpowiednio 8-10 g/dL oraz < 8 g/dL) oraz z laboratoryjnymi parametrami hemolizy (podwyższonym stężeniem dehydrogenazy mleczanowej LDH i bilirubiny we krwi), wymagające leczenia.

Wyniki badania ankietowego, przeprowadzonego wśród pacjentów z CAD, wskazują, że objawami występującymi podczas epizodu lub zaostrzenia choroby, które w największym stopniu wpływają na codzienne funkcjonowanie, są: zmęczenie (90% chorych), duszność (58% chorych), bóle stawów, ból głowy, akrocytoza (44% chorych).

Około 50% nieleczonych pacjentów z CAD wymaga transfuzji.

Dane dotyczące przeżycia pacjentów z CAD, pochodzące z badania przeprowadzonego w Norwegii wskazują, że mediana przeżycia wynosi 12,5 lat od rozpoznania choroby i nie różni się istotnie od przeżycia w populacji ogólnej dopasowanej pod względem wieku.

Co istotne, infekcja przebiegająca z gorączką, urazy i zabiegi chirurgiczne mogą nasilać niedokrwistość hemolityczną u pacjentów z CAD, co może zwiększać ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowozatorowych i zgonu. Pacjenci z CAD mają zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowozatorowych w obrębie naczyń żylnych, tętniczych, w tym naczyń mózgowych. Ponadto stwierdza się u nich również większą częstość występowania więcej niż jednego rodzaju zdarzeń zakrzepowozatorowych. Wydaje się, że nasilenie niedokrwistości nie stanowi czynnika prognostycznego wystąpienia zdarzeń zakrzepowozatorowych, w przeciwieństwie do markerów hemolizy (LDH/bilirubina).

W toku przeglądu baz danych i piśmiennictwa nie znaleziono szczegółowych danych dotyczących wartości parametrów opisujących obciążenie chorobowe związane z CAD (tj. utratę zdrowia wynikającą z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną chorobą). Dostępne dane dotyczą szerszego rozpoznania – grupy schorzeń określanych łącznie jako hemoglobinopatie i anemie hemolityczne. Zgodnie z nimi, w 2019 r. w Polsce, całkowita wartość wskaźnika łącznej utraty zdrowia DALY (lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years*) wynosiła 29,2/100 000 (dla obydwu płci). Natomiast wartość współczynnika YLL (utraconych lat życia z powodu przedwczesnego zgonu; ang. *Years of Life Lost*) wynosiła 5,8/100 000 (dla obydwu płci).

Postępowanie lecznicze w CAD obejmuje metody nefarmakologiczne (unikanie zimna), niespecyficzne leczenie farmakologiczne (nasilanie hematopoezy) oraz leczenie celowane, ukierunkowane na zahamowanie plazmocytołów produkujących zimne przeciwciała (rytuksymab, bendamustyna) lub aktywności dopełniacza (ekulizumab hamujący składową C5 lub sutimlimab hamujący składową C1). Odpowiedź na leczenie obserwowano u około 45-54% pacjentów leczonych rytuksymabem w monoterapii, natomiast u 40% pacjentów obserwowano całkowitą a u 31% częściową odpowiedź na leczenie rytuksymabem i bendamustyną.

Jedyną terapią zarejestrowaną do leczenia CAD jest Enjaymo (sutimlimab) – rejestracja EMA: listopad 2022 r. Rozpatrywana technologia medyczna nie była dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Leki rekomendowane w wytycznych praktyki klinicznej nie posiadają rejestracji w CAD, żadna z wymienionych terapii nie jest finansowana w rozpatrywanym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce.

Jedynym lekiem ocenianym przez AOTMiT, w ramach RDTL, we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu zimnego był produkt leczniczy MabThera (rytuksymab). Ocena zakończyła się wydaniem pozytywnej opinii Prezesa Agencji w listopadzie 2019 r.

7.2 Szacowana wielkość populacji docelowej

Do oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano następujące dane:

- liczebność populacji Polski: 37 907 704, populacja osób dorosłych: 30 915 063 (dane na rok 2021 r., Rocznik Demograficzny 2022);
- częstość występowania AIHA: 1–9 / 1 000 000 (Orphanet);
- AIHA w około 50% ma charakter schorzenia pierwotnego;
- CAD stanowi około 15-20% wszystkich przypadków AIHA.

Należy zaznaczyć, że nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących AIHA (w tym dla CAD) dla populacji polskiej. Częstość występowania AIHA przyjęto na podstawie danych z bazy Orphanet.

Ciężkość występującej u pacjentów z CAD niedokrwistości szacuje następująco:

- ciężka: 27%
- umiarkowana: 37%
- łagodna: 24%
- skompensowana hemoliza: 12%.

U pacjentów z łagodną niedokrwistością lub skompensowaną hemolizą, bez występujących objawów klinicznych nie zaleca się leczenia farmakologicznego. W związku z powyższym przyjęto założenie, że do leczenia kwalifikują się osoby z ciężką i umiarkowaną niedokrwistością – łącznie 64% pacjentów z CAD.

Na podstawie oficjalnych danych demograficznych (rocznik Głównego Urzędu Statystycznego; GUS) oraz odnalezionych danych epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia AIHA oraz CAD oszacowano liczbę pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią CAD w Polsce na 1-18 pacjentów.

7.3 Jakość dowodów naukowych

W procesie przeglądu piśmiennictwa ukierunkowanego na selekcję dowodów naukowych dla technologii: Enjaymo (sutimlimab) we wskazaniu: choroba zimnych aglutynin zidentyfikowano dwa główne badania kliniczne będące podstawą rejestracji produktu leczniczego Enjaymo – CADENZA i CARDINAL. Badanie CADENZA było badaniem fazy 3, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnej ślepej próby, kontrolowanym placebo. Badanie CARDINAL było badaniem jednoramiennym.

Zarówno badanie CADENZA, jak i CARDINAL cechowały się niską liczebnością badanych pacjentów (CADENZA – 42 pacjentów; n=22 w grupie leczonej sutimlimabem i n=20 w grupie placebo; CARDINAL – 24 pacjentów leczonych sutimlimabem). Oba badania były podzielone na część A trwającą 26 tygodni, głównie poświęconą ocenie skuteczności leczenia oraz część B, przede wszystkim dedykowaną ocenie długotrwałego stosowania sutimlimabu i utrzymywania się efektów leczenia. Mała liczebność badanych pacjentów w obydwu badaniach wynika z charakteru CAD („choroba rzadka”), w której stosuje się

ocenianą technologię medyczną. Na dzień sporządzania opracowania analitycznego, wyniki dotyczące części B nie były dostępne w formie publikacji pełnotekstowych, a jedynie w formie abstraktów konferencyjnych.

Jakość badania CADENZA oceniono według narzędzi The Cochrane Collaboration RoB 2.0. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 3 z 5 domen oraz pewne zastrzeżenia w 2 z 5 domen tj. ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji oraz ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji). Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego została określona jako „pewne zastrzeżenia”.

Jakość badania CARDINAL oceniano narzędziem NICE stosowanym w ocenie wiarygodności badań jednoramiennych. Opisywane badanie uzyskało 7/8 pkt. Należy jednak zaznaczyć, iż analizowane badanie obejmowało małą liczbę pacjentów (w pierwszej części A poświęconej ocenie skuteczności sutimlimabu włączono 24 pacjentów z CAD). Badanie miało charakter jednoramienny, prospektywny, bez grupy kontrolnej.

Uzupełniające badania – Jäger 2019 jest małym badaniem przeprowadzonym na 10 pacjentach, natomiast badania Gelbenegger et al., stanowią opis przypadków klinicznych (odpowiednio 7 i 3 pacjentów), zatem charakteryzują się mniejszą z punktu widzenia oceny dowodów wiarygodnością.

7.4 Siła interwencji – skuteczność

Badania rejestracyjne (CADENZA i CARDINAL) zostały przeprowadzone z udziałem pacjentów z pierwotną CAD, z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby.

Wyniki RCT CADENZA (część A badania) wskazują na znamienne statystycznie różnice w zakresie pierwszorzędowego, złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako: wzrost stężenia hemoglobiny o $\geq 1,5$ g/dl w stosunku do wartości wyjściowej, brak transfuzji krwi w okresie od 5. do 26. tyg. oraz brak leczenia CAD innego niż dozwolone zgodnie z protokołem w okresie od 5. do 26. tyg. Kryteria pierwszorzędowego punktu końcowego spełniło 16/22 (72,7%) pacjentów w grupie sutimlimabu oraz 3/20 (15%) w grupie placebo (OR=15,9 (95% CI: 2,9; 88,0), NNT=2). Należy jednak zaznaczyć, że istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji odnotowano wyłącznie dla surogatowego punktu końcowego, tj. wzrostu stężenia hemoglobiny: 16/22 (72,7%) vs 3/20 (15%) (RR=4,85 (95% CI: 1,66; 14,19), NNT=2). Leczenie sutimlimabem nie miało natomiast wpływu na liczbę przeprowadzonych transfuzji.

Istotne statycznie różnice odnotowano również dla pozostałych, surogatowych punktów końcowych, tj.:

- wzrost stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dl w stosunku do wartości wyjściowej,
- osiągnięcie stężenia hemoglobiny ≥ 11 g/dL,
- średni wzrost stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowej,
- osiągnięcie prawidłowego stężenia bilirubiny,
- osiągnięcie prawidłowego stężenia haptoglobiny.

W zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych znamienne statycznie poprawę w grupie pacjentów leczonych sutimlimabem w porównaniu do placebo stwierdzono w zakresie oceny zmęczenia (średnia zmiana liczby punktów w skali FACIT względem wartości wyjściowej): zmiana o 10,8 pkt w grupie sutimlimabu oraz o 1,9 pkt w grupie placebo. Należy zaznaczyć, że za klinicznie istotną zmianę w zakresie zmęczenia ocenianego w skali FACIT przyjmują się zmiany na poziomie ≥ 5 pkt.

U pacjentów leczonych sutimlimabem zaobserwowano niemal całkowite zahamowanie klasycznego szlaku dopełniacza (2,3% średniej aktywności w 1. tygodniu) oraz normalizację składowej C4 szlaku dopełniacza.

Wyniki części B badania CADENZA wskazują, że długotrwałe leczenie sutimlimabem (79 tyg.) pozwoliło utrzymać stężenie Hb średnio na poziomie >11 g/dL oraz uzyskać trwałą normalizację stężenia bilirubiny. Klinicznie istotna poprawa obejmowała zmniejszenie zmęczenia (oceniane w skali FACIT). Zaobserwowana poprawa w zakresie niedokrwistości, hamowania hemolizy oraz jakości życia utrzymywała się na zbliżonym poziomie u pacjentów leczonych sutimlimabem w części A badania oraz u pacjentów, którym lek podano dopiero w części B badania.

W prospektywnym badaniu klinicznym bez grupy kontrolnej CARDINAL wykazano, iż 13/24 (54%) pacjentów osiągnęło złożony punkt końcowy. Porównując wartości początkowe oraz po 26 tygodniach leczenia wykazano również, iż stosowanie sutimlimabu powodowało także zmniejszenie stężenia

bilirubiny we krwi (z 51 ± 23 [$\mu\text{mol/L}$] do 38.2 [$\mu\text{mol/L}$], około 1,5-krotne zmniejszenie stężenia LDH we krwi oraz średni wzrost wartości samooceny zmęczenia w skali FACIT o 10,9 pkt. Średni wzrost stężenia hemoglobiny we krwi u badanych pacjentów pod wpływem leczenia sutimlimabem wynosił $2,6$ [g/dL]. Aktywność dopełniacza była niemal całkowicie zahamowana, co korelowało ze zmniejszeniem uczucia zmęczenia oraz zaburzeń laboratoryjnych parametrów hemolizy i anemii.

7.5 Bezpieczeństwo

Najczęstsze zdarzenia niepożądane (TEAEs) zaobserwowane w badaniach rejestracyjnych to ból głowy, nadciśnienie tętnicze, zakażenie dróg moczowych, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, nudności, ból brzucha, reakcje związane z infuzją i cyjanoza (zgłaszana jako akrocyanozą). Ciężkie zdarzenia niepożądane (TESAEs) zgłaszane w badaniach CADENZA i CARDINAL zostały ocenione przez badacza jako niezwiązane z leczeniem sutimlimabem, za wyjątkiem jednego przypadku u pacjenta w podeszłym wieku z cukrzycą w wywiadzie, u którego wystąpiła ciężka zakrzepica żył mózgowych, która została uznana jako TESAE prawdopodobnie związane z leczeniem.

W części A badania CADENZA leczenie sutimlimabem było ogólnie dobrze tolerowane. U 3 pacjentów w grupie sutimlimabu odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane (TESAEs), tj. infekcja gorączkowa i podwyższone stężenie IgM we krwi, objaw Raynauda i zakrzepica żył mózgowych. 3 pacjentów w grupie otrzymującej sutimlimab przedwcześnie przerwało przyjmowanie badanego leku z powodu TEAEs lub SAEs. Nie odnotowano zgonów. W części B badania CADENZA wśród 11 TESAEs, które raportowano u 7 pacjentów, odnotowano 1 TESAE uznane przez badacza jako związane z leczeniem – nadciśnienie. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 2 pacjentów z czynnikami ryzyka zakrzepicy, jednak oba zdarzenia zostały uznane przez badacza jako nie ciężkie i niezwiązane z leczeniem. Nie zaobserwowano przypadków zakażeń meningokokami, ciężkich reakcji nadwrażliwości na leczenie, anafilaksji ani wystąpienia tocznia rumieniowatego układuowego.

W badaniu CARDINAL w większości działania niepożądane miały charakter łagodny lub umiarkowany. W części A ciężkie zdarzenia niepożądane zostały zaobserwowane u 7 pacjentów, jednakże żadne zdarzenie nie zostało uznane za związane z badanym lekiem. Objawy reakcji nadwrażliwości zostały stwierdzone u 3 pacjentów. Nie zaobserwowano ciężkich reakcji nadwrażliwości na leczenie. 2 pacjentów przedwcześnie przerwało uczestnictwo w badaniu z przyczyn niezwiązanych z leczeniem. W części B zgłaszano poważne (w tym bakteryjne) zakażenia, jednakże nie wystąpiły zakażenia meningokokowe. 3 pacjentów przedwcześnie przerwało przyjmowanie badanego leku. Nie zaobserwowano rozwoju objawów tocznia rumieniowatego, ciężkiej nadwrażliwości lub anafilaksji.

Podczas przeszukiwania dostępnych baz danych nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących technologii lekowej Enjaymo (sutimlimab). Podmiot odpowiedzialny został zobowiązany do przedstawienia Planu Zarządzania Ryzykiem w celu minimalizacji ryzyka działań niepożądanych. W celu ograniczenia potencjalnie groźnych działań niepożądanych należy stosować odpowiednie środki ostrożności w postaci szczepień przeciwko bakteriom otoczkowym, przestrzegania szczegółowych instrukcji przygotowania oraz podawania produktu leczniczego Enjaymo, a także obserwacji pacjenta po infuzji przez fachowy personel medyczny.

7.6 Ocena ekonomiczna

W związku z brakiem danych z badań rejestracyjnych niezbędnych do przeprowadzenia modelowania, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. Nie odnaleziono publikacji dotyczących analiz ekonomicznych, raportów HTA oraz rekomendacji refundacyjnych dla leku Enjaymo (sutimlimab) w leczeniu niedokrwistości hemolitycznej u dorosłych pacjentów z chorobą zimnych aglutynin (ang. cold agglutinin disease, CAD).

Produkt leczniczy Enjaymo jest przeznaczony do ciągłego stosowania, jako leczenie długotrwałe. Podjęto próbę oszacowania kosztów terapii. Do wyliczeń uwzględniono jedynie koszt leku, nie brano pod uwagę natomiast kosztów dodatkowych. Koszt terapii w horyzoncie dwuletnim wynosi 2 669 013,29 zł w przypadku pacjentów o masie ciała 39 - 75 kg lub 3 079 630,72 zł w przypadku pacjentów o masie ciała ≥ 75 kg.

8 Filsuvez (ekstrakt z gatunków *Betula pendula* Roth, *Betula pubescens* Ehrh.) we wskazaniu: leczenie ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. *dystrophic epidermolysis bullosa*, DEB) i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. *junctional epidermolysis bullosa*, JEB) u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych

8.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Filsuvez jest wskazany w leczeniu ran o częściowej grubości związanych z postacią dystroficzną pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. *dystrophic epidermolysis bullosa*, DEB) i postacią graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka (ang. *junctional epidermolysis bullosa*, JEB) u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych.

Grupa ATC: D03AX13, tj. preparaty do leczenia ran i owrzodzeń, inne preparaty powodujące bliznowacenie.

Postać farmaceutyczna: bezbarwny lub lekko żółtawy, opalizujący, bezwodny żel.

Żel należy nakładać na powierzchnię rany na grubość około 1 mm i przykryć jałowym, nieprzylepnym opatrunkiem lub nałożyć żel na opatrunek, tak aby żel był w bezpośrednim kontakcie z raną.

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą

8.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

- Filsuvez jest lekiem stosowanym w leczeniu osób powyżej 6 miesiąca życia z postacią dystroficzną i graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka. Lek stosuje się wraz ze specjalistycznymi opatrunkami, np. antyadhezyjnymi. Lek uzyskał status leku sierociego.
- Pęcherzowe oddzielanie się naskórka (łac. *epidermolysis bullosa*) jest chorobą należąca do grupy chorób skóry uwarunkowanych genetycznie i wynika z mutacji w genie COL7A1, prowadzących do braku kolagenu typu VII, co powoduje powstawanie pęcherzy, ran i blizn w obrębie paznokci, jamy ustnej i przewodu pokarmowego.
- Jako opcje leczenia ekspert kliniczny wskazuje opatrunki specjalistyczne typu mepitel oraz miejscowo stosowany argosulfan, a wytyczne międzynarodowego konsensusu ekspertów (International evidence-based Clinical Practice Guidelines (CPGs) for the provision of occupational therapy (OT) for children and adults living with inherited epidermolysis bullosa (EB) 2019, na działania z zakresu samoopieki, instrumentalnych czynności życia codziennego (IADL), kontrolę maksymalizacji funkcji ręki, kontrolę rozwoju motorycznego i precyzyjnego utrzymania motoryki, a także kontrolę odżywiania.
- Zdaniem eksperta klinicznego, największym problemem związanym z dostępnymi terapiami, jest niezadowolająca skuteczność gojenia przewlekłych ran.
- W badaniu rejestracyjnym BEB-13; EASE w którym uczestniczyło 223 pacjentów porównywano ocenianą technologię z placebo. Uzyskane wyniki wskazały, że Filsuvez spowodował całkowite zamknięcie rany docelowej w ciągu 45 dni u 41,3 % pacjentów vs 28,9% pacjentów stosujących żel kontrolny.
- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (lata życia skorygowane niesprawnością; ang. Disability Adjusted Life Years): DALY liczba bezwzględna ogółem: 83554,2 (65 223,5 - 103 701,5); kobiety: 39 145,4 (30 574,6 - 49 672,6); mężczyźni: 44408,80 (32 884,0 - 56 558,3). DALY/100 tys. wskaźnik surowy ogółem: 217,39 (169,7 - 269,8); kobiety: 197,44 (154,2 - 250,5); mężczyźni: 238,65 (176,7 - 303,9). Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu YLL (utracone lata życia; ang. Years of Life Lost): YLL liczba bezwzględna ogółem: 57825,71 (40 676,3 - 76 594,0); kobiety: 26544,05 (19 128,9 - 35 929,2); mężczyźni: 31281,65 (20 699,9 - 42 880,7). YLL/100 tys. wskaźnik surowy ogółem: 150,45 (105,8 - 199,3); kobiety: 133,89 (96,5 - 181,2); mężczyźni: 168,10 (111,2 - 230,4). Waga niesprawności została określona na 0,542 (0,374-0,702). Interpretując powyższe

współczynniki należy mieć na uwadze, że dane są raportowane w bazie GBD łącznie za pomocą kodów ICD-10 dotyczących innych wad wrodzonych, a zatem dane te obejmują również inne wskazania niż wskazanie zarejestrowane dla leku Filsuvez.

- Ekspert kliniczny wskazał, że najbardziej z ocenianej technologii będą mogli skorzystać pacjenci z graniczną i recesywną dystroficzną postacią pęcherzowego oddzielania się naskórka, a doraźnie, pacjenci z postacią EBS (zespół Dowling-Meara) i zespołem Kindlera.

8.3 Ocena populacji docelowej

Lek Filsuvez może być stosowany u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych z rozpoznaną postacią dystroficzną i graniczną pęcherzowego oddzielania się naskórka. Z szacunków eksperta klinicznego wynika, że liczebność populacji w Polsce, w której stosowana byłaby wnioskowana technologia medyczna po objęciu jej refundacją obecnie wynosi 80 osób (24 dorosłych i 56 dzieci).

8.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Produkt leczniczy Filsuvez oceniono na podstawie poprawnie zaprojektowanego badania rejestracyjnego typu RCT. Dla większości domen ryzyko błędu systematycznego, wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration oceniano jako niskie. Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego oceniono jako wysokie.

Wątpliwości budzić może, że podczas randomizacji badacz wybierał tylko jedną ranę jako ranę docelową do oceny pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności oraz krótki czas trwania badania BEB-13 EASE. Ponadto wyniki dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa nie były dostępne (otwarte badanie BEB-13 EASE).

8.5 Ocena siły interwencji

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Filsuvez w leczeniu ran o częściowej grubości, związanych z dziedzicznym EB, oceniano w globalnym zasadniczym, randomizowanym badaniu III fazy, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną, u dorosłych i dzieci (badanie BEB-13; EASE). Głównym punktem końcowym był odsetek pacjentów z pierwszym całkowitym zamknięciem docelowej rany do 45 dnia 90-dniowej fazy badania prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby. Po zakończeniu fazy badania prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby pacjenci rozpoczęli udział w trwającej 24 miesiące fazie badania otwartego, podczas której wszystkie rany były leczone produktem Filsuvez. W ciągu 45 dni badania całkowite zamknięcie rany docelowej nastąpiło u 41,3% pacjentów, tj. 45 ze 109 pacjentów otrzymujących lek Filsuvez vs 28,9% (33 ze 114 pacjentów) w grupie otrzymujące żel kontrolny. W ciągu 90 dni zamknięcie rany docelowej nastąpiło u 50,5% pacjentów (55 ze 109 pacjentów), otrzymujących lek Filsuvez oraz u 43,9% pacjentów otrzymujących żel kontrolny (50 ze 114 pacjentów).

8.6 Ocena ekonomiczna

Biorąc pod uwagę zidentyfikowane ograniczenia w związku z dawkowaniem i niepewność dotyczącą zużycia leku w badaniu klinicznym oszacowano roczny koszt leku przy założeniu, że chory zużywa dwie tuby o zawartości 9,4 g na dobę. Przeciętny roczny koszt w przeliczeniu na pacjenta wynosi [redacted]. Należy zwrócić uwagę, że wynik ten jest związany ze znaczną niepewnością wynikającą z częstości zmiany opatrunków (od 1 do 4 dni) oraz ze zróżnicowania powierzchni ran.

8.7 Ocena niepewności wnioskowania

Najistotniejsze ograniczenia dotyczące niepewności wnioskowania:

- wyniki przedstawione w badaniu rejestracyjnym były raportowane w okresie obserwacji 90 dni fazy badania prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby tygodni, podczas gdy oceniane wskazanie jest nieuleczalną w tym momencie genodermatozą,
- jedyną podgrupą, która wykazała statystycznie istotną korzyść z leczenia Oleogel-S10 byli pacjenci z RDEB (recesywne dystroficzne pęcherzowe oddzielanie się naskórka),

-
- wyniki dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa pochodzące z 24 miesięcznej fazy otwartej badania klinicznego PL Filsuvez nie są jeszcze dostępne.

9 Kimmtrak (tebentafusp) we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka

9.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Kimmtrak (100 mikrogramów/0,5 mL koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji), którego substancją czynną jest tebentafusp (kod ATC: L01), przeznaczony jest do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka.

Kimmtrak posiada status leku sierociego. Został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 01.04.2022 r. Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

Produkt leczniczy podaje się w infuzji dożylniej. Zalecana dawka to 20 µg w dniu 1., 30 µg w dniu 8., 68 µg w dniu 15., a następnie 68 µg raz na tydzień. Należy kontynuować leczenie produktem leczniczym Kimmtrak, gdy pacjent odnosi korzyści kliniczne oraz gdy nie występują nieakceptowalne toksyczności.

Przeciwwskazaniem do stosowania jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: kwas cytrynowy jednowodny (E330), wodorofosforan disodowy (E339), mannitol (E421), trehaloza, polisorbat 20 (E432), woda do wstrzykiwań.

Nie zaleca się stosowania tego leku u kobiet w ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

9.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Zdefiniowanie stanu klinicznego

ICD-10: C69 – nowotwór złośliwy oka i przydatków oka, C69.3 – naczyniówka, C69.4 – ciało rzęskowe

ICD-11: 2D05 – nowotwór złośliwy naczyniówki, 2D06 – nowotwór złośliwy ciała rzęskowego, 2D07 – nowotwór złośliwy tęczówki

Czerniak błony naczyniowej oka (Uveal melanoma, UM) jest najczęstszym pierwotnym wewnątrzgałkowym nowotworem złośliwym oka u dorosłych (~85%). Powstaje on wyłącznie z melanocytów błony naczyniowej i jest biologicznie, klinicznie i genetycznie odmienny od czerniaka skóry. Czerniak błony naczyniowej oka jest chorobą zagrażającą życiu, w przypadku której nie ma skutecznej terapii po wystąpieniu przerzutów. Pomimo leczenia miejscowego (radioterapia i chirurgia), do 50% pacjentów z UM rozwija przerzuty systemowe (mUM), głównie do wątroby (~90% pacjentów). Gdy u chorych rozwiną się przerzuty, rokowania są złe, z medianą przeżycia ≤ 12 miesięcy.

Częstość występowania różni się w zależności od czynników geograficznych, rasowych i wiekowych, wahając się od 5,3 do 10,9 przypadków na milion. Zapadalność jest największa wśród rasy kaukaskiej (98% wszystkich chorych). Według danych KRN z 2019 roku, w Polsce nowotwory oka stanowią 0,3% wszystkich nowotworów w Polsce (517 przypadki), z czego większość stanowi czerniak błony naczyniowej. Śmiertelność z tego powodu wynosiła 0,1% wszystkich nowotworów (107 zgonów). Choroba występowała nieco częściej u kobiet niż u mężczyzn.

Rokowanie w czerniaku błony naczyniowej gałki ocznej zależy od wielu czynników. Największym problemem w UM jest wysoka, około 50% śmiertelność z powodu uogólnionego rozsiewu, na którego skuteczne leczenie nie ma nadal terapii.

Pacjenci z czerniakiem błony naczyniowej oka posiadający allel HLA-A*02:01 wykazują aktywność przeciwnowotworową wobec substancji czynnej leku Kimmtrak (tebentafusp), w związku z czym genotyp HLA-A*02:01 jest obowiązkowym biomarkerem, który należy oznaczyć, u pacjentów kwalifikowanych do leczenia.

Wytyczne praktyki klinicznej

W odnalezionych wytycznych rekomendowaną linią leczenia u osób posiadających antygen leukocytarny HLA-A*02:01, jest zastosowanie tebentafuspu. Pozostałe opcje leczenia, są ogólne i nie

odnoszą się bezpośrednio do populacji osób z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01. Obejmują one zastosowanie chemioterapii, terapii celowanej lub immunoterapii. Wytyczne opublikowane przez ASCO rekomendują udział w badaniach klinicznych.

Według wytycznych NCCN z 2022 roku piśmiennictwo nie jest jednoznaczne co do innych terapii systemowych poza tebentafuspem. Wytyczne te wskazują, iż poszczególni pacjenci z przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej mogą niekiedy odnieść korzyść z zastosowania leków stosowanych w leczeniu przerzutowego czerniaka skóry (immunoterapia, chemioterapia).

Wcześniejsze oceny Agencji

Produkt leczniczy Kimmtrak oraz substancja czynna tebentafusp nie były dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Rekomendacje Agencji dotyczące rozpatrywanego wskazania (czerniak błony naczyniowej oka) dotyczyły produktu leczniczego Treosulfan. Rada Przejrzystości uważała za niezasadne, a Prezes Agencji nie rekomendował zakwalifikowania leku Treosulfan we wskazaniu: czerniak błony naczyniowej oka (kod ICD 10: C69) jako świadczenia gwarantowanego.

Finansowane w Polsce opcje terapeutyczne

Obecnie w Polsce nie ma programu lekowego dla osób z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka. Wytyczne kliniczne opublikowane przez NCCN, rekomendują schematy takie jak: niwolumab, pembrolizumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem. Schematy te są refundowane w ramach programu lekowego B.59. „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych” (ICD-10:C43).

W ramach chemioterapii dostępne są w Polsce leki: carboplatinum, cisplatinum, cyklofosfamidum, cytarabinum, dacarbazinum, doxorubicinum, etoposidum, ifosfamidum, vincristinum, vinorelbinum.

Wyniki analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 18,75. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 15,82, w przypadku komparatora 16,81. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wynosiłyby 0,99, co stanowi 5% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej.

9.3 Ocena populacji docelowej

W celu oszacowania wielkości populacji, założono że:

- Wśród wszystkich pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwór oka (ICD-10: C69) ~85% pacjentów choruje na czerniaka błony naczyniowej oka;
- U ~50% populacji chorych na czerniaka błony naczyniowej oka, zdiagnozowano przerzuty;
- U ~50% populacji występuje antygen leukocytarny – A*02:01 (HLA-A*02:01).

Uwzględniając powyższe założenia oraz korzystając z obliczonych danych na podstawie informacji zawartych w KRN, oszacowano populację docelową która wynosi 180 (160 – 200).

Na podstawie danych z badania rejestracyjnego wyliczono wartość oczekiwaną PFS wynoszącą 5,6 miesiąca. Ze względu na przyjęty czas leczenia, tj. 5,6 miesiąca, nie obserwuje się zjawiska kumulacji pacjentów. Liczba osób leczonych rocznie (osobolat) w pierwszym roku wyniesie ok. 35 (zakres 30 – 40), w kolejnych latach ok. 75 (zakres 70 – 80).

Ze względu na brak szczegółowych danych dotyczących populacji docelowej w Polsce, powyższe szacowanie należy uznać za przeszacowane.

9.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Zidentyfikowano 3 badania rejestracyjne dla produktu Kimmtrak – Study 01, Study 102 oraz Study 202. Badania Study 01 oraz Study 102 stanowią jedynie informacje wspierające dla głównego badania rejestracyjnego Study 202 – otwartego, randomizowanego, dwuramiennego, wielośrodkowego badania III fazy.

Jakość głównego badania rejestracyjnego Study 202 oceniono na podstawie skali Cochrane RoB 2.0. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 5 z 5 domen.

Do ograniczeń wynikających z metodyki i jakości badania należą:

- Niezaślepiena próba;
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów ze zdiagnozowanym przerzutowym lub nieresekcyjnym czerniakiem błony naczyniowej oka w warunkach rzeczywistych;
- Dopuszczenie zmiany terapii z ramienia komparatora na tebentafusp;
- Poziom dowodów naukowych został określony jako należący do kategorii C, tj. RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT)).

9.5 Ocena siły interwencji

Mediana czasu obserwacji wynosiła 22,4 miesiące.

Mediana przeżycia całkowitego (OS) dla ramienia tebentafuspu wynosiła 21,7 miesiący (95% CI: 18,6, 28,6), a dla ramienia wyboru badacza 16,0 miesiący (95% CI: 9,7, 18,4).

Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wynosiła 3,3 miesiąca (95% CI: 3,0 – 5,0) u pacjentów leczonych tebentafuspem, natomiast u pacjentów z drugiego ramienia mediana ta wynosiła 2,9 miesiąca (95% CI: 2,8 – 3,0).

Ogólny odsetek odpowiedzi (ORR) wśród pacjentów z ramienia tebentafuspu wyniósł 10,3% (95% CI: 6,9 – 14,8), natomiast dla ramienia, w którym uczestnikom badania podawano lek zgodny z wyborem badacza 4,8% (95% CI: 1,8 – 10,1).

Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) na leczenie u pacjentów ramienia tebentafuspu wynosiła 9,9 miesiąca (95% CI: 5,4 – bd). Dla ramienia, w którym uczestnikom badania podawano lek zgodny z wyborem badacza, medianę oszacowano na 9,7 miesiąca (95% CI: 2,7 – bd).

W podgrupie pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (23 w ramieniu tebentafuspu i 6 w ramieniu z wyborem badacza), TTR wystąpił wcześniej w ramieniu tebentafuspu niż w ramieniu z wyborem badacza medianą wynoszącą odpowiednio 2,9 miesiąca (zakres 1,2 do 22,2) w porównaniu z 4,1 miesiąca (zakres 2,0 do 11,8).

U wszystkich pacjentów z populacji bezpieczeństwa (n=410) wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE). Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 31,2% całej populacji i 28,2% populacji głównego badania rejestracyjnego Study 202 (n=252). Zarówno w całej populacji jak i w badaniu Study 202 część pacjentów przerwała lub zakończyła leczenie ze względu na TEAE, odpowiednio 26,1%/25,3% i 3,7%/3,3%. W obu grupach w trakcie trwania badania zarejestrowano zgony, odpowiednio 42,2% (0,5% związane z TEAE) dla całej populacji i 34,3% (0,8% związane z TEAE) dla populacji badania Study 202.

W trakcie badania nie zarejestrowano AE stopnia 5 związanego z podaniem leku. Częstość występowania AE stopnia 4 była stosunkowo niska. Nie odnotowano zgonów, w wyniku podania preparatu Kimmtrak.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub wyższego to: zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia naczyniowe (niedociśnienie i nadciśnienie) oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania. U większości pacjentów wystąpił zespół uwalniania cytokin stopnia 1. lub 2.

9.6 Ocena ekonomiczna

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

Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywności przy zastosowaniu rozkładu Weibulla wyniósł:

- w wariancie oczekiwanym: 0,77 LYG (95%CI: 0,65 – 0,74);
- w wariancie optymistycznym: 1,60 LYG;
- w wariancie pesymistycznym: -0,21 LYG;

natomiast przy zastosowaniu rozkładu log-normalnego wyniósł:

- w wariancie oczekiwanym: 0,99 LYG (95%CI: 0,78 – 0,98);

-
- w wariancie optymistycznym: 2,49 LYG;
 - w wariancie pesymistycznym: -0,73 LYG.

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER wyniósł [redacted] w horyzoncie badania i [redacted] w horyzoncie dożywotnim, [redacted] próg opłacalności kosztowej odpowiednio [redacted]

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. W obu scenariuszach ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie [redacted] w horyzoncie badania i [redacted] aktualny próg efektywności kosztowej [redacted]. W horyzoncie dożywotnim współczynnik ten mieścił się w zakresie [redacted] próg efektywności kosztowej [redacted].

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie [redacted] w horyzoncie badania dla wariantu optymistycznego i oczekiwanego [redacted]. W horyzoncie dożywotnim współczynnik ten wyniósł w obu scenariuszach [redacted] dla wariantu optymistycznego i oczekiwanego. [redacted]

ICER dla tego wariantu.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W ramach wyszukiwania odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje (Niemcy, Francja, Kanada), 3 postępowania w trakcie procedowania (Szkocja, Ontario, Szwecja) oraz 1 wstępnie negatywną rekomendację (Wielka Brytania). Walia odstąpiła od oceny na podstawie trwającej oceny NICE.

W niemieckiej pozytywnej rekomendacji zwraca się uwagę na zwiększoną korzyść dla pacjenta ze stosowania ocenianej technologii w porównaniu z terapią wybieraną przez lekarza (dakarbazyną, ipilimumab lub pembrolizumab).

W pozytywnej warunkowej francuskiej rekomendacji określono warunki objęcia refundacją. Dotyczą one czasowego, rocznego, pozwolenia na refundację.

Kanadyjska agencja rekomenduje objęcie leku Kimmtrak refundacją, po spełnieniu określonych warunków, w tym po obniżeniu ceny leku.

Odnaleziono 3 analizy ekonomiczne opracowane przez zagraniczne agencje i organizacje HTA (NICE, IQWiG, G-BA).

Ocena brytyjskiego NICE jest wstępną analizą i może ulec zmianie.

Niemiecka organizacja IQWiG zwraca uwagę, na niepewność modelu farmakoekonomicznego, ze względu na przyjęte przez firmę założenia. Oszacowany roczny koszt terapii to 361 398,68 €.

Niemiecka organizacja G-BA oszacowała roczny koszt wynoszący 802 758,44 – 822 354,74 €. W kosztach leczenia nie uwzględniono kosztów dodatkowych.

9.7 Ocena niepewności wnioskowania

Produkt leczniczy Kimmtrak posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

Zidentyfikowane niepewności dotyczyły głównie badania rejestracyjnego, w tym: prowadzenie badania metodą otwartej próby oraz wysoce wyselekcjonowana grupa pacjentów.

Dodatkowo możliwe jest mało precyzyjne oszacowanie populacji docelowej w Polsce, ze względu na brak dokładnych danych.

10 Kinpeygo (budezonid) we wskazaniu: leczenie pierwotnej nefropatii IgA (IgAN) u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) wynosi $\geq 1,5$ g/gram

10.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Kinpeygo (kapsułki twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg), którego substancją czynną jest budezonid, może być stosowany w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA (IgAN) u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) wynosi $\geq 1,5$ g/gram.

Kinpeygo został zakwalifikowany do grupy A07EA06 -: leki przeciwbiegunkowe, dojelitowe leki przeciwzapalne i przeciwinfekcyjne, kortykosteroidy działające miejscowo. Zalicza się do grupy leków sierocych. Dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej otrzymał 15.07.2022 r.

Zalecana dawka produktu leczniczego Kinpeygo wynosi 16 mg na dobę przez 9 miesięcy.

Stosowanie produktu Kinpeygo jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugha).

Przeciwwskazaniem do stosowania jest również nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą:

- zawartość kapsułki: granulki cukrowe (sacharoza i skrobia kukurydziana), hypromeloza, makrogol, kwas cytrynowy jednowodny, etyloceluloza, trójglicerydy średniołańcuchowe, kwas oleinowy
- otoczka kapsułki: hypromeloza, makrogol, tytanu dwutlenek (E 171), kopolimery kwas metakrylowy– metakrylan metylu, talk, sebacynian dibutyli,
- farba drukarska: Szelak, żelaza tlenek czarny (E 172).

Badania wymagane przed kwalifikacją do leczenia Kinpeygo obejmują: biopsję nerki w celu rozpoznania pierwotnej nefropatii IgA oraz oznaczenie białkomoczu (wskaźnik białko/kreatynina w moczu (ang. 9 urine protein creatinine ratio, UPCR) i współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR).

U pacjentów w trakcie monitorowania należy wykonywać oznaczenie białkomoczu (wskaźnik białko/kreatynina w moczu (ang. 9 urine protein creatinine ratio, UPCR) i współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR).

10.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Zdefiniowanie stanu klinicznego

Produkt leczniczy Kinpeygo może być stosowany w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA (IgAN) u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) wynosi $\geq 1,5$ g/gram.

Nefropatia IgA (IgAN, choroba Bergera) jest jedną z najpowszechniej występujących pierwotnych glomerulopatii na świecie. Charakterystyczną cechą choroby stanowi osadzanie się w kłębuszkach nerkowych złogów tworzonych przez kompleksy IgA. Nefropatia IgA ma z reguły łagodny przebieg, chociaż może prowadzić do zmniejszania współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR, glomerular filtration ratio) wskutek uszkodzenia czynnych nefronów, a co za tym idzie — do rozwoju przewlekłej niewydolności nerek.

W Polsce stanowi 10–25% wszystkich przypadków pierwotnego KZN (kłębuszkowego zapalenia nerek).

Nefropatia IgA jest chorobą sierocą, która według szacunków dotyka około 200 000 osób w UE (w tym Wielka Brytania) i około 130 000 osób w Stanach Zjednoczonych (National Organization for Rare Disorders [NORD]).

W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie 268,3 nowych przypadków na 100 tys. ludności (95%CI: 238,4 - 302,5), a chorobowość związana z tym rozpoznaniem wynosiła 8383,7 /100 tys. ludności (95%CI: 7 742,5 - 8 998,5)) u obu płci.

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: 101,3 (95%CI: 81,5 - 123,1);

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. Years of Life Lost, YLL), współczynnik na 100 tys.: ogółem: 60,9 (95%CI: 45,5 - 78,7).

IgAN jest stanem zagrażającym życiu, który prowadzi do przewlekłego osłabienia z powodu postępującej utraty funkcji nerek, skutkującej obniżeniem jakości życia i skróceniem oczekiwanej długości życia. W 2/3 przypadków nefropatia postępuje powoli i w ciągu 20 lat nie występuje niewydolność nerek; w pozostałych różnego stopnia upośledzenie czynności nerek. U >50% chorych z nefropatią IgA i gwałtownie postępującym KZN w ciągu roku dochodzi do schyłkowej niewydolności nerek pomimo intensywnego leczenia immunosupresyjnego.

Wytyczne praktyki klinicznej

Odnaleziono wytyczne kliniczne KDIGO 2021 i PTN 2020).

Wg wytycznych postępowanie w IgAN powinno się skupiać na wielokierunkowym zoptymalizowanym leczeniu wspomagającym, w tym: maksymalnej dopuszczalnej lub tolerowanej dawce dla blokady układu RAS (inhibitor konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonisty receptora angiotensyny II (ARB)), kontroli ciśnienia tętniczego, minimalizacji ryzyka sercowo-naczyniowego, prowadzeniu zdrowego trybu życia (stosowanie się do zaleceń dietetycznych, niepalenie tytoniu, utrzymywanie właściwej masy ciała i podejmowanie aktywności fizycznej).

Odnalezione wytyczne wskazują na rozważenie 6-miesięcznej terapii glikokortykosteroidami (GKS) w określonych przypadkach (utrzymywanie się białkomoczu >0,75–1 g/d pomimo stosowania zoptymalizowanego leczenia wspomagającego przez ≥90 dni) lub udział w badaniu klinicznym. Analizowana technologia jest wymieniana jako jedna z obecnie badanych terapii.

Wcześniejsze oceny Agencji

Produkt leczniczy Kinpeygo nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Wskazanie „nefropatia IgA” było przedmiotem oceny Agencji jako zbadanie zasadności refundacji produktów leczniczych zawierających substancję czynną mycophenolas mofetil oraz azathioprinum we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL. Substancje czynne uzyskały pozytywną opinię Rady Przejrzystości we wskazaniach pozarejestacyjnych Opinie Rady Przejrzystości nr 41/2016, nr 138/2021 i 354/2018 dla azatiopryny dotyczą jej stosowania tylko w populacji pediatrycznej (dzieci do 18 roku życia).

Finansowane w Polsce opcje terapeutyczne

W Polsce w leczeniu nefropatii IgA u osób dorosłych refundowany jest mykofenolan mofetylu we wskazaniu pozarejestacyjnym (wskazanie off-label).

Opcje terapeutyczne dostępne w Polsce nie są zalecane przez odnalezione wytyczne (KDIGO 2021, PTN 2020) w analizowanej populacji (mykofenolanu mofetylu nie zaleca się u chorych nienależących do populacji chińskiej).

Zgodnie z opinią eksperta, wszyscy pacjenci otrzymują inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE, ACEI) lub antagonistów receptora angiotensyny II (ARB), a w przypadku wysokiego ryzyka progresji mimo 6-miesięcznego leczenia ACEI/ARB (utrzymujący się białkomocz 0,75-1,0 g/d) pacjenci powinni otrzymać 6-miesięczną terapię GKS.

10.3 Ocena populacji docelowej

Liczebność populacji oszacowano na podstawie opinii eksperta oraz danych literaturowych. Liczbę nowych przypadków w Polsce rocznie oszacowano na 274 osoby (min: 190, max: 948 osób). Przyjęto, że 30% pacjentów będzie stosowało Kinpeygo. Oceniana technologia byłaby więc stosowana u ok. 80 osób rocznie (min: 57, max: 285 osób). Przyjęto, że nie wystąpi zjawisko kumulacji pacjentów.

Należy mieć na względzie ograniczenia dotyczące przyjętych założeń.

10.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Zidentyfikowano 2 badania rejestracyjne dla produktu Kinpeygo do stosowania w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA (IgAN) u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) wynosi $\geq 1,5$ g/gram. Są to wieloośrodkowe podwójnie zaślepione badania kliniczne fazy II i III.

Skuteczność leczenia oceniano na podstawie m.in. zmiany stosunku stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR), wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR), zmiany stosunku stężenia białka do kreatyniny w moczu (UACR).

Jakość badań oceniono na podstawie skali Cochrane RoB 2.0.

„Pewne zastrzeżenia” przypisano ogólnemu ryzyku błędu systematycznego w badaniu Nefigard, w wyniku utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych, które były częstsze w grupie otrzymującej budezonid.

Zidentyfikowano wysokie ogólne ryzyko błędu systematycznego w badaniu Nefigan, w wyniku utraty pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych, które były częstsze w grupie otrzymującej wyższą dawkę budezonidu.

Głównym ograniczeniem był fakt krótkiego okresu trwania obserwacji, co przekłada się na brak długoterminowej oceny profilu bezpieczeństwa i skuteczności terapii.

Wymienione ograniczenia w znacznym stopniu mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

10.5 Ocena siły interwencji

Badanie Nefigard Część A (Nef-301)

Po 9 miesiącach leczenia u pacjentów leczonych produktem Kinpeygo w dawce 16 mg raz na dobę wykazano 27% zmniejszenie UPCR (pierwszorzędowy punkt końcowy) w porównaniu z placebo (95%CI: 12% do 39%; $p=0,0003$). Po 12 miesiącach (po 3 miesiącach od zakończenia leczenia) u pacjentów leczonych Kinpeygo w dawce 16 mg na dobę nastąpiło 48% zmniejszenie UPCR w porównaniu z placebo ($p<0,0001$). Wyniki są istotne statystycznie. Redukcję białkomoczu można było zaobserwować już na wcześniejszych etapach po rozpoczęciu leczenia. Po 12 miesiącach, stosunek średnich geometrycznych wyników dla budezonidu vs placebo wyniósł 0,52 ($p<0,0001$).

Dla eGFR (drugorzędowy punkt końcowy), po 9 mies. leczenia Kinpeygo w dawce 16 mg uzyskano 7% korzyść z leczenia w porównaniu do placebo (różnica 3,87 ml/min/1,73 m², $p=0,0014$). Po 9 miesiącach terapii, u pacjentów leczonych Kinpeygo, eGFR zmniejszyło się w stosunku do wartości wyjściowych o 0,17 ml/min na 1,73 m² w porównaniu ze spadkiem o 4,04 ml/min na 1,73 m² w grupie placebo. Wyniki są IS ($p=0,0014$), a efekty na korzyść Kinpeygo utrzymały się przez 12 mies.

W podgrupie pacjentów z wyjściowym UPCR $\geq 1,5$ g/g, po 12 mies. eGFR zmniejszył się o 10,1 ml/min/1,73 m² w grupie placebo oraz o 1,1 ml/min/1,73 m² w grupie leczonej budezonidem (różnica pomiędzy grupami wyniosła 8,98 ml/min/1,73 m²).

Redukcja stosunku stężenia albuminy do kreatyniny w moczu (UACR) u pacjentów leczonych budezonidem w porównaniu do placebo wyniosła w 9 mies. 31% (14%–45%) ($p=0,0005$), a w 12 mies. 54% (40%–64%) ($p<0,0001$).

Badanie Nefigan (Nef-202)

Po 9 miesiącach leczenia u pacjentów leczonych produktem Kinpeygo w dawce 16 mg raz na dobę wykazano 26% zmniejszenie UPCR w porównaniu z placebo ($p=0,0051$).

Po 9 mies. leczenia Kinpeygo w dawce 16 mg, dla eGFR uzyskano 12% (7,63 ml/min/1,73 m²) korzyść z leczenia w porównaniu z placebo ($p=0,0026$). Zaobserwowano stabilizację eGFR (wzrost o 0,44 ml/min/1,73 m² w stosunku do wartości wyjściowych) u pacjentów przyjmujących Kinpeygo w dawce 16 mg. U pacjentów, którzy otrzymywali placebo eGFR zmniejszył się o 7,19 ml/min/1,73 m² w stosunku do wartości początkowej.

Zmiana UPCR uzyskana po 9 miesiącach była istotna statystycznie dla budezonidu-TRF w dawce 16 mg/dobę w porównaniu z placebo (0,71; 0,53–0,94; $p=0,0092$).

Bezpieczeństwo

Częstość TEAE prowadzących do odstawienia badanego leku w badaniu Nefigard wyniosła 9 (9,3%) u pacjentów leczonych Kinpeygo w dawce 16 mg w porównaniu z 1 (1%) w grupie placebo.

Częstość występowania TEAE była zrównoważona w grupach leczenia – 86,6% wśród pacjentów leczonych budezonidem w porównaniu z 73% w grupie placebo.

Najczęstsze TEAE, które pojawiły się u 10-20% pacjentów to m.in. skurcze mięśni, skurcze mięśni, nadciśnienie, obrzęk obwodowy i trądzik – działania niepożądane związane z leczeniem budezonidem.

Ciężkie TEAE w badaniu Nefigard wystąpiły u 11,3% pacjentów z grupy budezonidu w porównaniu do 5,0% pacjentów w grupie placebo. 4 4 uznano za związane z leczeniem: 2 u pacjentów leczonych budezonidem i 2 u pacjentów otrzymujących placebo.

10.6 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 9 mies. terapii lekiem Kinpeygo wyniósł:

- ok. 638 355 PLN w przypadku pacjentów, którzy przyjmują dawkę 8 mg przy zakończeniu leczenia,
- ok. 646 421 PLN w przypadku pacjentów wymagających zmniejszenia dawki do 4 mg przy zakończeniu leczenia.

Zakładając, że koszt budezonidu wynosi 646,4 tys. PLN przy braku innych kosztów oraz, że jeden cykl leczenia wygeneruje inkrementalny efekt zdrowotny przyniesie efekt na poziomie 0,25 QALY można oszacować, że inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności wyniesie 2,59 mln PLN/QALY.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej technologii.

10.7 Ocena niepewności wnioskowania

Produkt leczniczy Kinpeygo 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 m.in. badania rejestracyjnego, w tym braku długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego leku. Badanie Nefigard jest aktualnie prowadzone, a dostępne wyniki dotyczą części A badania.

Brak jest również porównania skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej terapii z leczeniem glikokortykosteroidami stosowanymi ogólnoustrojowo w przypadku białkomoczu utrzymującego się pomimo 6-miesięcznego leczenia ACEI/ARB (w szczególności dot. działań niepożądanych związanych z leczeniem GKS).

11 Livmarli (maraliksibat) we wskazaniu leczenia świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a (ang. Alagille syndrome, ALGS) w wieku 2 miesięcy i starszych

11.1 Przedmiot analizy

Livmarli, maraliksibat, 9.5 mg/ml, 1 butelka 30 ml jest wskazany w leczeniu świądu cholestatycznego u pacjentów z zespołem Alagille'a (ALGS) w wieku 1 roku i starszych. 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.

11.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Zespół Alagille'a to rzadko występujący, wrodzony, wielonarządowy zespół charakteryzujący się przewlekłą cholestazą wewnątrzwątrobową spowodowaną zmniejszeniem liczby międzyżółciowych przewodów żółciowych. Najbardziej uciążliwym objawem cholestazy w przebiegu ALGS jest świąd. Produkt leczniczy Livmarli (maraliksibat) jest jedyną opcją terapeutyczną w analizowanym wskazaniu. Zgodnie z odnalezionymi dowodami, w ocenianym wskazaniu można zastosować schemat leczenia oparty na stosowaniu cholestyraminy oraz kwasu ursodeoksycholowego w I linii leczenia, natomiast w kolejnych liniach leczenia na ogół wymienia się możliwość stosowania: ryfampicyny, naltreksonu oraz sertraliny. Wymienione wyżej substancje czynne wymieniane w wytycznych stosowane są w ocenianym wskazaniu pozarejestryjnie jako leczenie zachowawcze w celu poprawy objawów choroby ALGS (w tym nasilenia świądu).

11.3 Ocena populacji docelowej

Łączna liczba pacjentów, którzy mogliby być leczeni maraliksibatem w Polsce wynosi 80 osób. Przyjęto, zgodnie z opinią eksperta klinicznego, że 20 pacjentów będzie stosować maraliksibat. Należy zaznaczyć, że w rzeczywistości nie wszyscy pacjenci otrzymają ocenianą technologię. Ww. oszacowania można traktować jak górną granicę oszacowania populacji docelowej.

11.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa maraliksibatu u pacjentów z zespołem Alagille'a (ALGS) została oceniona na podstawie randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego (RCT), fazy 2b z randomizowanym okresem odstawienia (RWD) o akronimie ICONIC. Badanie to zostało przeprowadzone w 9 ośrodkach Australii, Belgii, Francji, Polski, Hiszpanii, Wielkiej Brytanii i uczestniczyło w nim łącznie 31 dzieci w wieku od 1. do 18. roku życia z zespołem Alagille'a. Badanie składało się z trzech głównych etapów: okres otwarty (do 18 tyg., n=31), okres RWD (od 19 do 22 tyg., n=29), okres stabilnego dawkowania (od 23 do 48 tyg., n=28). W 49 tygodniu rozpoczęto opcjonalny, otwarty okres przedłużenia badania (okres obserwacji do 204 tyg., n=15).

Pierwszorzędownym punktem końcowym była średnia zmiana poziomu sBA na czczo podczas okresu RWD wśród pacjentów, którzy wcześniej uzyskali redukcję sBA o co najmniej 50% od rozpoczęcia badania do 12. lub 18. tygodnia. W badaniu oceniano także nasilenie świądu oraz jakość życia.

Ogólne ryzyko błędu systematycznego badania ICONIC zostało ocenione za pomocą narzędzia Risk of bias Tool 2.0 jako: niskie.

11.5 Ocena siły interwencji

Średni wiek uczestników wynosił 5,4 (SD 4,25). Pacjenci w czasie kwalifikacji mieli od 2 do 8 lat. Okres obserwacji wynosił do 204 tygodnia (punkt czasowy zapewniający maksymalną dostępność danych i czasu trwania leczenia).

Średnie wyjściowe parametry oceniane w badaniu ICONIC wynosiły: poziom sBA [μmol/L]: 283 (SD 211); wynik ItchRO(Obs): 2,9 (SD 0,5); punktacja CSS: 3,3 (SD 0,9).

Jednoczesne leki stosowane u uczestników (n=31) obejmowały kwas ursodeoksycholowy (n=25; 81%), ryfampicynę (n=23; 74%), naltrekson (n=1; 3%), sertralinę (n=1; 3%), jakikolwiek lek (n=29; 94%).

Podsumowanie skuteczności:

- pierwszorzędowy punkt końcowy, oceniany zgodnie z protokołem u uczestników, którzy osiągnęli redukcję sBA o co najmniej 50% od wartości wyjściowej do tygodnia 12. lub tygodnia 18. (n=15, w tym 5 pacjentów zrandomizowano następnie do grupy MRX i 10 do grupy placebo), został osiągnięty z istotną różnicą w sBA między grupami MRX i PLC podczas RWD: MD=-117 $\mu\text{mol/L}$ (95% CI: -232; -2, p=0,0464).
- na końcu okresu, w którym zastosowano randomizację tj. po 22 tygodniu badania, w porównaniu do wyników odnotowanych na początku tego okresu (koniec 18 tygodnia) zaobserwowano wzrost wyniku ItchRO(Obs) (pogorszenie świądu):
 - w grupie PLC: 1,7 pkt (95% CI: 1,2; 2,2), uzyskując wynik zbliżony do tych zarejestrowanych na początku badania (*baseline*).
 - w grupie otrzymującej w RWD maraliksibat (tj. kontynuującej terapię maraliksibatem): 0,2 pkt (-0,3; 0,7) – wynik istotnie statystycznie niższy względem *baseline*.
- pod koniec RWD średnie wartości ItchRO(Obs) wynosiły 1,4 pkt w grupie MRX i 2,8 pkt w grupie PLC. Różnica między grupami była statystycznie istotna: MD = -1,5 pkt (95% CI: -2,1; -0,8, p < 0,0001).
- wyniki CSS oceniane przez klinicystę, były podobne do wyników ItchRO[Obs]. W porównaniu do wyników uzyskanych na wcześniejszych etapach leczenia zaobserwowano niewielkie pogorszenie wyników w grupie kontynuującej maraliksibat i znaczące pogorszenie wyników w grupie, która po randomizacji po wstępnej terapii maraliksibatem otrzymywała placebo. Różnica wyników pomiędzy grupami pod koniec RWD była statystycznie istotna: MD = -0,9 pkt (95%CI: -1,8; -0,1).
- jakość życia uczestników badania uległa poprawie od punktu początkowego (*baseline*, tj. początek fazy otwartej badania, w której wszyscy pacjenci otrzymywali MRX) do tygodnia 18 (początek trwającej 4 tygodnie fazy RWD) i 48. W domenie dotyczącej zmęczenia wyniki uległy zwiększeniu (poprawie) w stosunku do wartości wyjściowych – do 18 tyg. 20 pkt (95%CI: 9; 32), do 48 tyg. 20 pkt (95%CI: 9; 32) i do 204 tyg. 17 pkt (95%CI: 6; 29).

11.6 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 maraliksibat ze środków publicznych. Odnaleziono dwie oceny w trakcie, z kolei francuska agencja HAS odstąpiła od oceny z uwagi na spodziewany nieznaczący wpływ na obciążenie budżetu.

Korzystając z dostępnych i najbardziej wiarygodnych źródeł, analitycy Agencji oszacowali koszt stosowania produktu leczniczego Livmarli. Koszt leczenia produktem leczniczym Livmarli na pacjenta oszacowano na [redacted] dla czasu terapii wynoszącej 22 lata oraz [redacted] dla terapii rocznej.

11.7 Ocena niepewności wnioskowania

Ogólne ryzyko błędu systematycznego badania ASPEN zostało ocenione za pomocą narzędzia Risk of Bias Tool 2.0 jako: niskie.

Dane kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą z badania, w których liczebność pacjentów była ograniczona. Nie raportowano szczegółowych danych na temat przeżycia całkowitego.

12 Livtency – (maribawir) we wskazaniu leczenia zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) i (lub) choroby niereagującej (z opornością lub bez) na jedną lub więcej wcześniejszych terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet u dorosłych pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu litego (SOT)

12.1 CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

Livtency (maribawir), 200 mg, tabletki powlekane

Kod ATC: L01XC41 – leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne.

Produkt leczniczy posiada status leku sierocego. Decyzja wykonawcza KE na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady:

- Zapobieganie chorobie wywołanej wirusem cytomegalii u pacjentów z upośledzoną odpornością komórkową – 18.12.2007 r., EU/3/07/519.
- Leczenie choroby wywołanej wirusem cytomegalii u pacjentów z upośledzoną odpornością komórkową – 07.06.2013 r., EU/3/13/1133.

Zalecana dawka produktu leczniczego LIVTENCITY to 400 mg (dwie tabletki 200 mg) dwa razy na dobę, co oznacza dawkę dobową 800 mg, przez 8 tygodni. Czas trwania leczenia może wymagać indywidualnego dostosowania w oparciu o cechy kliniczne każdego pacjenta.

12.2 OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Zdefiniowanie stanu klinicznego

Zakażenie CMV definiowane jest jako izolacja wirusa lub wykrywanie białek/ kwasu nukleinowego wirusa w dowolnym płynie ustrojowym lub próbce tkanki, niezależnie od występowania objawów. Natomiast chorobie wywołanej ludzkim cytomegalowirusem towarzyszą objawy kliniczne. Zakażenie CMV jest szczególnie niebezpieczne u osób po SOT lub HSCT (zwłaszcza allogenicznym). Choroba wywołana cytomegalowirusem pojawia się między 30–100 dniem po przeszczepie. Typowe objawy choroby, to tzw. zespół CMV, na który składają się: gorączka, złe samopoczucie i osłabienie, ból mięśni i stawów, atypowa limfocytoza, leukopenia, neutropenia, trombocytopenia i zwiększona aktywność aminotransferaz w surowicy. Choroby narządów wywołane CMV to: choroba przewodu pokarmowego, zapalenie płuc, zapalenie wątroby, zapalenie nerek, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie trzustki, zapalenie mózgu, czy zapalenie siatkówki.

Przy braku profilaktyki lub terapii uprzedzającej przeszczep narządu litego lub komórek macierzystych zakażenie CMV występuje nawet w 40–80% przypadków. Zakażenie CMV po przeszczepie wiąże się ze znaczną zachorowalnością, wyższym ryzykiem śmiertelności i zwiększonymi kosztami opieki. U osób po HSCT śmiertelność związana z zakażeniem CMV wynosi 10–75%. Nielezione zapalenie płuc wywołane przez cytomegalowirusa skutkuje ponad 50% śmiertelnością biorców krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT).

Wytyczne praktyki klinicznej

Przeanalizowano pięć dokumentów wytycznych klinicznych. Większość odnalezionych dokumentów pochodzi z okresu poprzedzającego zakończenie badania rejestracyjnego dla ocenianego wskazania (2020 r.). W wytycznych brytyjskich *British Transplantation Society* (BTS 2022), które dotyczą infekcji i choroby CMV po przeszczepie narządów litych wskazano jedynie, że w badaniach trzeciej fazy oceniano zastosowanie maribawiru w leczeniu niereagującego lub opornego na leczenie zakażenia CMV po przeszczepieniu narządów litych i stwierdzono, że jest on lepszy od gancyklowiru, cydofowiru i foskarnetu. Nie zawarto jednak bezpośredniego zalecenia.

W wytycznych *American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice* (IDCOP 2019) wskazuje się, że w przypadku niereagującej lub opornej choroby CMV leczenie maribawirem jest opcją w ramach udziału w badaniach klinicznych.

W zaleceniach postępowania w zakażeniach CMV Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (Pokorska-Śpiewak 2016) wspomniano, że maribawir jest jednym z nowych leków stosowanych w zapobieganiu chorobie CMV.

W przypadku zakażenia wirusem CMV wskazywane, możliwe opcje to: gancyklowir (*i.v.*), walgancyklowir, foskarnet, cydofowir.

Dla pacjentów z chorobą niereagującą lub oporną na ww. leki, możliwe opcje wymieniane w wytycznych to: maribawir, letermowir (po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych), leflunomid i artesunat (oba leki wg wytycznych ECIL 2017, poza wskazaniami rejestracyjnymi).

Substancja czynna cydofowir, zalecana przez wytyczne jako jedna z podstawowych opcji terapeutycznych w ocenianym wskazaniu, nie posiada aktualnie w tym wskazaniu rejestracji na terenie Unii Europejskiej. Cydofowir jest dopuszczony do obrotu w procedurze narodowej w: Hiszpanii, Niemczech, Irlandii Pn., Belgii, Francji oraz Niderlandach we wskazaniu obejmującym pacjentów zakażonych HIV z zakażeniem CMV. Foskarnet, który również jest opisywany jako jedna z głównych opcji, jest zarejestrowany do stosowania w zagrażającej życiu lub wzrokowi chorobie wywołanej przez CMV jedynie u pacjentów z AIDS, co nie pokrywa się z ocenianym wskazaniem.

Należy podkreślić, że opisane wytyczne dotyczą różnych wskazań – zalecenia są kierowane osobno do populacji po przeszczepie narządów litych i przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych. Ponadto istnieją rekomendacje ogólnie traktujące zakażenia i chorobę CMV bez wyszczególniania populacji po przeszczepach. W związku z tym należy brać pod uwagę rozbieżności pomiędzy wskazaniami, które obejmują dostępne wytyczne kliniczne a ocenianym wskazaniem i populacją badań rejestracyjnych.

Wcześniejsze oceny Agencji

Przedmiotem oceny AOTMiT były dwie substancje czynne: walgancyklowir i letermowir.

Substancja czynna walgancyklowir oceniona została we wskazaniach dotyczących zarówno profilaktyki, jak i leczenia zakażenia CMV wśród pacjentów po przeszczepie narządów, tkanek lub komórek. Ponadto jedna ocena dotyczyła finansowania walgancyklowiru w leczeniu zapalenia mięśnia sercowego o etiologii wirusowej.

Leterwomir zaś oceniany był we wskazaniu: zapobiegania reaktywacji cytomegalowirusa po allogenicznym przeszczepach komórek macierzystych (HSCT).

Oceny przedstawione w przeglądzie dotyczą populacji zbliżonych do ocenianej w niniejszym raporcie, tj. leczenie zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) i (lub) choroby niereagującej (z opornością lub bez) na jedną lub więcej wcześniejszych terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet u dorosłych pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu litego (SOT), jednakże bez uwzględnienia oporności na inne leki przeciwwirusowe (gancyklowir, cydofowir lub foskarnet) – w przypadku walgancyklowiru oraz uwzględniając jedynie pacjentów po allogenicznym przeszczepach komórek macierzystych (HSCT) – w przypadku leterwomiru.

Finansowane w Polsce opcje terapeutyczne

Spośród opcji terapeutycznych wskazanych przez EPAR, wytyczne kliniczne i badania kliniczne włączone do przeglądu systematycznego w Polsce refundowane są dwie substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: walgancyklowir,
- w ramach programu lekowego: letermowir (opcja jedynie dla pacjentów po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych).

12.3 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Zgodnie z przyjętymi założeniami oszacowania, roczna liczebność populacji docelowej, wyznaczona na podstawie średniej rocznej liczby przeszczepów narządów litych i komórek krwiotwórczych oraz wartości prawdopodobieństwa zakażenia CMV, wynosi ok. 1 210 (zakres: 740-1680 osób). Biorąc pod uwagę przyjęte założenia, liczba ta przyjmie taką samą wartość w pierwszym, w drugim roku i w kolejnych latach.

Przedstawione oszacowania obarczone są niepewnością ze względu na:

- możliwą zmienność liczby wykonywanych przeszczepów;
- szeroki zakres ryzyka zakażenia CMV u pacjentów po przeszczepie;
- wpływ zastosowania prewencji przed przeszczepem;
- szerokie wskazanie rejestracyjne, obejmujące zróżnicowaną populację;
- założenie, że wszyscy pacjenci zakażeni CMV po przeszczepie, którzy mogą kwalifikować się do leczenia, przejdą pełne leczenie ocenianą technologią w tym samym roku, w którym wykonano przeszczep.

Przedstawione oszacowania dotyczą ogólnej rocznej liczby pacjentów po przeszczepie, u których rozwinie się zakażenie/choroba CMV. Należy mieć na uwadze, że ze względu na dostępność innych opcji terapeutycznych i brak jednoznacznych zaleceń, część z nich może przejść terapię anti-CMV z zastosowaniem innych leków, co może istotnie wpływać na wielkość populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia maribawirem.

12.4 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

Zidentyfikowano 3 badania rejestracyjne dla produktu leczniczego Livtency, w tym 1 badanie porównujące maribawir z leczeniem przypisanym przez badacza (ang. *investigator-assigned therapy*, IAT) (badanie fazy 3 – SHP620-303), 1 badanie porównujące różne dawki maribawiru ze standardową dawką walgancyklowiru (badanie fazy 2 – SHP620-203) i 1 badanie, które porównywało ze sobą trzy różne dawki maribawiru (badanie fazy 2 – SHP620-202).

W związku z faktem, iż badanie SHP620-202 jest badaniem fazy 2 dotyczącym dostosowania odpowiedniej dawki maribawiru i stanowi jedynie informację wspierającą dla głównego badania rejestracyjnego produktu leczniczego Livtency, odstąpiono od przeprowadzania dla niego oceny jakości. Pozostałe badania oceniono z zastosowaniem narzędzia Risk of Bias Tool 2.0.

Badanie SHP620-303 (SOLSTICE) oceniono w oparciu o 5 domen, przy czym 3 z nich przypisano pewne zastrzeżenia w zakresie błędu systematycznego, a 2 niskie ryzyko błędu. Zgodnie z metodyką oceny narzędzia RoB 2.0 ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono jako wysokie. W badaniu SHP620-203 ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono jako wykazujące pewne zastrzeżenia.

W badaniach rejestracyjnych skuteczność leczenia oceniano na podstawie liczby pacjentów z potwierdzonym klirensiem wirusii CMV w krwi lub w osoczu. Punkty końcowe odnoszące się do jakości życia pacjentów nie stanowiły pierwszorzędowych ani drugorzędowych punktów końcowych w badaniach rejestracyjnych.

Głównymi ograniczeniami zidentyfikowanym przez Agencję były liczne odstępstwa od protokołu głównego badania rejestracyjnego. Do protokołu wprowadzono zmiany w zakresie definiowania punktów końcowych po zakończonej randomizacji pacjentów. Definiowanie oporności (ang. *refractory*) w badaniu SOLTICE było niezgodne z przyjętymi na świecie standardami. Pacjenci w ramieniu kontrolnym (IAT) przypisywani byli do przyjmowania substancji, na które wcześniej wykazywali oporność, a ponadto, do badania włączano pacjentów, którzy nie spełniali kryteriów włączenia. Powyższe ograniczenia mogą znacząco wpływać na uzyskane w głównym badaniu rejestracyjnym wyniki oraz wskazują na niski poziom wiarygodności badania.

12.5 OCENA SIŁY INTERWENCJI

W związku z faktem, iż badanie SHP620-202 jest badaniem fazy 2 dotyczącym dostosowania odpowiedniej dawki maribawiru i stanowi jedynie informację wspierającą dla głównego badania rejestracyjnego produktu leczniczego Livtency, odstąpiono od przedstawiania dla niego szczegółowych danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa.

W analizowanym głównym badaniu rejestracyjnym leku Livtency wykazano wyższość ocenianej technologii nad komparatorem zarówno w zakresie pierwszorzędowego jak i kluczowego drugorzędowego punktu końcowego, w analizie, która uwzględniała wyniki pacjentów niezależnie, czy leczenie było podawane do końca 8 tygodnia badania, czy wcześniej zostało przerwane.

Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego wykazała, że odsetek pacjentów osiągających potwierdzony klirens wirerii CMV w 8. tygodniu badania był wyższy w grupie MBV w porównaniu z grupą IAT (56% w porównaniu z 24%, skorygowana różnica: 32,8% (95%CI: 22,80; 42,74, $p < 0,001$).

W przypadku wyniku dla kluczowego drugorzędowego punktu końcowego wykazano, że więcej pacjentów w grupie otrzymującej maribawir uzyskało klirens wirerii CMV i kontrolę objawów zakażenia CMV w tygodniu 8, z utrzymaniem tego efektu w tygodniu 16 w porównaniu z pacjentami w grupie IAT (odpowiednio 19% vs 10%). Skorygowana różnica w odsetku osób odpowiadających na leczenie pomiędzy grupami wynosiła 9,5% (95%CI: 2,02; 16,88), $p = 0,013$.

Nie zaobserwowano wpływu maribawiru na śmiertelność. Podobny odsetek pacjentów w obu ramionach badania zmarł w trakcie jego trwania (maribawir: 27 [11,5%] pacjentów; IAT: 13 [11,1%] pacjentów). Mediana czasu do zgonu była krótsza w grupie maribawiru w porównaniu z grupą IAT.

Nawrót zakażenia CMV po zaprzestaniu terapii był częstszy u pacjentów leczonych maribawirem. Nawrót wirerii CMV w trakcie badania obserwowano u 57% pacjentów leczonych maribawirem i u 34% pacjentów leczonych IAT. Spośród nich 18% w grupie leczonej maribawirem miało nawrót wirerii CMV podczas leczenia w porównaniu z 12% w grupie IAT. Nawrót wirerii CMV podczas okresu obserwacji wykazano u 39% pacjentów w grupie leczonej maribawirem i u 22% pacjentów w grupie IAT.

Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR można wnioskować, iż brak jest dowodów na istotnie klinicznie większą skuteczność maribawiru w stosunku do IAT. Uzyskane w głównym badaniu rejestracyjnym wyniki mogą być skutkiem nietolerancji opcji leczenia przypisanej w ramach IAT, czego przykładem jest umieszczenie 57% pacjentów wykazujących oporność na gancyklowir/walgancyklowir w grupie przyjmujących właśnie te leki.

W badaniu wspierającym (SHP620-203) nie wykazano wyższości maribawiru nad przyjętym komparatorem.

Ocena bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie badania SHP620-303 wykazała, że wśród osób stosujących interwencję, tj. maribawir 97,4% zgłosiło zdarzenie niepożądane, które wystąpiło w trakcie leczenia, a 60,3% doświadczyło zdarzenia niepożądanego powstałego w trakcie leczenia i związanego z przyjmowaniem leku. W grupie osób stosujących komparator, tj. leczenie przypisane przez badacza: (wal)gancyklowir, foskarnet, cydofowir 91,4% pacjentów doświadczyło zdarzenia niepożądanego, które wystąpiło w trakcie leczenia, a 49,1% zgłosiło wystąpienie zdarzenia niepożądanego związanego z przyjmowaniem leku. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 38,5% uczestników badania przyjmujących maribawir i u 37,1% leczonych IAT. Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu odnotowano wśród 6 (5,2%) osób leczonych IAT oraz 16 (6,8%) osób leczonych maribawirem. 7,3% pacjentów przyjmujących maribawir oraz 7,8% pacjentów przyjmujących leki przypisane przez badacza (IAT) zaprzestało uczestnictwa w badaniu klinicznym (ang. *study discontinuation*) w następstwie zdarzeń niepożądanych powstałych w trakcie leczenia.

Większość zdarzeń niepożądanych przedstawionych w badaniu rejestracyjnym związana była z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, zaburzeniami układu nerwowego (związanymi z zaburzeniami zmysłu smaku), a także zaburzeniami w badaniach diagnostycznych, zarówno w grupie interwencji, jak i komparatora.

12.6 OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

Koszty terapii

Ze względu na istotne ograniczenia związane z punktami końcowymi badania rejestracyjnego produktu leczniczego Livtency analitycy Agencji odstąpili od wykonania analizy farmakoeconomicznej. Oszacowano jednak roczny koszt terapii na podstawie danych o cenie hurtowej Livtency w Norwegii, pozyskanej z bazy EURYPID. Oszacowany roczny koszt leczenia wyniósł ok. ██████████. Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Livtency, typowy przebieg leczenia zakłada jednorazową terapię trwającą 8 tygodni, jednak czas trwania leczenia może wymagać indywidualnego dostosowania w oparciu o cechy kliniczne każdego pacjenta, więc istnieje możliwość dłuższego/krótszego okresu leczenia lub powtórnego zastosowania leku, co mogłoby wiązać się ze zmianą kosztów. Oszacowano także koszty leczenia komparatorami znajdującymi się aktualnie na liście refundacyjnej – walgancyklowirem i letermowirem. Letermowir nie stanowił opcji, do której porównywano maribawir w badaniach klinicznych jednak uwzględniono tę substancję w szacowaniu kosztów, ponieważ jest wskazywany przez wytyczne i refundowany w Polsce w leczeniu CMV u pacjentów po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych.

Koszty inkrementalne w porównaniu do walgancyklowiru wyniosły ok. [REDACTED], a w porównaniu do letermowiru [REDACTED]. Należy jednak podkreślić, że wskazanie refundacyjne letermowiru obejmuje jedynie pacjentów po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych, natomiast walgancyklowir jest opcją alternatywną tylko dla części ocenianego wskazania, tj. w terapii wyprzedzającej (ang. *pre-emptive treatment*).

Z uwagi na to, że wytyczne kliniczne wskazują cydofowir i foskarnet jako opcje leczenia w ocenianym wskazaniu, oszacowano koszty terapii tymi substancjami. Nie są one aktualnie zarejestrowane w Unii Europejskiej w ocenianym wskazaniu, jednak istnieje możliwość ich finansowania w zastosowaniu off-label w mechanizmach RDTL, importu docelowego lub w ramach świadczeń udzielanych w leczeniu szpitalnym. Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami, koszty inkrementalne w porównaniu do terapii cydofowirem wynoszą ok. [REDACTED], a w porównaniu do terapii foskarnetem ok. [REDACTED].

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne oraz analizy HTA

W wyniku wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla leku Livtency odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne warunkowe (Kanada i Wielka Brytania).

Obie z odnalezionych rekomendacji refundacyjnych (NICE 2023 i CADTH 2022) wydają decyzje warunkowo pozytywne, przy czym CADTH dla stosowania maribawiru w leczeniu zakażenia CMV i choroby CMV, natomiast NICE jedynie w leczeniu zakażenia CMV, nie wydając decyzji dla stosowania w leczeniu choroby CMV. Zarówno NICE, jak i CADTH wskazują na zbyt wysoki koszt terapii maribawirem i konieczność jego obniżenia, co stanowi warunek do rekomendacji pozytywnej.

W rekomendacjach NICE i CADTH zwraca się głównie uwagę na dowody kliniczne sugerujące większą skuteczność maribawiru niż dotychczas stosowanych leków przeciwwirusowych u pacjentów z zakażeniem CMV. Autorzy rekomendacji NICE 2023 dodają, że dowody kliniczne obciążone są niepewnością ze względu na sposób przeprowadzenia badania, jednak ze względu na obecnie ograniczone możliwości leczenia oraz wyniki szacunków efektywności kosztowej, stosowanie maribawiru w leczeniu zakażenia CMV jest przez NICE zalecane.

Nie odnaleziono rekomendacji negatywnych.

W wyniku wyszukiwania zagranicznych analiz HTA dla leku Livtency odnaleziono 2 analizy ekonomiczne: brytyjską oraz kanadyjską.

W analizie przedstawionej przez sponsora dla CADTH, leczenie produktem Livtency zdominowało leczenie przypisane przez badacza (IAT): przedstawiono efekty inkrementalne na poziomie 0,17 QALY przy niższych kosztach dla maribawiru w porównaniu do komparatora. Z kolei CADTH zidentyfikowało dużo niepewności w zaprezentowanym modelu i w wyniku reanalizy obliczono, że zastosowanie ocenianej technologii wiąże się z uzyskaniem mniejszego efektu inkrementalnego (0,02 QALY) oraz poniesieniem dodatkowych kosztów (7 429 CAD [≈22 925,15 PLN]). ICUR oszacowany przez CADTH wyniósł 403 089 CAD/QALY (≈1 243 892,35 PLN/QALY). CADTH wykazała, że przy progu gotowości do zapłaty wynoszącym 50 tys. CAD (≈154 295 PLN) na QALY, maribawir byłby uznany za opłacalny w porównaniu do IAT przy obniżeniu ceny o 4,5%. W analizie wrażliwości wskazano, że wyniki były najbardziej zależne od kosztu maribawiru, kosztu podawania dożylnego, kosztu nabycia leku IAT, a następnie eliminację wirusa i prawdopodobieństwo nawrotu choroby.

Według NICE zastosowanie ocenianej technologii wiązało się z następującymi wynikami: efekty inkrementalne wyniosły 0,131 QALY, koszty inkrementalne wyniosły 2 004 GBP (≈10 775,91 PLN) a wskaźnik ICUR wyniósł 15 337 GBP/QALY (≈82 470,12 PLN/QALY). W oparciu o przeprowadzone symulacje probabilistyczne dla ICUR, prawdopodobieństwo, że maribawir będzie opłacalny kosztowo w porównaniu z IAT wynosi 51,83% przy progu gotowości do zapłaty (ang. *willingness-to-pay*, WTP) wynoszącym 20 000 GBP (≈107 544 PLN) oraz 61,72% przy progu WTP wynoszącym 30 000 GBP (≈161 316 PLN).

12.7 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Ograniczenia materiału dowodowego mogą wpływać na niepewność wnioskowania. Najistotniejsze ograniczenia to:

- Niska liczebność próby.
- Wysoki poziom heterogeniczności pacjentów w grupie komparatora.

-
- Brak porównania wyników w podziale na poszczególne substancje podawane w ramieniu kontrolnym.
 - Brak zaślepienia.
 - Definiowanie oporności (ang. *refractory*) niezgodne z przyjętymi na świecie standardami;
 - Do protokołu badania wprowadzono zmiany w zakresie definiowania punktów końcowych po zakończonej randomizacji pacjentów.
 - Do badania włączano pacjentów, którzy nie spełniali kryteriów włączenia.
 - Pacjenci w ramieniu kontrolnym (IAT) przypisywani byli do przyjmowania substancji, na które wcześniej wykazywali oporność.
 - Zidentyfikowano liczne dysproporcje w charakterystyce wyjściowej pacjentów.
 - Testy stosowane w laboratorium centralnym wykazywały niższą czułość w stosunku do testów używanych w laboratoriach lokalnych.

13 Lunsumio (mosunetuzumab) we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym (ang. follicular lymphoma, FL), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe starszych

13.1 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest lek Lunsumio (mosunetuzumab) we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym (ang. *follicular lymphoma*, FL), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe.

Lek stosowany jest przez 8 cykli o ile u pacjenta nie wystąpią objawy niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub progresji choroby. Dożylny mosunetuzumab podaje się w 21-dniowych cyklach, przy czym cykl 1 składał się ze stopniowego dawkowania: 1 mg w 1. dniu cyklu, 2 mg w 8. dniu cyklu 1, 60 mg w 15. dniu cyklu 1 i 1. dniu cyklu 2 oraz 30 mg w 1. dniu cyklu 3 i następnym. Pacjenci, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie, nie wymagają podania więcej niż 8 cykli. Pacjenci, u których wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie lub którzy jako odpowiedź na leczenie produktem leczniczym Lunsumio osiągnęli stabilny stan choroby po podaniu 8 cykli, powinni otrzymać dodatkowe 9 cykli leczenia (łącznie 17 cykli), o ile u pacjenta nie wystąpią objawy niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub progresji choroby.

Substancja czynna, mosunetuzumab, jest humanizowanym, pełnej długości przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20/CD3 podklasy IgG1, wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego technologią rekombinacji DNA.

13.2 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.

13.3 Ocena populacji docelowej

Oszacowania populacji zostały dokonane w oparciu o informacje zawarte w opracowaniu analitycznym do raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego dla leku

Copiktra (duwelisyb) we wskazaniu: Chłoniak grudkowy (FL) oporny na leczenie co najmniej dwiema wcześniejszymi terapiami układowymi (ICD-10: C82)⁷.

Populację docelową, tj. pacjentów, u których wystąpiła oporność/nawrót po co najmniej 2 liniach leczenia, oszacowano na ok. 80 pacjentów w pierwszym roku i ok. 140 w latach kolejnych.

Przyjęte założenia oraz niepewność dotycząca przyszłego udziału rynkowego zastosowanych wcześniej leków, a także jakość danych źródłowych i potencjalne nowe substancje stosowane w analizowanym wskazaniu (np. idelalizyb) wpływają na ograniczenie wnioskowania z przeprowadzonych oszacowań.

13.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Przedstawione badanie kliniczne GO29781 było badaniem fazy I/II, wieloośrodkowym, prospektywnym, jednoramiennym typu otwartego. Jakość oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 7/8 pkt. Odjęto 1 punkt za brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów.

Przedstawiona w analizie publikacja pozwala w sposób ograniczony przedstawić skuteczność leczenia z zastosowaniem mosunetuzumabu w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe. Ze względu na dostępność alternatywnych terapii dla włączonej populacji, preferowane by było zaprojektowanie badania dwuramiennego RCT. Zamiast tego, wyniki badania są analizowane w kontekście przeglądu systematycznego literatury. Należy również zauważyć, że jest to choroba najczęściej przebiegająca dość łagodnie i powoli, dlatego średnia długość życia chorych wynosi kilkanaście lat, natomiast zastosowanie ocenianej technologii wiąże się z częstym występowaniem poważnych zdarzeń niepożądanych, co może istotnie wpływać na jakość życia pacjentów. Brak porównania z grupą kontrolną wpływa negatywnie na wnioskowanie.

13.5 Ocena siły interwencji

Wyniki badań rejestracyjnych mogą sugerować istotną klinicznie skuteczność mosunetuzumabu w odniesieniu do wysokiego odsetka odpowiedzi na leczenie oraz czasu trwania odpowiedzi jednak 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.

Przeżycie całkowite nie stanowiło pierwszorzędowego punktu końcowego w niniejszym badaniu. Mediana OS nie została osiągnięta. 12 – miesięczny wskaźnik przeżycia oszacowany na podstawie estymatorów Kaplana- Meiera wyniósł 93%.

Mediana PFS wyniosła 17,9 miesiąca, a 12- i 18- miesięczny wskaźnik PFS wyniósł odpowiednio 57,7% i 47,0%.

Zgodnie z oceną niezależnej komisji całkowitą odpowiedź odnotowano u 54 pacjentów (60% [95% CI: 49,1–70,2]). Mediana DOR oceniona wg niezależnego komitetu wyniosła 22,8 miesięcy (95% CI 9,7–nie osiągnięto). Mediana DOCR nie była możliwa do oszacowania. Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera 56,9% (95% CI 44,1– 69,6) wszystkich odpowiedzi i 63,7% (48,0 – 79,4) całkowitych odpowiedzi utrzymało swoje odpowiedzi przez co najmniej 18 miesięcy. ORR oceniony przez IRF wyniósł 80,0% (95% CI: 70,3 – 87,7).

Działania niepożądane opisane w tym punkcie zidentyfikowano na podstawie wyników kluczowego badania klinicznego GO29781 u pacjentów leczonych zalecaną dawką (N=218). U pacjentów występował chłoniak grudkowy (41,3%), chłoniak rozlany z dużych komórek B/przekształcony chłoniak grudkowy (40,4%), chłoniak z komórek płaszczą (11,5%), transformacja Richtera (6,4%) oraz inne

⁷ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Copiktra (duwelisyb) we wskazaniu: Chłoniak grudkowy (FL) oporny na leczenie co najmniej dwiema wcześniejszymi terapiami układowymi. (ICD-10: C82)*, Opracowanie analityczne, Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022, Nr: 5/2022, Warszawa, 03 luty 2022 r., str. 19 – 20.

zmiany histologiczne (0,5%). U prawie wszystkich pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (AE). Najczęstszym i najcięższym AE był zespół uwalniania cytokin (CRS). Wszystkie udokumentowane zdarzenia CRS zostały rozwiązane. Jako bardzo częste AE wymienione również zostały: neutropenia, gorączka, hipofosfatemia i ból głowy a jako ciężkie gorączka oraz zapalenie płuc.

Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone.

13.6 Ocena ekonomiczna

Przedstawiono wyniki oszacowania kosztu stosowania terapii u jednego pacjenta dla minimalnego wariantu tj. 8 cykli oraz maksymalnego wariantu tj. 17 cykli. Wynosiły one odpowiednio ok. [REDACTED] oraz ok. [REDACTED].

Przeprowadzone oszacowania dot. kosztowej efektywności (ICER) należy traktować z ostrożnością ze względu na przedstawione dane kliniczne, które nie pozwalają na rzetelne oszacowanie tego wskaźnika.

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w wariantcie maksymalnym (dla 17 cykli) wyniósł ok. [REDACTED] tys. PLN/LYG, [REDACTED] ceny efektywne kosztowo). Natomiast w analizie wrażliwości inkrementalny współczynnik efektywności kosztów mieścił się w zakresie ok. [REDACTED] PLN/LYG i [REDACTED] aktualny próg o ok. [REDACTED]. Dla wariantu minimalnego tj. dla podania 8 cykli ICER wyniósł ok. [REDACTED] PLN/LYG, [REDACTED]. W analizie wrażliwości ICER mieścił się w zakresie ok. [REDACTED] PLN. Dla minimalnego kosztu technologia była [REDACTED] z kolei dla maksymalnej ceny leku próg [REDACTED]. W modelu nie uwzględniono innych kosztów poza kosztami leków, nie uwzględniono także działań niepożądanych i możliwości przerywania leczenia przed śmiercią.

Nie odnaleziono żadnych analiz farmakoekonomicznych dotyczących leku Lunsumio. Odnaleziono jedynie, wykonaną przez IQWiG, ocenę kosztów dostarczoną przez sponsora jednakże nie zawiera ona informacji o kosztowej efektywności ocenianej technologii.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych, w tym 1 rekomendację pozytywną oraz 2, w których prace administracyjne nad rozstrzygnięciem decyzji refundacyjnych wciąż trwają bądź są planowane. Niemiecka pozytywna ocena dla leku Lunsumio wskazuje na niewymierne korzyści zdrowotne z zastosowania leku. Wg G-BA informacje dostarczone przez sponsora nie pozwalają na obliczenie inkrementalnych efektów wynikających z zastosowania ocenianej technologii.

13.7 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 i grupy docelowej przyjęto szereg założeń warunkujących pewne ograniczenia wnioskowania.

14 Ngenla (somatrogon) we wskazaniu: Leczenie dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu

14.1 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest produkt leczniczy Ngenla (somatrogon) zarejestrowany 14.02.2022 r. we wskazaniu: Leczenie dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z zaburzeniami wzrostu spowodowanymi niedostatecznym wydzielaniem hormonu wzrostu (ang. growth hormone deficiency, GHD).

Lek został zakwalifikowany do grupy ATC: H01AC08 – leki hormonalne działające ogólnie (bez hormonów płciowych). Decyzją wykonawczą KE zaliczany jest do leków sierocych od 24.01.2013 r. (EU/3/12/1087).

Ngenla jest to roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym 24/60mg. Zalecana dawka somatrogonu to 0,66 mg/kg masy ciała podawane raz w tygodniu.

Przeciwwskazania do stosowania to: nadwrażliwość na substancję czynną (somatrogon) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (cytrynian trójsodowy dwuwodny, kwas cytrynowy jednowodny, L-histydyna, chlorek sodu, m-Krezol, poloksamer 188, woda do wstrzykiwań), potwierdzona aktywność nowotworu, zamknięte nasady kości długich oraz ostra, zagrażająca życiu choroba (u pacjentów, u których wystąpiły powikłania po operacji na otwartym sercu lub w obrębie jamy brzusznej, obrażenia wielonarządowe, ostra niewydolność oddechowa lub podobne stany).

Diagnostyka GHD przeprowadzana jest na podstawie kompleksowych badań klinicznych, auktologicznych, radiologicznych oraz biochemicznych. Najważniejszymi markerami GHD jest poziom hormonu wzrostu (GH), stężenie w surowicy insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1), stężenie białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu (IGFBP-3).

14.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

GHD to stan, w którym wydzielanie hormonu wzrostu przez przysadkę mózgową jest niewystarczające. Niedobór hormonu może wynikać z zaburzonej czynności struktur mózgu – przysadki lub podwzgórza. Przyczyny GHD dzieli się na trzy kategorie: wrodzone, nabyte oraz najczęściej rozpoznawana kategoria idiopatyczna.

Główne objawy choroby to w dzieciństwie zmniejszenie dynamiki wzrastania lub jego całkowite zahamowanie, zaburzenia składu ciała (zmniejszenie masy mięśniowej, przyrost tkanki tłuszczowej, zmniejszenie gęstości mineralnej kości), hipoglikemia, hiperlipidemia. Choroba może wpływać na długość życia i ma znaczny wpływ na jego jakość.

Występowanie niskorosłości związanej z GHD oszacowano na ok. 1:4000 do 1:10 000 (EPAR Ngenla). Brak jest wiarygodnych danych dotyczących występowania GHD w Polsce ze względu.

Zgodnie z oszacowaniem Agencji GHD odpowiada w Polsce za 0,7 DALY/100 tys. Oszacowanie obciążenia populacyjnego stanem klinicznym wg metodologii GBD oparto o dane najbliższe ocenianemu problemowi zdrowotnemu „Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne”, wynoszące ogółem dla Polski w 2019 r. odpowiednio 200,6 DALY/100 tys. oraz 38,4 YLL/100 tys. ludności.

Odnaleziono dwie wytyczne kliniczne leczenia niedoboru hormonu wzrostu u pacjentów pediatrycznych (Pediatric Endocrine Society 2016, GH Research Society 2000). W odnalezionych wytycznych zalecana jest terapia GHD z zastosowaniem hormonu wzrostu, jednakże wytyczne nie odnosiły się bezpośrednio do somatrogonu (najpewniej spowodowane jest to niedawną rejestracją ocenianej technologii).

Aktualnie dostępne opcje terapeutyczne stanowią produkty lecznicze zawierające krótko-działającą, tj. podawaną raz dziennie somatropinę. Somatropina jest rekomendowanym złotym standardem leczenia niedoborów hormonu wzrostu i prowadzi do wyleczenia choroby. Długodziałające produkty somatropiny (lonapegsomatropina, somatrogon, itp.) nie były dotychczas rozpatrywane przez Agencję w ocenianej populacji.

14.3 Ocena populacji docelowej

Populację docelową dla ocenianej technologii medycznej oszacowano na ok. 1 100 nowych przypadków rocznie. Oszacowana zapadalność na podstawie danych NFZ (SWIAD) jest niższa niż oszacowanie

EPAR Ngenla. Przyjęto, że w przypadku pozytywnej decyzji o finansowaniu wszyscy pacjenci będą stosować somatrogon raz na tydzień (zamiast dostępnej opcji terapeutycznej, tj. somatropiny, stosowanej raz na dzień). Szacunkowa populacja kwalifikująca się do leczenia w pierwszym i drugim roku po objęciu refundacją to ok. 5 280 pacjentów.

14.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Do analizy włączono dwa badania RCT: badanie CP-4-006, porównujące somatrogon z somatropiną (Deal 2022) oraz badanie w schemacie crossover z sekwencyjnym podaniem somatrogonu i somatropiny (Maniatis 2022).

Ocenę jakości badań przeprowadzono z wykorzystaniem narzędzi RoB 2.0 (Deal 2022) oraz RoB 2.0 for crossover trials (Maniatis 2022). Ryzyko błędu systematycznego oceniono na niskie dla badania Deal 2022 i wysokie ryzyko błędu systematycznego wskazujące na niepewność wyników dla badania Maniatis 2022. Kategorie w ramach, których stracono najwięcej pozytywnych ocen, to: (1) brak wskazania metody przydzielania interwencji uczestnikom, (2) świadomość otrzymywanej terapii oraz jej możliwy wpływ na ocenę samopoczucia.

14.5 Siła interwencji

Wyniki oceny skuteczności zaprezentowano dla badania Deal 2022 oraz Maniatis 2022.

W badaniu rejestracyjnym CP-4-006 (Deal 2022) odnotowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy somatrogonem a somatropiną. Oceniano wyłącznie surogatowe punkty końcowe (AHV, ang. *annual height velocity*).

Na podstawie badania Maniatis 2022, somatrogon w porównaniu z somatropiną wpłynął na istotną statystycznie poprawę jakości życia, odnoszącą się do: (1) zmniejszenia poziomu ingerencji w życie pacjenta według miernika LI: -15.49 (95%CI: -19.71 do -11.27) ($p < 0,0001$); (2) poprawy w wykonywaniu czynności życia codziennego według miernika PGIS-IDA: -14,58 (95%CI: -18,72 do -10,44), $p < 0,0001$). Na niepewność wyników wskazuje brak walidacji skal użytych do oceny skuteczności.

Profil bezpieczeństwa stosowania somatrogonu i somatropiny w obu badaniach (Deal 2022, Maniatis 2022) był podobny i akceptowalny. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w obu badaniach były: ból w miejscu iniekcji, zapalenie nosogardzieli krwiak w miejscu iniekcji, ból głowy oraz gorączka. W badaniach nie odnotowano zgonów. W obydwu badaniach po jednym pacjencie z grupy somatrogonu przerwało udział w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych.

Leczenie somatrogonem w ocenianym wskazaniu nie stanowi postępu terapeutycznego – brak istotnych statystycznie różnic względem aktualnie finansowanej terapii (testowano hipotezę typu non-inferiority).

14.6 Ocena ekonomiczna

W związku z brakiem oceny w badaniach klinicznych punktów końcowych związanych z przeżyciem oraz oceną skuteczności interwencji w odniesieniu punktów końcowych związanych z jakością życia (dla których nie zidentyfikowano walidacji skal) odstąpiono od wykonania modelu ekonomicznego. W związku z porównywalną skutecznością interwencji oraz komparatora, porównywano koszty terapii.

Somatrogon wiąże się z dodatkowymi kosztami terapii [redacted] na pacjenta przy porównywanej skuteczności do somatropiny.

Odnaleziono dwa raporty HTA oraz dwie pozytywne rekomendacje refundacyjne z Kanady (CADTH 2022) oraz Wielkiej Brytanii (NICE 2022). Zgodnie z oszacowaniami CADTH 2022 ICUR wyniósł 107 714 CA\$/QALY (355 164 PLN/QALY). Oszacowania NICE wskazują ICUR na poziomie od 23 482 GBP/QALY (126 645 PLN/QALY) do 39 484 GBP/QALY (212 927 PLN/QALY). Obie rekomendacje wskazywały na konieczność zrównania kosztów terapii somatrogonem z kosztami najtańszej dostępnej na rynku somatropiny.

Zgodnie z danymi bazy EURIPID somatrogon jest finansowany ze środków publicznych w Belgii, Czechach, Słowenii, Szwecji, Finlandii, Wielkiej Brytanii, Irlandii oraz Szwajcarii.

14.7 Ocena niepewności wnioskowania

Zaufanie do oszacowanego efektu interwencji i innowacyjności technologii jest ograniczone. Najistotniejsze ograniczenia dotyczące wnioskowania to:

-
- brak oceny skuteczności dla istotnych klinicznie punktów końcowych związanych z jakością życia z użyciem walidowanych skal,
 - brak walidacji wyników dla surogatowych punktów końcowych,
 - wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu Maniatis 2022 zgodnie z oceną z zastosowaniem narzędzia Cochrane RoB 2 (brak wskazania metody przydzielania interwencji uczestnikom, świadomość otrzymywanej terapii oraz jej możliwy wpływ na ocenę samopoczucia),
 - inne ograniczenia wynikające z metodyki badań Deal 2022, Maniatis 2022 (brak zaślepienia, niewielka liczebność grup badanych, krótki czas obserwacji).
 - brak analizy ekonomicznej wynikającej z ograniczeń badania klinicznego oraz braku wiarygodnych danych kosztowych.
 - ryzyko niedoszacowania liczebności populacji z uwagi na zaniżony wskaźnik zapadalności względem danych EPAR.

Dodatkowe uwagi analityków Agencji:

Ocena wskazuje na niezasadne finansowanie somatogonu w ramach TLI (brak potencjału innowacyjnego). Lek powinien być oceniany w ramach standardowej procedury refundacyjnej (na wniosek producenta o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu), podobnie jak wcześniej oceniane produkty somatropiny.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej lek mógłby być włączony do obecnie istniejącego programu lekowego B.19 Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10: E 23).

15 Nulibry (fosdenopteryna) we wskazaniu: leczenie pacjentów z niedoborem kofaktora molibdenowego typu A

15.1 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest produkt leczniczy Nulibry (fosdenopteryna) zarejestrowana 15.09.2022 r. we wskazaniu: leczenie pacjentów z niedoborem kofaktora molibdenowego (MoCD, ang. molybdenum cofactor deficiency) typu A.

Lek został zakwalifikowany do grupy: ATC: A16AX19 – Inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, różne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm. Decyzją wykonawczą KE zaliczany jest do leków sierocych od 22.09.2010 r. (EU/3/10/777).

Nulibry jest to proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 9,5 mg. Zalecana dawka podstawowa fosdenopteryny to 0,9 mg/kg m.c. we wstrzyknięciu dożylnym raz dziennie.

Przeciwwskazania do stosowania to: nadwrażliwość na substancję czynną (fosdenopteryna) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (kwas askorbinowy; mannitol; sacharoza; kwas solny; sodu wodorotlenek).

Przed leczeniem należy potwierdzić rozpoznawanie genetycznie lub wstępnym rozpoznaniem MoCD typu A. Pacjenci ze wstępnym rozpoznaniem MoCD typu A muszą zostać poddani badaniu genetycznemu w celu potwierdzenia rozpoznania MoCD typu A.

15.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Choroba doprowadza do przedwczesnego zgonu i trwałej niepełnosprawności, a przebieg choroby jest szybki. Niedobór kofaktora molibdenowego typu A (MoCD, ang. molybdenum cofactor deficiency) jest bardzo rzadką, szybko postępującą, przewlekłą i najczęściej śmiertelną chorobą, wywołaną autosomalnym recesywnym wrodzonym zaburzeniem metabolizmu. MoCD typu A jest klasyfikowany na podstawie uszkodzonego genu, z mutacjami odpowiednio w MOCS1, MOCS2/MOCS3 (gen syntezy kofaktora molibdenu 1, 2/3) i GPHN (gen gefiryny). Choroba skutkuje całkowitą utratą aktywności enzymu MOCS1A/B (tj. enzymu zależnego od kofaktora molibdenowego) i uniemożliwia tworzenie cyklicznego monofosforanu piranopteryny (cPMP). Toksyczność siarczynowa spowodowana MoCD może prowadzić do znacznych, nieodwracalnych uszkodzeń strukturalnych mózgu.

Główne objawy choroby to zanik odruchu ssania, zaburzenia językowe, wzrokowe i motoryczne o różnym stopniu nasilenia, encefalopatia padaczkowa, niepełnosprawność intelektualna, spastyczność mięśni, małogłowie, dysmorfia twarzy oraz przemieszczenie soczewki. Objawy choroby pojawiają się z reguły w pierwszym tygodniu po narodzinach.

Według oszacowań własnych Agencji MoCD odpowiada za około 71,2 utraconych lat życia/pacjenta. W przypadku braku leczenia jednego roku dożywa ok. 35,1% pacjentów. Szacuje się, że w Polsce MoCD typu A odpowiada za 1,2 DALY/100 tyś. i 1,0 YLL/100 tyś.

Oszacowanie obciążenia populacyjnego stanem klinicznym wg metodologii GBD oparto o dane najbliższe ocenianemu problemowi zdrowotnemu „Inne niedobory żywieniowe”, wynoszące ogółem dla Polski w 2019 r. odpowiednio 9,9 DALY/100 tyś. oraz 1,2 YLL/100 tyś. ludności.

Nie odnaleziono jakichkolwiek wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia MoCD typu A.

Dostępne dla pacjenta opcje terapeutyczne w Polsce nie realizują celu terapeutycznego w danym wskazaniu i obejmują wyłącznie leczenie objawowe, w tym terapię żywieniową (stosowanie diety ubogiej w cysteinę), gastrostomie (u pacjentów z problemami z żywieniem), suplementację tiaminy i magnezu oraz leczenie innych objawów (migreny, napady padaczkowe, opóźnienie rozwoju, niepełnosprawność, spastyczność/dystonia i ektopia soczewki).

15.3 Ocena populacji docelowej

Populację docelową dla ocenianej technologii medycznej oszacowano na maksymalnie 5 nowych przypadków rocznie. Zgodnie z modelowaniem krzywych przeżycia u pacjentów leczonych fosdenopteryną w kolejnych latach będzie następowała kumulacja pacjentów, nawet do 200 pacjentów leczonych rocznie w horyzoncie czterdziestoletnim. Przyjęto, że wszyscy pacjenci będą stosować

fosdenopterynę. Wielkości populacji kwalifikującej się do leczenia w pierwszym i drugim roku po objęciu refundacją to odpowiednio maks. 5 i 10 osób.

15.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Do analizy klinicznej włączono dokumentację rejestracyjną Nulibry, która objęła pięć jednoramiennych badań pierwotnych oraz dodatkowo cztery opisy przypadków. W badaniach z aktywną interwencją stosowano rekombinowany cPMP (rcPMP, w badaniu MCD-501 i opisach przypadków) lub fosdenopterynę (cPMP, w badaniach MCD-201 i MCD-202), które uważa się za swoje odpowiedniki. Zaraportowano wyniki do 14 lat obserwacji a badania są kontynuowane.

Ograniczenia wynikające z danych badania w kontekście ocenianego problemu zdrowotnego, to: (1) ograniczenia wynikające z metodyki (niska jakość dowodów naukowych; wnioskowanie oparte o porównanie naiwne wyników badań jednoramiennych, niską liczebność populacji szczególnie w długim horyzoncie), (2) brak dowodów równoważności rekombinowanego i syntetycznego cPMP.

15.5 Siła interwencji

Wyniki oceny skuteczności zaprezentowano na podstawie analizy łączonej (data odcięcia: 31 października 2021), obejmującej badania interwencyjne (MCD-501, MCD-201, MCD-202) oraz naturalny przebieg choroby (MCD-502). Analizowano zdarzenia w grupie eksperymentalnej vs. zdarzenia w naturalnym przebiegu choroby, uwzględniając:

- 1) porównanie ze wszystkimi pacjentami z naturalnym przebiegiem choroby – tj. vs. **FAS (analiza podstawowa)**; oraz
- 2) porównanie z pacjentami z naturalnym przebiegiem choroby stosując mapowanie względem mutacji genetycznej (ang. genotypically matched patients) lub objawów choroby, jeśli brakowało dopasowania – tj. vs. **GMAS (analiza dodatkowa)**.

Fosdenopteryna w porównaniu z naturalną historią choroby wpłynęła na istotnie statystycznie:

- 1) **dłuższe przeżycie całkowite** w grupie eksperymentalnej vs. FAS (OR=12,00 (95%CI: 2,34–61,53) p=0,003); udział zdarzeń w grupach odpowiednio 86,7% vs. 35,1% (okres obserwacji: 1 rok);
- 2) poprawę jakości życia, odnoszącą się do:
 - a) **zmniejszenia odsetka pacjentów doświadczających drgawek**: (a) w grupie eksperymentalnej vs. FAS: (OR=0,22 (95%CI: 0,05–0,98) p=0,0048); udział zdarzeń w grupach odpowiednio 64,3% vs. 89,2%; (b) w grupie eksperymentalnej vs. GMAS: (OR=0,10 (95%CI: 0,01–0,99) p=0,0049); udział zdarzeń w grupach odpowiednio 64,3% vs. 94,7%;
 - b) **zwiększenia odsetka pacjentów żywionych doustnie**, w grupie eksperymentalnej vs. GMAS: (OR=4,67 (95%CI: 1,01–21,65) p=0,049); udział zdarzeń w grupach odpowiednio 57,1% vs. 22,2%.

W ramach czterech dodatkowych opisów przypadków, leczonych było pięciu pacjentów. Czterech z pięciu pacjentów żyło na koniec okresu obserwacji (18–24 miesięcy), jeden pacjent zmarł po 6 dniach od urodzenia. Brak występowania drgawek lub zmniejszenie ich nasilenia raportowano u dwóch z czterech pacjentów leczonych rcPMP.

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym były zakażenia i infekcje oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, w tym powikłania związane z urządzeniem. Nie było konieczności przerwania leczenia u żadnego z pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych.

Fosdenopteryna wykazuje znaczącą, istotną klinicznie wielkość efektu klinicznego dotyczącego istotnego klinicznie punktu końcowego (przeżycie), przy wykazanej istotności statystycznej danych. Fosdenopteryna wykazuje akceptowalny profil bezpieczeństwa.

Na niepewność wyników badań wskazuje umiarkowana jakość włączonych badań (4–5 pkt na 8 pkt w skali NICE). Obniżona ocena jakości badań wynikała głównie z realizacji badań w pojedynczym ośrodku (opisy pojedynczych przypadków). Kategorie w ramach, których stracono najwięcej pozytywnych ocen to: (1) jasność (precyzyjność) definicji punktów końcowych (tylko jedno badanie uzyskało ocenę pozytywną spośród ocenianych), (2) konsekwentność rekrutacji.

15.6 Ocena ekonomiczna

Terapia z zastosowaniem Nulibry mimo istotnego wpływu na wydłużenie życia pacjentów wiąże się z bardzo wysokimi kosztami i istotną niepewnością w zakresie jakości życia pacjentów (koszt ok. 2,20 mln zł rocznie/pacjenta oraz ICER = 1,89 mln zł/LYG; koszt leku na podstawie fiercepharma.com oraz aktualnego kursu walut). Lek podawany jest dożywno, dawkowanie różnie w przypadku pacjentów dobrze odpowiadających na leczenie, tj. długo leczonych i ze zwiększającą się masą ciała. Jednakże, schemat finansowania przyjęty w USA gwarantuje stałość kosztów (tj. koszt za rok terapii jest niezależny od przyjmowanej dawki).

W związku z niedawną rejestracją nie są jeszcze dostępne analizy HTA, analizy ekonomiczne ani rekomendacje refundacyjne.

15.7 Ocena niepewności wnioskowania

Istnieje przekonanie, że prawdziwy efekt interwencji jest zbliżony do oszacowanego. Potencjalna decyzja o finansowaniu ze środków publicznych powinna uwzględnić możliwość wprowadzenia dodatkowego mechanizmu dzielenia ryzyka typu cap, tj. przejęcia przez producenta leku ryzyka związanego z większą epidemiologią choroby niż prognozowana. Populacja docelowa powinna obejmować pacjentów z potencjalnie najlepszą odpowiedzią na leczenie tj. z bardzo wczesnie postawioną diagnozą i natychmiastowo rozpoczętą terapią, optymalnie w ciągu kilku dni od narodzin. Zasadnym wydaje się badać przesiewowo wszystkich pacjentów z historią choroby w rodzinie tuż po urodzeniu lub prenatalnie.

Najistotniejsze ograniczenia dotyczące niepewności wnioskowania to:

- Ocena skuteczności technologii na podstawie analizy łącznej MCD obejmującej trzy jednoramienne badania (klasyfikacja IID zgodnie z wytycznymi HTA Agencji) bez równoczesnego ramienia kontrolnego. Poważne ograniczenie stanowi niewystarczająco długi okres obserwacji, który nie pozwala na ocenę długoterminowych wyników skuteczności, w szczególności w zakresie prawidłowego rozwoju pacjentów. Niewielka liczebność populacji włączonej do badania oraz brak raportowania wyników w podziale na czas od narodzin/wystąpienia objawów do rozpoczęcia terapii lub w odniesieniu do ciężkości objawów w momencie diagnozy utrudnia analizę optymalnej selekcji pacjentów, której celem byłoby 1) uzyskanie wysokiej skuteczności u pacjentów dobrze rokujących i 2) uniknięcie długoletniej uporczywej terapii u pacjentów ze zbyt późną diagnozą i nieodwracalnymi uszkodzeniami mózgu.
- Umiarkowane ryzyko błędu systematycznego badań rejestracyjnych (ograniczona precyzyjność definicji punktów końcowych oraz brak informacji konsekwentnej rekrutacji pacjentów).
- Ryzyko niedoszacowania liczebności populacji z uwagi na niską świadomość choroby w Polsce.

16 Opdualag (niwolumab+relatlimab) we wskazaniu: do leczenia pierwszej linii zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z ekspresją PD-L1 na komórkach guza < 1%)

16.1 Przedmiot analizy

- Produkt leczniczy Opdualag, którego substancją czynną jest niwolumab w skojarzeniu z relatlimabem jest stosowany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego (nieoperacyjnego lub przerzutowego) czerniaka u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z ekspresją PD-L1 na komórkach guza < 1%.
- Opdualag został przypisany do grupy ATC: L01XY03, czyli należy do leków z grupy farmakoterapeutycznej: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – Leki przeciwnowotworowe – Inne leki przeciwnowotworowe – Preparaty złożone zawierające leki przeciwnowotworowe. Nie zalicza się do leków sierocych, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie UE otrzymał w dniu 15.09.2022 r.
- 480 mg niwolumabu w skojarzeniu z 160 mg relatlimabem podawany jest co 4 tygodnie we wlewie dożylnym w czasie 30 minut.
- Terapia niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem kontynuowana jest tak długo, jak długo występują korzyści kliniczne lub do czasu, gdy leczenie nie jest już tolerowane przez pacjenta.
- Przeciwwskazaniem do stosowania niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Niwolumabu w skojarzeniu z relatlimabem nie należy stosować w okresie ciąży. Dodatkowo m.in. u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji, u pacjentów poddanych wcześniej allogenicznemu przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych lub z aktywną chorobą pochodzenia autoimmunologicznego należy indywidualnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka z leczenia niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem.
- Badania wymagane przy kwalifikacji obejmują potwierdzenie zwalidowanym testem: ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, ekspresji LAG-3, mutacji BRAF-V600 oraz ocenę stadium M według systemu klasyfikacji AJCC.

16.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

- Czerniak skóry to nowotwór złośliwy wywodzący się z komórek barwnikowych pochodzenia neuroektodermalnego – najczęściej z melanocytów skóry (ok. 90%), rzadziej błon śluzowych lub błony naczyniowej gałki ocznej. Może dawać przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych oraz przerzuty odległe (m.in. do innych obszarów skóry, płuc, wątroby). Najistotniejszymi czynnikami ryzyka są: intensywne działanie promieniowania ultrafioletowego i sztucznego, stałe drażnienie mechaniczne lub chemiczne skóry, niska zawartość barwnika w skórze, predyspozycje genetyczne, jasny fenotyp skóry, mnogie znamiona.
- Czerniak jest nowotworem o wysokim odsetku wyleczeń, jeśli zaawansowanie choroby ograniczone jest miejscowo do ogniska pierwotnego. Rokowanie pogarsza się w przypadku zaawansowanych postaci czerniaka. Wskaźniki 5-letniego przeżycia chorych w Europie wynoszą, od 41% do 71% w stadium regionalnego zaawansowania oraz od 9% do 28% w stadium uogólnienia. Wraz z kolejnymi stopniami zaawansowania czerniaka istotnie wzrasta ryzyko nawrotu choroby (stpień III vs stopień I: 12-krotne zwiększenie ryzyka nawrotu choroby, stopień IV vs stopień I: 16-krotne zwiększenie ryzyka nawrotu choroby).
- Szacowana utrata lat życia w pełnym zdrowiu (YLLs) w związku z czerniakiem wynosi 99,3 (65,8 – 127,5) na 100 tys., a lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALYs) w związku z czerniakiem: 103,3 (69,0 – 132,2) na 100 tys.
- Wytyczne NCCN rekomendują niwolumab w skojarzeniu z relatlimabem w pierwszej linii terapii systemowej przerzutowego bądź nieoperacyjnego czerniaka skóry. Równocześnie wskazane są inne preferowane oraz dodatkowe schematy leczenia, których wybór powinien zostać dokonany na podstawie indywidualnej oceny stanu pacjenta. Wytyczne PTOK, ESMO i ASCO nie uwzględniają ocenianej technologii. Należy podkreślić, że te wytyczne zostały opracowane wcześniej niż miała miejsce rejestracja produktu leczniczego Opdualag przez EMA.

-
- Zgodnie z Obwieszczeniem niwolumab w skojarzeniu z relatlimabem nie jest refundowany w Polsce. Spośród preferowanych i dodatkowych schematów leczenia, w wykazie leków refundowanych znajdują się w ramach programu lekowego: niwolumab, pembrolizumab, ipilimumab, wemurafenib, dabrafenib, enkorafenib, kobimetynib, trametynib, binimetynib.
 - Produkt leczniczy Opdualag oraz substancja czynna niwolumab w skojarzeniu z relatlimabem nie były dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Natomiast substancja czynna niwolumab podlegała ocenie m.in. w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem w ramach programów lekowych w leczeniu czerniaka skóry.
 - Niezaspokojoną potrzebę zdrowotną oszacowano jako utracone lata życia spowodowane chorobą, które wyniosły 15,88 lat przy stosowaniu komparatora. Przewidywane lata życia pacjentów leczonych lekiem Opdualag oszacowano na 6,23 lat (14,69 utraconych lat życia związanych z chorobą), w porównaniu z 5,04 lat dla komparatora.

16.3 Ocena populacji docelowej

- Średnią liczebność populacji, oszacowana na podstawie danych KRN oraz literaturowych, wynosi ok. 430 osób rocznie (dolna granica ok. 380, górna granica ok. 490). W wyliczeniach założono, że wszyscy pacjenci będą mogli zastosować ocenianą technologię (tj. 100% udział w rynku), dlatego też, ww. oszacowania można traktować jako górną granicę oszacowania populacji docelowej.
- Na potrzeby oszacowania liczby pacjentów wymagających terapii w pierwszym roku i kolejnych latach przyjęto wartość oczekiwaną czasu do progresji w horyzoncie dożywotnym dla niwolumabu z relatlimabem (9,7 miesiąca), wyznaczonej jako pole powierzchni pod krzywą Kaplana-Meiere dla PFS, reprezentującą ramię interwencji, zgodnie z wynikami głównego badania klinicznego dla pacjentów z ekspresją PD-L1<1%.
- Z uwagi na przyjęty okres leczenia, nie obserwuje się zjawiska kumulacji pacjentów. Liczba osób leczonych rocznie (osobolata) w pierwszym roku wyniosłaby ok. 160 (zakres ok. 140 – 180), w kolejnych latach ok. 330 (zakres ok. 290 – 370).

16.4 Ocena jakości dowodów naukowych

- Zidentyfikowano 2 badania rejestracyjne dla produktu leczniczego Opdualag. Były to: główne badanie CA224047 (RELATIVITY-047) oraz badanie wspomagające CA224020 (RELATIVITY-020).
- Skuteczność leczenia w głównym badaniu oceniano na podstawie przeżycia wolnego od progresji (PFS), przeżycia całkowitego (OS), odsetka pacjentów z odpowiedzią obiektywną na leczenie (ORR) definiowanego przy pomocy: odpowiedzi całkowitej (CR) i odpowiedzi częściowej (PR).
- Ograniczeniami badania rejestracyjnego CA224047 (RELATIVITY-047) jest niewłączenie do niego pacjentów poniżej 18 lat oraz brak wyników dotyczących bezpieczeństwa długotrwałego stosowania leku.
- Poziom dowodów naukowych określony został jako B, tj. poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji).

16.5 Ocena siły interwencji

- Pierwszorzędownym punktem końcowym oceniającym skuteczność był PFS, drugorzędowymi natomiast OS, ORR i zmiany w jakości życia w stosunku do wartości wyjściowych. W analizie pierwotnej populacji ITT z medianą okresu obserwacji wynoszącą 13,21 miesiąca zaobserwowano istotną statystycznie poprawę PFS, z medianą PFS wynoszącą 10,12 miesiąca w grupie otrzymującej niwolumab w skojarzeniu z relatlimabem w porównaniu z 4,63 miesiąca w grupie otrzymującej niwolumab. Zaktualizowana analiza PFS z medianą okresu obserwacji wynoszącą 19,27, potwierdziła pierwotną analizę PFS. Nie osiągnięto mediany OS w ramieniu relatlimabu z niwolumabem, natomiast w ramieniu samego niwolumabu wyniosła ona 34,1 miesiący.
- ORR wyniósł 43,1% dla ramienia relatlimab + niwolumab w porównaniu z 32,6% dla niwolumabu w monoterapii. U osób z ekspresją PD-L1<1% zastosowanie kombinacji relatlimab + niwolumab daje dodatkową korzyść w zakresie PFS. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w jakości życia pomiędzy obiema grupami leczenia.
- U prawie wszystkich pacjentów (97%) wystąpiły zdarzenia niepożądane (dowolnego stopnia z jakiegokolwiek przyczyny) związane ze stosowaniem relatlimabu z niwolumabem. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były zmęczenie, ból mięśniowo-szkieletowy, wysypka, ból stawów,

biegunka, świąd, ból głowy. Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi była niewydolność nadnerczy i niedokrwistość.

- Zgon wystąpił u 30,4% pacjentów w grupie leczonej relatlimabem z niwolumabem i u 33,1% w ramieniu niwolumabu. Główną przyczyną zgonów w obu ramionach była progresja choroby.
- Ze względu na zidentyfikowane ograniczenia w badaniu tj. krótki okres obserwacji, brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa, ostateczne wnioski na temat rzeczywistych korzyści i ryzyka nie mogą zostać wyciągnięte.

16.6 Ocena ekonomiczna

- Przeprowadzone analizy wskazują, że roczny koszt terapii niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem dla jednego pacjenta wyniósłby prawie 1,8 mln PLN, natomiast koszt leczenia w wyznaczonym czasie oczekiwanym PFS wyniósłby ponad 1,4 mln PLN.
- Oszacowany przez Agencję inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywoć przy zastosowaniu rozkładu logN wyniósł 1,19 LYG (95%CI: 0,86 – 1,18), natomiast ICER ok. 8,3 mln PLN/LYG, przekraczając próg opłacalności kosztowej ponad 47 razy.
- 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 w horyzoncie dożywoć mieścił się w zakresie ok. 6,4 mln – 10,2 mln PLN/LYG i przekraczał próg efektywności kosztowej o ok. 37 – 58 razy. ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu w horyzoncie dożywoć mieścił się w zakresie ok. 3,0 mln – 8,3 mln PLN/LYG (próg przekroczony ok. 17 – 47 razy).
- W wyniku wyszukiwania analiz farmakoekonomicznych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Opdualag.
- W wyniku wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej technologii odnaleziono 3 informacje o aktualnie procedowanych postępowaniach refundacyjnych (Wielka Brytania, Niderlandy, Szwecja).
- Niepewności dotyczące skuteczności ocenianej technologii oraz wysoka cena produktu wpływają na nieefektywność kosztową terapii. Aby terapia była opłacalna konieczna jest redukcja ceny leku.

16.7 Ocena niepewności wnioskowania

- Produkt leczniczy Opdualag 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: do badania nie włączono pacjentów w wieku poniżej 18 lat, brak długoterminowych danych dotyczących całkowitego przeżycia i przeżycia wolnego od progresji, oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie, ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa. Badanie było prowadzone w Polsce. Dodatkowo zarejestrowane wskazanie dotyczy ekspresji PD-L1 na komórkach guza < 1%, a więc wartości w granicach błęd pomiaru. Wydaje się więc niezasadne stosowanie u tych pacjentów niwolumabu, który wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PDL-2. Pomimo, że badanie wspierające dla badania rejestracyjnego wykazało, że połączenie relatlimabu i niwolumabu przejawia działanie przeciwnowotworowe, w tym trwałe obiektywne odpowiedzi u pacjentów z czerniakiem, bardziej efektywną i jednoznaczną miarą efektywności relatlimabu dla pacjentów z ekspresją PD-L1 <1% byłoby sprawdzenie jego działania w monoterapii.
- Dodatkowo oszacowanie populacji kwalifikującej się do leczenia produktem Opdualag obarczone jest niepewnością i stanowi wartość orientacyjną.
- W modelu farmakoekonomicznym założono, że pacjent przyjmuje lek dożywoć, 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 40 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.

17 Orgovyx (relugoliks) we wskazaniu: do stosowania u osób dorosłych z zaawansowaną postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego

17.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Orgovyx (tabletki powlekane, 120 mg), którego substancją czynną jest relugoliks (kod ATC: L02BX04), przeznaczony jest do stosowania u osób dorosłych z zaawansowaną postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego.

Orgovyx nie posiada statusu leku sierocego. Został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 29.04.2022 r. Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

Produkt leczniczy podaje się doustnie. Leczenie produktem leczniczym Orgovyx należy rozpoczynać od dawki nasycającej 360 mg (trzy tabletki) w pierwszym dniu, a następnie podawać dawkę 120 mg (jedną tabletkę) raz na dobę, mniej więcej o tej samej godzinie każdego dnia.

Przeciwwskazaniem do stosowania jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: mannitol (E421), karboksymetyloskrobia sodowa (E468), hydroksypropyloceluloza (E463), magnezu stearynian (E572), hypromeloza (E464), tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czerwony (E172), wosk carnauba (E903).

17.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Zdefiniowanie stanu klinicznego

ICD-10: C61 – nowotwór złośliwy gruczołu krokowego

ICD-11: 2C82 – nowotwory złośliwe prostaty

Rak prostaty jest drugim co do częstości występowania nowotworem u mężczyzn na całym świecie, z ponad 1,2 mln przypadków i 358 000 zgonów rocznie. Również w Polsce rak gruczołu krokowego jest drugim najczęściej diagnozowanym nowotworem u mężczyzn.

Nowotwór ten rzadko ujawnia się przed 50. rokiem życia. Szacuje się, że pomiędzy 60. a 70. rokiem życia choroba ta dotyka około połowy mężczyzn. W większości przypadków nowotwór ten nigdy nie ujawnia się jako postać dająca objawy, może jednak w wielu wypadkach zostać wykryty poprzez oznaczanie stężenia swoistego antygenu sterczowego (PSA) i biopsję gruczołu.

Wskaźniki przeżycia w chorobie zlokalizowanej są bardzo wysokie, ale wskaźniki te drastycznie spadają w przypadku choroby zaawansowanej i przerzutowej, wówczas wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi od 26% do 30%. Pacjenci z przerzutowym rakiem prostaty mają wysokie ryzyko wystąpienia zagrażających życiu powikłań, które zwiększają się wraz z upływem czasu, w tym zdarzeń związanych z układem kostnym, takich jak ucisk rdzenia kręgowego, zapadanie się kręgow i złamania patologiczne.

Obciążenie chorobowe w związku z nowotworem gruczołu krokowego w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- szacowana utrata lat życia w pełnym zdrowiu (YLLs): 274,7 (171,7 – 351,2) na 100 tys.,
- lata życia skorygowane niesprawnością (DALYs): 293,2 (184,3 - 370,1) na 100 tys.

Wytyczne praktyki klinicznej

Wytyczne kliniczne zależą głównie od stopnia zaawansowania raka gruczołu krokowego. Relugoliks nie jest rekomendowany przez żadne wytyczne w ocenianym wskazaniu. Wszystkie odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie terapii deprivacji androgenów jako leczenie zaawansowanego raka prostaty.

Degareliks, czyli bezpośredni komparator relugoliku, jest rekomendowany przez wytyczne NCCN w leczeniu zaawansowanego raka stercza, w celu podtrzymania kastracyjnego stężenia testosteronu.

Relugoliks jest rekomendowany przez NCCN w leczeniu lokalnie zaawansowanego lub regionalnego raka stercza (tylko wytyczne NCCN ukazały się po zarejestrowaniu ocenianego leku, 3 pozostałe dokumenty ukazały się przed jego rejestracją).

Wytyczne EAU rekomendują zastosowanie orchidektomii lub antagonistów LHRH, u pacjentów z zagrażającym uciskiem rdzenia kręgowego lub innymi potencjalnymi powikłaniami nowotworowymi. Nie ma dowodów wysokiego poziomu na korzyść konkretnego typu ADT w odniesieniu do wyników onkologicznych, ani w przypadku orchidektomii, ani w przypadku agonisty lub antagonisty LHRH.

Wcześniejsze oceny Agencji

Produkt leczniczy Orgovyx nie był wcześniej przedmiotem oceny Agencji. Substancja czynna relugoliks była oceniana w innym wskazaniu (leczenie umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym), w skojarzeniu z estradiolem oraz octanem noretysteronu.

W ramach oceny Agencji oceniano jedną substancję czynną (enzalutamid), we wskazaniu do leczenia hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami. Ocena tej substancji dotyczyła pacjentów w każdym stadium zaawansowania choroby, czyli w szerszym wskazaniu, niż wskazanie dla badanego produktu leczniczego relugoliks.

Finansowane w Polsce opcje terapeutyczne

W Polsce dostępne są w refundacji aptecznej leki stosowane w terapii deprivacji androgenów – degareliks, goserelina, leuprorelina oraz tryptorelina. Degareliks, podobnie jak relugoliks jest antagonistą GnRH.

W Polsce nie jest prowadzony żaden program lekowy, dla osób ze zdiagnozowanym hormonowrażliwym zaawansowanym rakiem stercza.

W ramach chemioterapii, w Polsce refundowanych jest kilka leków, w tym karboplatyna, cisplatyna i docetaksel. Refundowane są również nielekowe opcje leczenia zaawansowanego raka gruczołu krokowego, takie jak orchidektomia oraz radioterapia.

17.3 Ocena populacji docelowej

Na podstawie danych opublikowanych przez Krajowy Rejestr Nowotworów, Globocan oraz szwedzki rejestr dotyczący nowotworu raka prostaty w latach 1998-2018, oszacowano, że liczba pacjentów w ciągu roku, kwalifikujących się do przyjęcia leku Orgovyx, będzie wynosić 3 875 (3 500 – 4 250).

Odsetek występowania zaawansowanego raka prostaty w rzeczywistości może być inny dla Polski. Ze względu na brak odpowiednich danych, przyjęto wartość pochodzącą z rejestru szwedzkiego. Oszacowaną wartość należy uznać za wariant maksymalny.

17.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Zidentyfikowano główne badanie rejestracyjne MVT-601-3201 (HERO) oraz wyodrębniono dodatkowo trzy wspierające badania rejestracyjne – badanie C27003, C27002 oraz TB-AK160108. Główne badanie rejestracyjne produktu leczniczego Orgovyx to otwarte, dwuramienne, randomizowane, wieloośrodkowe badanie III fazy.

Jakość głównego badania rejestracyjnego HERO oceniono na podstawie skali Cochrane RoB 2.0. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędów systematycznych w 5 z 5 domen.

Do ograniczeń wynikających z metodyki i jakości badania należą:

- Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby, co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji, takich jak HRQoL czy zdarzenia niepożądane;
- Zarówno pierwszorzędowy, jak i wszystkie drugorzędowe punkty końcowe, które były oceniane statystycznie, mają charakter parametrów farmakodynamicznych lub dotyczą biomarkerów, a nie są klinicznymi miarami korzyści dla pacjenta;
- Populacja jest wysoko wyselekcjonowana pod względem chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów ze zdiagnozowanym zaawansowaną postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego w warunkach rzeczywistych.

17.5 Ocena siły interwencji

Czas obserwacji wynosił: 48 tygodni + 30 dni obserwacji (60 i 90 dni w podgrupie pacjentów).

W dniu 337 wskaźnik przeżycia OS wynosił, w grupie pacjentów, którzy otrzymali relugoliks w stosunku do pacjentów, którzy przyjmowali leuprorelinę, odpowiednio 0,9885 (0,9761 – 0,9945) i 0,9740 (0,9486 – 0,9869).

Wskaźnik trwałej kastracji, który był pierwszorzędnym punktem końcowym, był wyższy w grupie pacjentów, którzy przyjmowali badany lek, niż w grupie pacjentów, którzy otrzymywali komparator, odpowiednio 96,7% (95% CI: 94,9% - 97,9%) oraz 88,8% (95% CI: 84,6% - 91,8%).

Odsetek pacjentów z >50% odpowiedzią PSA w dniu 15. i potwierdzoną w dniu 29. był wyższy w grupie relugoliku w porównaniu z grupą leuprolidu, tj. 79,4% (95% CI: 76,03, 82,53) vs. 19,8% (95% CI: 15,50, 24,70).

Wskaźnik głębokiej kastracji (< 20 ng/dL) w 15. dniu był wyższy w grupie relugoliku w porównaniu z grupą leuprolidu, tj. 78,38% (95% CI: 75,06, 81,53) vs. 0,98% (95% CI: 0,32, 3,00).

W grupie pacjentów, którzy przyjmowali relugoliks poziom FSH, był niższy niż w grupie przyjmującej leuprolid. W trakcie 90-dniowej obserwacji 43,8% (60/137) pacjentów w grupie relugoliku w porównaniu z 4,3% (2/47 pacjentów) w grupie leuprolidu zaobserwowano powrót testosteronu do stężenia >280 ng/dl.

Wśród pacjentów przyjmujących relugoliks, 92,9% osób doświadczyło zdarzeń niepożądanych. U 18,0% zaobserwowano zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub wyższego. Jedno zdarzenie niepożądane ze skutkiem śmiertelnym zostało uznane jako prawdopodobnie związane z przyjmowaniem leku Orgovyx. Dla porównania w ramieniu leuproreliny, u 93,5% pacjentów odnotowano zdarzenie niepożądane, w tym u 20,5% uczestników zdarzenia odnotowano zdarzenie niepożądane stopnia 3. lub wyższego.

17.6 Ocena ekonomiczna

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, Analitycy odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. Oszacowano roczny koszt leczenia dla analizowanego leku oraz komparatora refundowanego w Polsce:

- [redacted] dla Orgovyx,
- [redacted] dla leuproreliny.

[redacted] pomiędzy ocenianą technologią a komparatorem wynosi [redacted].

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne oraz analizy HTA

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych, odnaleziono informację, o trwających procesach refundacyjnych w Niemczech i Wielkiej Brytanii.

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych w zagranicznych agencjach i organizacjach HTA.

17.7 Ocena niepewności wnioskowania

Produkt leczniczy Orgovyx posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

Zidentyfikowane niepewności dotyczą głównie badania rejestracyjnego, w tym: prowadzenie badania metodą otwartej próby oraz wysoce wyselekcjonowana grupa pacjentów. Ponadto zarówno pierwszorzędowy, jak i wszystkie drugorzędowe punkty końcowe mają charakter parametrów farmakodynamicznych lub dotyczą biomarkerów, a nie są klinicznymi miarami korzyści dla pacjenta.

Ze względu na przyjęte założenia, oszacowanie populacji jest ograniczone błędem i stanowi wartość orientacyjną.

18 Oxbryta – (wokselotor) we wskazaniu: w leczeniu niedokrwistości hemolitycznej spowodowanej niedokrwistością sierpowatokrwinkową (ang. sickle cell disease, SCD) u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych w monoterapii lub w skojarzeniu z hydroksymocznikiem

18.1 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa (ang. *sickle cell disease*, SCD) jest niedokrwistością hemolityczną wrodzoną zaliczaną do hemoglobinopatii. Jest to choroba genetyczna (autosomalna recesywna) spowodowana mutacją punktową w genie HBB, kodującym podjednostkę β hemoglobiny, co skutkuje obecnością zmutowanej formy hemoglobiny (HbS). Polimeryzacja HbS wpływa na zmianę kształtu oraz właściwości erytrocytów, a w konsekwencji do hemolizy. Podczas hemolizy dochodzi do uwolnienia produktów, które uszkodzają układ naczyniowy. Objawy kliniczne SCD są zróżnicowane, a ich rodzaj i nasilenie zmieniają się z upływem czasu, ale na ogół są spowodowane okresowymi zdarzeniami okluzyjno-naczyniowymi i przewlekłą anemią hemolityczną. SCD jest stanem chronicznie wyniszczającym oraz zagrażającym życiu, a także skracającym jego długość.

SCD jest najczęściej występującą dziedziczną chorobą krwi. W Unii Europejskiej SCD uznaje się za chorobę rzadką (2,6/10 000 osób). Zgodnie z danymi GBD 2019 szacowana chorobowość w Polsce wynosiła 622 (529 dla kobiet i 93 dla mężczyzn).

Pierwsze objawy SCD pojawiają się zwykle w wieku niemowlęcym. SCD diagnozuje się za pomocą morfologii krwi obwodowej z rozmazem, inne badania laboratoryjne potwierdzają zmiany wspólne dla wszystkich przypadków hemolizy. Kryterium rozpoznania jest elektroforeza hemoglobin. Jednak współcześnie SCD można diagnozować wcześniej za pomocą badań przesiewowych noworodków lub testów genetycznych w czasie ciąży.

Obecnie jedynym dostępnym sposobem leczenia SCD jest przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych. Postępowanie w SCD obejmuje głównie zapobieganie oraz leczenie objawów klinicznych. Terapiami zatwierdzonymi w Europie dla pacjentów z SCD są hydroksymocznik (HU) i Adakveo (kryzanlizumab). Pacjentom z SCD wykonuje się transfuzje krwinek czerwonych, zarówno jako terapia na żądanie (np. w przypadku ostrej anemii), a także jako leczenie profilaktyczne (regularne transfuzje krwi). Ponadto opcje terapeutyczne w SCD obejmują antybiotykoterapię (zapobieganie i leczenie zakażeń), szczepienia ochronne, stosowanie leków przeciwzapalnych, przeciwbólowych, przeciwkrzepliwych, suplementację kwasu foliowego, terapie chelatujące żelazo (u pacjentów z nadmiernym obciążeniem żelazem).

Wskazanie rejestracyjne obejmuje pacjentów dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych z niedokrwistością hemolityczną spowodowaną niedokrwistością sierpowatokrwinkową bez względu na leczenie hydroksymocznikiem (produkt leczniczy Oxbryta wskazany jest w monoterapii lub w skojarzeniu z HU). Kryteria kwalifikacji do badania HOPE (badanie rejestracyjne RCT) są bardziej szczegółowe i określają dodatkowo wyjściowe stężenie Hb, ilość VOC w ciągu ostatniego roku, a w przypadku pacjentów przyjmujących HU- czas od którego pacjenci przyjmują stałe dawki HU. Co więcej, z badania HOPE zostali wyłączeni m.in. pacjenci, którzy otrzymywali regularne transfuzje krwinek czerwonych, lub otrzymali transfuzję krwinek czerwonych w ciągu ostatnich 60 dni lub byli hospitalizowani z powodu VOC w ciągu 14 dni przed dostarczeniem świadomej zgody.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi jedyną opcją terapeutyczną która może przywrócić prawidłową hematopoezę, jest HSCT. HU oraz transfuzje krwi są rekomendowanym postępowaniem (silne zalecenia, oparte na dowodach wysokiej jakości). Nie odnaleziono wytycznych odnoszących się do wykorzystania wokselotoru w SCD. Jedynie w wytycznych ASH dotyczących HSCT wskazuje się na wokselotor, w kontekście nowych leków potencjalnie modyfikujących przebieg SCD, które zostały w ostatnim czasie zatwierdzone w USA. Wśród leków poza wokselotorem wymienia się krizanlizumab i L-glutaminę.

Produkt leczniczy Oxbryta nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Przedmiotowe wskazanie (leczenie niedokrwistości hemolitycznej spowodowanej niedokrwistością sierpowatokrwinkową) nie było poddane wcześniejszej ocenie Agencji. Przedmiotem oceny Agencji był natomiast produkt leczniczy Adakveo (kryzanlizumab) we wskazaniu: zapobieganie nawracającym przełomom naczyniowo-okluzyjnym (ang. vaso-occlusive crisis, VOC) u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową w

wieku 16 lat i starszych. Lek Adakveo nie został włączony na wykaz leków o wysokim poziomie innowacyjności. Należy jednak podkreślić, że lek Oxbryta jest wskazany w leczeniu niedokrwistości hemolitycznej, a nie w zapobieganiu VOC.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. HU oraz kwas foliowy są finansowane ze środków publicznych we wskazaniu SCD. Ponadto u pacjentów w ramach hospitalizacji oraz hospitalizacji jednego dnia finansowane są świadczenia przetoczenia krwi i preparatów krwiopochodnych oraz w zależności od potrzeb leki przeciwzapalne, leki przeciwbólowe i antybiotykoterapia.

18.2 Szacowanie populacji

Szacowanie liczebności populacji chorującej na SCD zostało przeprowadzone w oparciu o dane statystyczne GUS za rok 2021 oraz dane GBD 2019. Szacowana populacja docelowa w skali roku w wariacie minimalnym wynosi 403 osób oraz 709 osób w wariacie maksymalnym. Ze względu na pewne ograniczenia szacowania (mi.in. wykorzystano dane GBD 2019 dot. chorobowości i zapadalności dla wszystkich grup wiekowych, nie uwzględniono liczby zgonów) do przedstawionych szacunków należy podchodzić z dużą ostrożnością.

18.3 Jakość materiału dowodowego

Do przeglądu systematycznego włączono 1 badanie RCT HOPE podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe. Liczebność próby badanej wyniosła 274 pacjentów. Główne ograniczenie badania to różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów w grupie otrzymującej wokselotor vs placebo, brak szczegółowych informacji odnośnie stosowanego leczenia dodatkowego. W badaniu HOPE nie oceniono skuteczności w zakresie punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie. Pierwszorzędowy punkt końcowy nie był klinicznie istotnym punktem końcowym. Dodatkowo krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji (brak dowodów na długoterminowe utrzymywanie się efektu zdrowotnego, występowanie działań niepożądanych oraz ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem). Brak również danych oceniających jakość życia pacjentów po długotrwałej terapii wokselotorem.

Wiarygodność badania rejestracyjnego oceniono wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane. Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego została określona jako „pewne zastrzeżenia”.

18.4 Siła interwencji - skuteczność

Wyniki badania HOPE wskazują na znamienne statystycznie różnice w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego zdefiniowanego jako wzrost stężenia hemoglobiny o > 1 g/dl w stosunku do wartości wyjściowej. Kryteria pierwszorzędowego punktu końcowego spełniło 51% pacjentów w grupie wokselotoru oraz 7% w grupie placebo [RR=7,84 (3,52; 17,43), $p<0,001$; NNT=3]. Należy jednak zaznaczyć, iż jest to surogatowy punkt końcowy.

Istotne statycznie różnice odnotowano również dla drugorzędowych, surogatowych punktów końcowych, tj.: średniej zmiany stężenia Hb, bilirubiny pośredniej oraz procentowej liczby retikulocytów od wartości wyjściowej do 24 tygodnia leczenia, oraz eksploracyjnych, surogatowych punktów końcowych, tj.: średniej zmiany stężenia Hb, bilirubiny pośredniej oraz procentowej liczby retikulocytów od wartości wyjściowej do 72 tygodnia leczenia.

W zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych znamienne statycznie poprawę w grupie pacjentów leczonych wokselotorem w porównaniu do placebo stwierdzono w zakresie oceny stanu klinicznego pacjentów mierzonego za pomocą skali CGI-C. Bardzo dużą poprawę lub umiarkowaną poprawę wskazało 74% pacjentów w grupie wokselotoru oraz 47% pacjentów w grupie placebo ($p=0,0057$) [RR=1,56 (95 CI: 1,12; 2,18), $p=0,008$; NNT=4]. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic w zakresie rocznego wskaźnika częstości występowania VOC.

18.5 Bezpieczeństwo

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz ich ciężkość były podobne w grupach otrzymujących wokselotor i placebo. Analiza bezpieczeństwa po 24 tygodniu leczenia wykazała, iż zdarzenia niepożądane nie związane z SCD wystąpiły u 94% (83 z 88) pacjentów otrzymujących 1500

mg wokseltoru oraz 89% (81 z 91) pacjentów z grupy placebo. Po 72 tygodniu leczenia zdarzenie niepożądane nie związane z SCD, wystąpiły u 97% (85 z 88) pacjentów otrzymujących 1500 mg wokseltoru oraz 90% (82 z 91) pacjentów z grupy placebo. Analiza bezpieczeństwa po 24 tygodniu leczenia wykazała, iż zdarzenia niepożądane związane z SCD wystąpiły u 76% (67 z 88) pacjentów otrzymujących 1500 mg wokseltoru oraz 73% (66 z 91) pacjentów z grupy placebo. Po 72 tygodniu leczenia zdarzenia niepożądane związane z SCD wystąpiły u 78% (69 z 88) pacjentów otrzymujących 1500 mg wokseltoru oraz 80% (73 z 91) pacjentów z grupy placebo. Wszystkie te zdarzenia zostały uznane przez badaczy jako niezwiązane ze stosowanym lekiem lub placebo.

Spośród 274 pacjentów, 62 pacjentów (23%) przerwało leczenie w okresie 24 tygodni, natomiast w okresie 72 tygodni liczba ta wzrosła do 74 pacjentów (27%).

ChPL wskazuje się, iż najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były ból głowy (31,8%), biegunka (22,7%) i ból brzucha (22,7%). Trwałe odstawienie leku z powodu działania niepożądanego wystąpiło u 2,3% pacjentów. Modyfikacje dawki (zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania leku) spowodowane działaniem niepożądanym miały miejsce u 13,6% pacjentów, którzy otrzymywali wokseltor w badaniu HOPE. Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ww. technologii.

18.6 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 przez Agencję wyliczenia wskazują, że koszt rocznej terapii lekiem Oxbryta na 1 pacjenta wyniesie około [redacted] bez względu na populację (zalecana dawka to 1500 mg leku zarówno dla dzieci > 12 lat, jak i dorosłych). Szacowane roczne koszty leczenia wokseltorem na pacjenta określone w raporcie ICER 2020 wynoszą 407 367 zł, natomiast niemiecki IQWiG ocenił, że roczne koszty monoterapii wokseltorem przedstawione przez podmiot odpowiedzialny są wiarygodne i wynoszą 480 346 zł. Brak dowodów na długoterminowe utrzymywanie się efektu zdrowotnego, a także brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku w dłuższym horyzoncie czasowym.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono pozytywną opinię francuskiego HAS z 23 czerwca 2022 r. ws. zezwolenia na wczesny dostęp do Oxbryta oraz wpis do wykazu leków dopuszczonych do stosowania w warunkach szpitalnych, we wskazaniu: ciężka niedokrwistość hemolityczna. W dniu 22 września 2022 r. HAS zmienił treść poprzedniej decyzji dodając zalecenie, że przed rozpoczęciem leczenia Oxbryta należy przeprowadzić konsultację z ośrodkiem specjalizującym się w leczeniu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej. Zmieniono również treść zdania dotyczącego wskazania – z: *pacjentów, którzy nie uzyskali wystarczającej odpowiedzi na leczenie hydroksymocznikiem i wymagają regularnych transfuzji na: pacjentów, którzy nie reagują wystarczająco na dobrze prowadzone leczenie tylko hydroksymocznikiem (terapia skojarzona wokseltor z hydroksymocznikiem) oraz którzy nie tolerują lub nie kwalifikują się do leczenia hydroksymocznikiem w monoterapii*. HAS przypomina również, że lek Oxbryta nie jest wskazany w zapobieganiu przełomom naczyniowo-okluzyjnym.

Opinia NICE jest w trakcie opracowania, ale z dokumentów przygotowanych przez Komitet Oceniający wynika, że w przypadku leku wokseltor ICER mieści się w progu uznawanym przez NICE za opłacalny dla leków stosowanych w ciężkich chorobach, a terapia stanowi klinicznie i ekonomicznie opłacalną opcję leczenia pacjentów z niedokrwistością hemolityczną spowodowaną SCD.

18.7 Opinie ekspertów klinicznych

W ramach konsultacji eksperckich zwrócono się do 2 Ekspertów z prośbą o opinię ekspercką w sprawie technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności: Oxbryta (wokseltor). Agencja otrzymała opinię prof. dr hab. Jana Styczyńskiego - konsultanta krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej. Ekspert wyraźnie zaznaczył, że niedokrwistość sierpowatokrwinkowa jest wielką rzadkością u dzieci w Polsce (pojedyncze osoby), w związku z tym praktycznie brak danych krajowych. Ekspert zidentyfikował problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia, a mianowicie wskazał na ich ograniczoną skuteczność oraz występowanie objawów niepożądanych (np. związanych z przeładowaniem organizmu żelazem po transfuzjach preparatów krwinek czerwonych).

19 Padcev (enfortumab wedotyny) we wskazaniu: monoterapia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki 1

19.1 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest lek Padcev (enfortumab wedotyny) we wskazaniu: monoterapia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 lub inhibitor ligandu programowanej śmierci komórki.

Zalecana dawka enfortumabu wedotyny wynosi 1,25mg/kg mc. (maksymalnie do 125mg u pacjentów o masie ciała ≥ 100 kg) i podaje się ją we wlewie dożylnym w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszcza się zmniejszenie dawki.

Enfortumab wedotyny składa się z w pełni ludzkiego przeciwciała IgG1 kappa, sprzężonego ze środkiem niszczącym mikrotubule, monometylo aurystatyną E (ang. *Monomethyl Auristatin E*, MMAE) za pośrednictwem maleimidokaproilo walino-cytrulinowego łącznika rozszczepianego przez proteazę.

Padcev został zakwalifikowany do grupy ATC: L01FX13 - środki przeciwnowotworowe, inne środki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne. Nie zalicza się do grupy leków sierocych. Dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej otrzymał 13.04.2022 r.

19.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny jest uważany za nieuleczalny ze złym rokowaniem; mediana przeżycia całkowitego waha się od 9 do 15 miesięcy. Liczba zachorowań w Polsce wynosiła w 2019 roku prawie 5500 u mężczyzn i około 1800 u kobiet. Odsetek 5-letnich przeżyć dla raka przejściowokomórkowego wynosi $< 50\%$. Rak urotelialny po wstępnym leczeniu nawraca u 50-80% chorych, a następnie ulega progresji do raka inwazyjnego w 10-25% przypadków. Rak pęcherza moczowego daje przerzuty do węzłów chłonnych, płuc, wątroby i kości. Liczba zgonów z powodu nowotworów złośliwych pęcherza moczowego wynosiła w 2019 roku ponad 4000, z czego ponad 3000 u mężczyzn i około 1000 u kobiet. Wskaźnik zgonu/zachorowania wyniósł dla mężczyzn 0,57 a dla kobiet 0,55.

Zgodnie z EPAR, leczeniem z wyboru jest chemioterapia obejmująca taksany i winfluninę, ale historycznie tylko około 10% pacjentów wykazuje odpowiedź po chemioterapii opartej na platynie, niezależnie od tego, czy otrzymali wcześniej inhibitory PD-1/PD-L1. W związku z tym istnieją niezaspokojone potrzeby w zakresie skutecznych i tolerowanych terapii dla chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatyną lub u których występują nawroty choroby po chemioterapii zawierającej platynę.

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: 233,21 (95% CI: 194,85; 281,84).

W tym:

- utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu YLL (Utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost*), współczynnik na 100 tys.: ogółem: 221,94 (95% CI: 182,84; 269,41).

We wszystkich odnalezionych zagranicznych wytycznych (ESMO 2021, EAU 2022 oraz NCCN 2022) **enfortumab wedotyny** jest zalecany jako leczenie standardowe dla ocenianej populacji.

19.3 Ocena populacji docelowej

Oszacowania populacji zostały dokonane w oparciu o informacje (opinię ekspercką oraz część oszacowań) zawarte w opracowaniu dla leku Opdivo we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza

moczowego (ICD-10:C76) w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.⁸

Zgodnie z przyjętymi założeniami oszacowania, roczna liczebność populacji docelowej wyznaczona na podstawie opinii eksperta to w wariancie maksymalnym ok. 300 osób, a w wariancie minimalnym ok. 240.

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku (w okresie stabilnym): 120 – 150.

Szacowana populacja w pierwszym roku: 60 – 75.

Szacowana populacja w drugim roku: 120 – 150.

Przedstawione oszacowania obarczone są niepewnością ze względu na:

- oparcie obliczeń wyłącznie na opinii eksperckiej z roku 2019;
- brak danych z nowopowstałego programu lekowego dla raka urotelialnego.

Ze względu na przedstawione ograniczenia, należy mieć na uwadze, że oszacowana liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia ocenianą technologią może różnić się od wskazanej w powyższych obliczeniach.

19.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Skuteczność produktu leczniczego Padcev oceniano w badaniu EV-301 - otwartym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu III fazy, do którego włączono 608 pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którym podano wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i inhibitor receptora programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub ligandu programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1).

Przeprowadzono ocenę jakości badania EV-301 z wykorzystaniem skali Cochrane RoB 2.0 dla badań randomizowanych. W badaniu zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 5 z 5 domen.

Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji, takich jak HRQoL czy zdarzenia niepożądane.

Drugorzędowe punkty końcowe (PFS, ORR, DCR, DOR) zostały ocenione przez badacza z wykorzystaniem kryteriów RECIST, a niezależny przegląd badań obrazowych nie został przeprowadzony. Jednakże ryzyko stronniczości badacza w tym badaniu jest uważane za zminimalizowane z uwagi na fakt, że OS jest pierwszorzędnym punktem końcowym.

Zaktualizowane wyniki zostały przedstawione jedynie dla pierwszorzędnego punktu końcowego z pominięciem pozostałych.

Wybrany komparator w postaci standardowej chemioterapii jest ogólnie zgodny z zalecanymi wytycznymi, jednakże winflunina nie jest opcją leczenia dostępną w polskiej praktyce klinicznej i dlatego dla wszystkich zbiorczych wyników dla ramienia chemioterapii należy uwzględnić odsetek pacjentów, którzy mogli otrzymać to leczenie.

19.5 Ocena siły interwencji

Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 12,88 miesięcy (95% CI: 10,58 – 15,21 miesięcy) z zastosowaniem enfortumabu wedotyny i 8,97 miesięcy (95% CI: 8,05 – 10,74 miesięcy) dla chemioterapii. Lek Padcev w porównaniu z chemioterapią wykazywał wyższość w zakresie przeżycia całkowitego. Różnica mediany przeżycia wynosiła 3,91 miesiąca na korzyść ocenianej technologii.

Wyższy odsetek pacjentów u których uzyskano potwierdzoną ogólną odpowiedź na leczenie przemawia za wyższością enfortumabu wedotyny (40,6% [95% CI: 34,9-46,5]) w porównaniu do chemioterapii (17,9% [95% CI: 13,7 – 22,8]; p<0,001). Korzystne wyniki dla leku Padcev można również zaobserwować w zakresie wskaźnika kontroli choroby.

⁸ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opdivo (nowilumab) we wskazaniu: rak urotelialny pęcherza moczowego (ICD-10: C67) – opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych Analiza weryfikacyjna*, Nr: OT.422.83.2020, Warszawa, 20 sierpnia 2020 r., str. 23.

U pacjentów, którzy uzyskali całkowitą lub częściową odpowiedź, mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 7,39 miesiąca w grupie otrzymującej enfortumab wedotyny i 8,11 miesiąca w grupie otrzymującej chemioterapię. W zakresie tego punktu końcowego uzyskane wyniki nie wskazywały na wyraźną wyższość żadnej z zastosowanych terapii.

Mediana przeżycia wolnego od progresji przy zastosowaniu enfortumabu wedotyny wynosiła 5,55 miesiąca (95% CI: 5,32 – 5,82) i 3,71 miesiąca (95% CI: 3,52 – 3,94) przy zastosowaniu chemioterapii.

Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była porównywalna między ramionami.

Zidentyfikowano kilka zdarzeń niepożądanych specyficznie związanych z enfortumabem wedotyny. Najbardziej niepokojące zdarzenia to ciężkie reakcje skórne, włączając przypadki śmiertelne, hiperglikemia i polineuropatia. Istotne znaczenie mają również zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego wpływające na jakość życia.

Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone.

19.6 Ocena ekonomiczna

Na podstawie wykresu Kaplana-Meiera z badania rejestracyjnego, przy pomocy pakietu IPDfromKM w środowisku R, odczytano prawdopodobieństwo OS w wybranych punktach czasowych i przy założeniu rozkładu Gamma, 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. 0,24 (ok. 3 mies.).

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER wyniósł [redacted] w horyzoncie dożywočním, [redacted] próg opłacalności kosztowej [redacted]

Dla porównania szacunkowe QALYG dla horyzontu dożywoćniego obliczone przez wnioskodawcę dla CADTH wyniosły 0,31, przez TLV 0,19. Z kolei w publikacji Wu 2022 efekty inkrementalne wyniosły 0,16 – 0,17 QALY.

Z kolei wskaźniki ICUR wyniosły odpowiednio 506 439 CAD/QALY ($\approx 1\,659\,955$ PLN/QALY) dla Kanady oraz 2 259 370 SEK/QALY ($\approx 957\,295$ PLN/QALY) dla Szwecji co znacznie przekraczało progi efektywności dla Kanady przy progu wynoszącym 50 000 CAD ($\approx 223\,105$ PLN) za QALY. Dla Szwecji nie ma sztywnego, ustalonego progu efektywności kosztowej, jednak często wspomniana jest wartość 500 000 SEK ($\approx 211\,850$ PLN) za QALY, co [redacted] przemawia za tym, że oceniana technologia nie jest efektywna kosztowo.

Oszacowane wartości ICER [redacted] próg refundacyjny, wskazując na [redacted] w stosunku do oferowanych korzyści zdrowotnych.

Należy mieć na uwadze, że w modelu farmakoekonomicznym zaproponowanym przez Agencję nie uwzględniono innych kosztów (poza kosztami leków). Dodatkowo założono, że pacjent przyjmuje lek dożywoćnio, w rzeczywistości terapia będzie przerwana wcześniej (działania niepożądane, progresja). Przerwanie terapii nie oznacza bezpośredniej zależności ze zgonem, w związku z tym model przeszacowuje koszty.

Odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne, pozytywne oraz jedna negatywną. W przypadku 2 instytucji (NICE, AWMSG) odstąpiono od oceny i wydania rekomendacji, natomiast 1 instytucja jest w trakcie opracowywania rekomendacji (Ontario). W Kanadzie CADTH wydało pozytywną rekomendację dla tego leku, jednak pod warunkiem obniżenia jego ceny. Jako uzasadnienie podano (na podstawie badania EV-301) poprawę przeżycia w porównaniu do standardowej chemioterapii oraz dobrą odpowiedź na leczenie. W Niemczech również lek Padcev uzyskał pozytywną rekomendację G-BA. W porównaniu enfortumabu z chemioterapią G-BA jako korzyści z zastosowanej technologii wymienia przewagę w przeżyciach całkowitych oraz poprawę jakości życia. Jednocześnie podkreśla niską wiarygodność danych. Z kolei w Szkocji nie podjęto się oceny ponieważ nie wpłynął do nich wniosek o ocenę leku w omawianym wskazaniu w związku z czym wydano negatywną rekomendację dla tego produktu leczniczego.

19.7 Ocena niepewności wnioskowania

Główne ograniczenia badania EV-301 to częściowa dojrzałość wyników dla OS oraz brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa.

Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji, takich jak HRQoL czy zdarzenia niepożądane.

Badania nie były prowadzone w warunkach polskich. Ponad połowa pacjentów była rasy białej (51,6%), Azjaci stanowili prawie jedną trzecią (32,9%), w przypadku 14,6% nie podano informacji o pochodzeniu, pozostali byli Afroamerykanami oraz jedna osoba była rodowitym hawajczykiem lub inny mieszkańcem wysp pacyficznych.

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. Założono, że $LYG=QALYG$, tzn. leczenie nie wpływa na jakość życia pacjentów. Model przeszacowuje efekt

20 PEPAXTI (flufenamid melfalanu) we wskazaniu: do stosowania w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej otrzymali co najmniej trzy linie leczenia, u których choroba jest oporna na co najmniej jeden inhibitor proteasomów, jeden lek immunomodulujący i jedno przeciwciało monoklonalne przeciwko CD38 i u których w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu wystąpiła progresja choroby. U pacjentów z wcześniejszym autologicznym przeszczepem komórek macierzystych czas między przeszczepieniem a progresją powinien wynosić co najmniej 3 lata od momentu przeszczepienia

20.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Pepaxti (20 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, jedna fiolka), którego substancją czynną jest flufenamid melfalanu (melflufen), może być stosowany w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej otrzymali co najmniej trzy linie leczenia, u których choroba jest oporna na co najmniej jeden inhibitor proteasomów, jeden lek immunomodulujący i jedno przeciwciało monoklonalne przeciwko CD38 i u których w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu wystąpiła progresja choroby. U pacjentów z wcześniejszym autologicznym przeszczepem komórek macierzystych czas między przeszczepieniem a progresją powinien wynosić co najmniej 3 lata od momentu przeszczepienia.

Pepaxti został zakwalifikowany do grupy ATC: L0AA10 – leki przeciwnowotworowe, pochodne iperytu azotowego. Nie zalicza się do grupy leków sierocych. Dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej otrzymał 17.08.2022 r.

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Pepaxti wynosi 40 mg w 1. Dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia. U pacjentów o masie ciała do 60 kg zalecana dawka początkowa wynosi 30 mg w 1. Dniu każdego 28-dniowego cyklu. Zalecana dawka deksametazonu wynosi 40 mg doustnie w 1., 8., 15. i 22. Dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia. U pacjentów w wieku 75 lat i starszych zalecana dawka deksametazonu wynosi 20 mg.

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

Przeciwwskazaniem do stosowania jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na substancję pomocniczą – sacharozę oraz karmienie piersią. Nie należy stosować flufenamidu melfalanu w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania leku.

20.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Zdefiniowanie stanu klinicznego

Produkt leczniczy Pepaxti może być stosowany w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej otrzymali co najmniej trzy linie leczenia, u których choroba jest oporna na co najmniej jeden inhibitor proteasomów, jeden lek immunomodulujący i jedno przeciwciało monoklonalne przeciwko CD38 i u których w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu wystąpiła progresja choroby. U pacjentów z wcześniejszym autologicznym przeszczepem komórek macierzystych czas między przeszczepieniem a progresją powinien wynosić co najmniej 3 lata od momentu przeszczepienia.

ICD-10: C90.0 Szpiczak mnogi

ICD-11: 2A83.1 Szpiczak mnogi (ang. *plasma cell myeloma*)

Szpiczak mnogi jest chorobą nowotworową charakteryzującą się niekontrolowaną, wieloogniskową proliferacją i gromadzeniem monoklonalnych plazmocytów w szpiku, wytwarzających monoklonalną

immunoglobulinę lub same monoklonalne łańcuchy lekkie immunoglobulin (tzw. białko M) i powodujących uszkodzenia narządowe.

Szpiczak plazmocytowy stanowi ~1% wszystkich nowotworów złośliwych. Zapadalność roczna w Europie wynosi 4,5-6/100 000. 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. Na podstawie danych KRN w Polsce w 2019 r. ogółem zarejestrowano 1713 nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90), a zachorowalność wyniosła 4,46/100tys.

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 88,3 (95% CI: 66,2 – 105,1).

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu YLL (utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost*), współczynnik na 100 tys.: ogółem 86,5 (95% CI: 64,8 – 103,3).

U większości choroba postępuje lub nawraca po kolejnych liniach leczenia. Wyniki leczenia każdego kolejnego nawrotu są gorsze.

Wytyczne praktyki klinicznej

Spośród odnalezionych i przeanalizowanych wytycznych klinicznych, wytyczne PTOK, EHA-ESMO, IMWG zostały opublikowane przed datą dopuszczenia Pepaxti do obrotu przez EMA. Wytyczne NCCN oraz PGSz zostały wydane we wrześniu 2022 roku oraz grudniu 2022 roku (data dopuszczenia leku Pepaxti przez EMA to 17.08.2022 r.). W odnalezionych wytycznych jedno źródło (IMWG) podaje Pepaxti jako jedną z wciąż badanych opcji w leczeniu alternatywnym (4 linia) szpiczaka mnogiego.

Wcześniejsze oceny Agencji

Produkt leczniczy Pepaxti oraz substancja czynna flufenamid melfalanu nie były dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT. W analogicznym wskazaniu, tj. do leczenia 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 u których stwierdza się progresję choroby w trakcie ostatniej metody leczenia, oceniany był lek Abecma. Produkt leczniczy Abecma oceniany był pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności i uzyskał rekomendację Rady Przejrzystości w trzeciej kolejności.

Finansowane w Polsce opcje terapeutyczne

W Polsce chorzy na szpiczaka mnogiego mogą być leczeni w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy”. W programie lekowym dostępnych jest 9 schematów leczenia. Jako najbardziej prawdopodobne komparatory dla leku Pepaxti można uznać schematy: KRd, Pd, EloPd. Schemat EloPd jest rekomendowany przez wytyczne IMWG, jako schemat leczenia po dwóch lub więcej liniach leczenia oraz przez EHA-ESMO w przypadku nawrotu lub oporności szpiczaka mnogiego na działanie bortezomibu i lenalidomidu.

Wyniki analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 18,06. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 17,67. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wyniosłyby 0,39, co stanowi 2% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej.

20.3 Ocena populacji docelowej

Liczebność populacji oszacowano na podstawie danych KRN oraz Globocan. Roczna liczba przypadków wymagających terapii wyniesie około 100 (dolna granica 90, górna granica 110).

Na podstawie danych z badania rejestracyjnego wyliczono wartość oczekiwaną PFS wynoszącą 4,7 miesiąca. Ze względu na przyjęty czas leczenia, tj. 4,7 miesiąca, nie obserwuje się zjawiska kumulacji pacjentów. Liczba osób leczonych rocznie (osobolata) w pierwszym roku wyniesie ok. 15 (zakres ok. 10 – 20), w kolejnych latach ok. 35 (zakres 30 – 40).

Przyjęto, że wszyscy pacjenci będą stosować produkt leczniczy Pepaxti. Należy zaznaczyć, że w rzeczywistości nie wszyscy pacjenci otrzymają ocenianą technologię. Ww. oszacowania można traktować jak górną granicę oszacowania populacji docelowej.

20.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Zidentyfikowano 1 badanie rejestracyjne dla produktu leczniczego Pepaxti w leczeniu w skojarzeniu z deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej otrzymali co najmniej trzy linie leczenia, u których choroba jest oporna na co najmniej jeden inhibitor proteasomów, jeden lek immunomodulujący i jedno przeciwciało monoklonalne przeciwko CD38 i u których w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu wystąpiła progresja choroby. U pacjentów z wcześniejszym autologicznym przeszczepem komórek macierzystych czas między przeszczepieniem a progresją powinien wynosić co najmniej 3 lata od momentu przeszczepienia.

Badanie było jednoramienne, otwarte, fazy II.

Jakość badania rejestracyjnego OP-106 – HORIZON oceniono wysoko (8/8) na podstawie skali NICE dla badań jednoramiennych.

Do ograniczeń wynikających z metodyki i jakości badania należą:

- Badanie jednoramienne – brak komparatora;
- Brak randomizacji;
- Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji;
- Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie, natomiast przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby były drugorzędowymi punktami końcowymi;
- Populacja docelowa zmieniała się kilkakrotnie podczas trwania badania – w końcowej poprawce nr 6 do protokołu (po włączeniu 143 pacjentów) wnioskodawca uznał pacjentów opornych na 3 klasy leków (ang. *triple class refractory, TCR*) za populację docelową. Pacjenci TCR stanowili ~76% populacji badania;
- Badanie zostało zaprojektowane jako jednoramienne – nie pozwala to na wyodrębnienie wkładu w działanie dwóch składników kombinacji (melflufenu i deksametazonu);
- Brak możliwości zinterpretowania danych dotyczących jakości życia – punkty końcowe PRO (ang. *patient reported outcomes*) zostały dodane post-hoc w tym badaniu i tylko ograniczona liczba pacjentów miała dane możliwe do oceny;
- Badana populacja była młodsza niż można by się spodziewać w przypadku ciężko leczonych pacjentów z opornym/nawrotowym szpiczakiem mnogim, co wprowadza pewną niepewność co do rzeczywistej wielkości efektu w praktyce klinicznej;
- Skuteczność u pacjentów z pierwotną opornością na leczenie jest nieznana, ponieważ tacy pacjenci zostali wykluczeni z badania;
- Poziom dowodów naukowych został określony jako należący do kategorii F, tj. badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania opisowe (serie przypadków).

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.

20.5 Ocena siły interwencji

Eksploracyjne zaktualizowane wyniki (data odcięcia danych – 12 sierpnia 2021) sugerują ORR na poziomie 33,8% (95% CI: 26,4%, 41,7%) i medianę DoR na poziomie 6,70 miesiąca (95% CI: 4,40, 8,11) dla ogólnej populacji. W populacji TCR z co najmniej 3 wcześniejszymi liniami (n=117) ORR wyniósł 29,1% (95% CI: 21,0, 38,2) z DOR wynoszącym 6,97 miesiąca (95% CI: 3,88, 9,79; data odcięcia danych – 12 sierpnia 2021). W populacji ogólnej mediana czasu przeżycia wynosiła 11,63

miesiąca (95% CI: 9,30, 15,41). Mediana PFS w całej populacji badania wyniosła 4,24 miesiąca (95% CI: 3,42, 4,86) na podstawie oceny badacza i 4,37 miesiąca (95%CI: 3,42, 4,83) na podstawie ICR. W subpopulacji TCR mediana czasu przeżycia wynosiła 11,24 miesiąca (95% CI: 7,66, 13,17). Mediana PFS w całej populacji badania wyniosła 3,94 miesiąca (95% CI: 3,02, 4,63) na podstawie oceny badacza i 3,98 miesiąca (95%CI: 3,02, 4,63) na podstawie ICR. Mediana OS wyniosła 11,63 miesiąca (95% CI: 9,30, 15,41) dla ogólnej populacji. Dla subpopulacji TCR mediana OS wyniosła 11,24 miesiąca (95% CI: 7,66, 13,17).

93,8% pacjentów, w docelowej populacji bezpieczeństwa (n=422) zgłosiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane. Najczęściej ($\geq 50\%$ pacjentów ogółem) odnotowano zdarzenia hematologiczne takie jak anemia (61,8%), małopłytkowość (60,9%) oraz neutropenia (57,1%).

100% pacjentów biorących udział w badaniu OP-106 (n=157) zgłosiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE). Ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczyły 49% całej populacji i 51,3% populacji TCR. TEAE prowadzące do redukcji dawki wystąpiły u 38,2% całej populacji i 33,6% populacji TCR, a do przerwania leczenia odpowiednio u 23,6% i 22,7% pacjentów. Do najczęściej ($\geq 50\%$ pacjentów ogółem) występujących zdarzeń niepożądanych należały: anemia (70,7%), małopłytkowość (59,9%), neutropenia (55,4%). W ramach badania OP-106 88 pacjentów (56,1%) zmarło w trakcie badania, z czego u 10 pacjentów (6,4%) zgłoszono TEAE ze skutkiem śmiertelnym. Żaden ze zgonów nie został uznany za związany ze stosowaniem melflufenu.

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

20.6 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 dostępnych na stronie internetowej drugs.com obliczono średnią cenę za 1 mg ocenianej technologii lekowej. Oszacowany średni koszt rocznej terapii produktem Pepaxti wyniósł [redacted].

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 dożywotnim wyniósł:

- w wariancie optymistycznym: 0,54 LYG (górną granicę 95% CI);
- w wariancie oczekiwanym: 0,39 LYG;
- w wariancie pesymistycznym: 0,31 LYG (dolną granicę 95% CI).

Oszacowany koszt uzyskania spodziewanego efektu zdrowotnego, odpowiadającemu oszacowanej wartości oczekiwanej PFS (0,39) wyniósł [redacted].

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnim wyniósł ok [redacted], próg opłacalności kosztowej [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] w horyzoncie dożywotnim i [redacted] aktualny próg efektywności kosztowej [redacted].

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie [redacted] w horyzoncie dożywotnim [redacted].

Porównano roczny koszt terapii lekiem Pepaxti z lekami CARVYKTI oraz Tecvayli, ocenianymi w ramach TLI w tym samym wskazaniu.

Dla produktu leczniczego CARVYKTI, oszacowany przez AOTMiT roczny koszt terapii wyniósł ok. 2,1 mln PLN, a oczekiwany ICER ok. 2,1 mln PLN/LYG horyzoncie dożywoćnim.

Dla produktu leczniczego Tecvayli, oszacowany przez AOTMiT roczny koszt terapii wyniósł ok. 1,5 mln PLN, a oczekiwany ICER ok. 1,5 mln PLN/LYG horyzoncie dożywoćnim.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W Wyniku wyszukiwania odnaleziono informację o trwającym procesie refundacyjnym w Niemczech oraz o przerwanej ocenie w Wielkiej Brytanii.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono analiz ekonomicznych zagranicznych agencji i organizacji HTA.

20.7 Ocena niepewności wnioskowania

Zidentyfikowane niepewności dotyczyły głównie badania rejestracyjnego, w tym:

- brak grupy kontrolnej , co uniemożliwiło porównanie ocenianej technologii do innych alternatywnych opcji leczenia,
- niezaślepienie próby.

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

21 PLUVICTO (lutetu (¹⁷⁷Lu) wipiwotydyd-tetraksetan) w skojarzeniu z terapią deprivacji androgenów z lub bez inhibicji szlaku sygnałowego receptora androgenowego we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z postępującym, przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością antygenu błonowego gruczołu krokowego, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorami szlaku sygnałowego receptora androgenowego i chemioterapią opartą na taksanach

21.1 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest lek Pluvicto (lutetu (¹⁷⁷Lu) wipiwotydyd-tetraksetan) w skojarzeniu z terapią deprivacji androgenów z lub bez inhibicji szlaku sygnałowego receptora androgenowego we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z postępującym, przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością antygenu błonowego gruczołu krokowego, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorami szlaku sygnałowego receptora androgenowego i chemioterapią opartą na taksanach.

Zalecany schemat leczenia produktem leczniczym Pluvicto to 7 400 MBq dożylnie co 6 tygodni (± 1 tydzień) do podania maksymalnie 6 dawek, chyba, że nastąpi progresja choroby bądź wystąpią niemożliwe do zaakceptowania działania toksyczne. Na podstawie przeprowadzonych wcześniej wyników badań laboratoryjnych dopuszczalna jest możliwość zmodyfikowania dawki.

Cząsteczka czynna, radionuklid lutet-177, jest powiązany z ligandem drobnocząsteczkowym ukierunkowanym na i wiążącym się z dużym powinowactwem z PSMA, białkiem przezbłonowym, którego ekspresja jest wysoka w raku gruczołu krokowego, w tym w mCRPC. Po związaniu produktu leczniczego Pluvicto z komórkami nowotworowymi wykazującymi ekspresję PSMA, emisja promieniowania β^- przez lutet-177 dostarcza promieniowanie działające terapeutycznie do docelowych komórek guza, a także do otaczających je komórek i powoduje uszkodzenie DNA, co może prowadzić do śmierci komórki.

21.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

W 2015 r. rak gruczołu krokowego stanowił 13% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. Standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił 43,5/100 000 (2. miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe; 14 211 przypadków), a współczynnik umieralności 13,39/100 000 (4876 zgonów). Według danych KRN za rok 2019 standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł 48,9/100 tys. (1. miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe; 17 638 przypadków). W 2019 r. nowotwór gruczołu krokowego był jednym z pięciu najczęstszych przyczyn zgonów z powodu nowotworów - standaryzowany współczynnik zgonów wyniósł 13,8/100 tys. (5618 przypadków) (KRN 2019).

Dziesięć do dwudziestu procent pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami staje się opornych na kastrację w ciągu 5 lat, a >50% umiera w ciągu 3 lat przy zastosowaniu standardowego leczenia historycznego. Wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi 30% w stadium raka gruczołu krokowego opornego na kastrację z przerzutami (ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*, mCRPC).

Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (współczynnik na 100 tys.) dla polskich pacjentów chorujących na raka gruczołu krokowego, na rok 2019, wynosił 112 704,8 (95% CI: 70 836,1;142 245,5). Natomiast utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu YLL (współczynnik na 100 tys.) dla wspomnianej populacji wynosiły ogółem 105 575,3 (95% CI: 66 061,2; 134 963,9).

Dodatkowo przedstawiono wyniki oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej wyrażonej jako utracone lata życia związane z chorobą. Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 12,80. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 11,27, w przypadku komparatora 11,65. Zyskane lata życia związane z

zastosowaniem ocenianej interwencji wynosilyby 0,38, co stanowi 3% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej.

Komentarz Analityków:

W opinii Analityków komparatorem dla części analizowanej populacji mogłaby być terapia Radem-223, który jest w Polsce refundowany dla pacjentów z ocenianym wskazaniem oraz jest dla nich zalecany przez wytyczne kliniczne. Pacjenci kwalifikujący się do terapii radem w ramach programu lekowego muszą spełnić kryterium wystąpienia co najmniej 6 zmian przerzutowych w kościach, natomiast w przypadku Pluvicto wymagane jest wystąpienie co najmniej 1 zmiany - może to skutkować kwalifikowaniem się do terapii radem części populacji kwalifikującej się do leczenia produktem leczniczym Pluvicto.

21.3 Ocena populacji docelowej

Oszacowania populacji zostały dokonane w oparciu o informacje (opinię ekspercką oraz oszacowania) zawarte w analizie weryfikacyjnej dla leku Cabazitaxel Ever Pharma (kabazytaksel) – wniosek o objęcie refundacją w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”⁹.

W związku z brakiem dokładniejszych informacji na temat pacjentów tj. stopnia zaawansowania choroby, sekwencji stosowanych leków oraz danych dotyczących obecności antygenu błonowego gruczołu krokowego u chorych na raka stercza, przyjęto, że maksymalna liczba osób jaka będzie się kwalifikować do leczenia lekiem Pluvicto będzie tożsama z liczbą pacjentów leczonych radem-223 i będzie mogła wynosić ok. 240. Liczba ta jednak będzie się odnosić do wszystkich pacjentów kwalifikujących się do leczenia jednym z radiofarmaceutyków, przy czym terapię lutetem można rozpocząć wcześniej, zatem prawdopodobnie populacja ogólna będzie większa i prawdopodobnie będzie liczyć ok. 300 os.

Biorąc pod uwagę dawkowanie ocenianej technologii, pacjenci będą leczeni krócej niż rok (maksymalnie 6 dawkami leku w odstępie ok. 6 tygodni) zatem ich liczba nie będzie ulegała kumulacji, pozostanie stała.

21.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Przedstawione badanie kliniczne VISION było badaniem fazy III, wieloośrodkowym, prospektywnym, dwuramiennym, typu otwartego. Przeprowadzono ocenę jakości badania z wykorzystaniem skali Cochrane RoB 2.0 dla badań randomizowanych. W badaniu zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 4 z 5 domen. Ryzyko w domenie błędu przy pomiarze punktu końcowego oceniono na wysokie. Ogólne ryzyko określono jako niejasne.

Istotną przeszkodą we wnioskowaniu na temat skuteczności i bezpieczeństwa leku Pluvicto jest podawanie ocenianej interwencji w skojarzeniu z innymi lekami, brak konkretnego komparatora oraz różne czasy ekspozycji i obserwacji na leczenie w obu ramionach. Ogranicza to również wiarygodne obliczenie LYG.

Dodatkowo jedynie ok. 50% pacjentów przyjęło pełen cykl leczenia tj. 6 podań w zalecanej dawce, co również nie odzwierciedla w pełni ryzyka związanego z leczeniem i może prowadzić do niedoszacowania w zakresie toksyczności związanej z podaniem leku.

Otwarta formuła badania pierwotnego mogła wpłynąć na raportowanie bezpieczeństwa oraz wpływu na ocenę jakości życia.

Przedstawiona w analizie publikacja pozwala w sposób ograniczony przedstawić skuteczność leczenia z zastosowaniem leku Pluvicto.

21.5 Ocena siły interwencji

Przeżycie całkowite oraz przeżycie bez radiologicznej progresji choroby stanowiły pierwszorzędowy punkt końcowy badania rejestracyjnego VISION. Przeżycie wolne od progresji stanowiło drugorzędowy

⁹ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Cabazitaxel Ever Pharma (kabazytaksel) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)”*, Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4231.33.2022, Warszawa, 3 listopada 2022 r., str. 19 – 20.

punkt końcowy badania. Mediana OS w ramieniu interwencji wyniosła 20,3 miesiąca (95% CI: 19,8; 21,0), a w ramieniu kontroli: 19,8 miesiąca (95% CI: 18,3; 20,8). Zgodnie z danymi ukazanymi na wykresie Kaplana-Meiera w zakresie OS, prawdopodobieństwo pozostania przy życiu było wyższe przez cały okres obserwacji dla ramienia interwencji. Mediana rPFS w ramieniu interwencji wyniosła 8,7 miesiąca (99,2% CI: 7,9; 10,8), a w ramieniu kontroli: 3,4 miesiąca (95% CI: 2,4; 4,0). Zgodnie z danymi ukazanymi na wykresie Kaplana-Meiera w zakresie rPFS, przez cały okres obserwacji prawdopodobieństwo pozostania wolnym od progresji radiologicznej pozostało wyższe dla ramienia interwencji. W zakresie PFS, oszacowano 70% redukcję ryzyka progresji choroby radiologicznej według BICR, progresji klinicznej, progresji PSA lub zgonu (HR=0,30; 95% CI: 0,24, 0,38) na korzyść ramienia interwencyjnego. Mediana PFS wyniosła 5,9 miesiąca (95% CI: 5,2; 6,6) w ramieniu interwencyjnym, natomiast w ramieniu kontrolnym: 2,4 miesiąca (95% CI: 2,2; 3,0).

Ocena jakości życia związanej ze zdrowiem, przedstawiona w dokumencie EPAR w formie opinii uczestników badania (ang. *patient-reported outcome*, PRO), stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy badania. Wyniki kwestionariusza FACT-P wykazały redukcję ryzyka pogorszenia od poziomu wyjściowego w ramieniu interwencji w porównaniu z ramieniem kontroli. Zgodnie z wynikami kwestionariusza BPI-SF w zakresie natężenia bólu, mediana czasu do poprawy po pogorszeniu była krótsza dla ramienia interwencyjnego. Natomiast w zakresie czasu do pogorszenia natężenia bólu, kwestionariusz ten wykazał opóźnioną medianę dla ramienia interwencyjnego.

Zajęcie kości w przerzutowym CRPC wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością, a także z większą niepełnosprawnością, bólem i pogorszeniem jakości życia pacjentów. Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia w obrębie kośćca (SSE) stanowił kluczowy drugorzędowy punkt końcowy badania. W dokumencie EPAR Pluvicto oszacowano 50% zmniejszenie ryzyka wystąpienia SSE lub zgonu (HR= 0,50; 95% CI: 0,40; 0,62; stratyfikowana log-rank dwustronna wartość p: < 0.001) dla grupy interwencyjnej. Mediana czasu do pierwszego SSE była opóźniona o 4,7 miesiąca: z 6,8 miesiąca (95% CI: 5,2; 8,5) w ramieniu kontrolnym do 11,5 miesięcy (95% CI: 10,3; 13,2) w ramieniu interwencyjnym.

Bezpieczeństwo stosowania

Zdarzenia niepożądane występowały częściej w ramieniu interwencji niż komparatora. Największe różnice ($\geq 20\%$) pomiędzy dwoma ramionami leczenia (ramię ^{177}Lu -PSMA-617+BSC/BSoC vs. ramię BSC/BSoC) zaobserwowano w przypadku zaburzeń żołądkowo-jelitowych (odpowiednio 75,4% vs. 31,7% pacjentów), zaburzeń ogólnych i stanu w miejscu podania (61,2% vs. 38,5% pacjentów) oraz zaburzeń krwi i układu chłonnego (47,8% vs. 18,0% pacjentów).

Chociaż TEAE stopnia ≥ 3 ogólnie były stosunkowo rzadkie (<5,0% w obu ramionach), zauważa się pewne różnice, w szczególności w odniesieniu do zdarzeń związanych z mielosupresją (niedokrwistość, małopłytkowość i limfocytopenia), które były częstsze w ramieniu interwencji.

Ogółem w trakcie leczenia zmarło 85 chorych: 66 (12,5%) chorych w ramieniu ^{177}Lu PSMA 617 oraz 19 (9,3%) chorych w ramieniu BSC. Najczęstszą przyczyną zgonu była progresja choroby w obu ramionach (odpowiednio 8,3% vs. 6,8%). Należy zaznaczyć, że zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia zostały określone jako te, które występują do 30 dni po zakończeniu leczenia.

Większa częstość występowania zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu leku Pluvicto może wynikać z różnych czasów ekspozycji na leczenie w obu ramionach jak również stosowania ocenianej interwencji w skojarzeniu z dodatkowym leczeniem.

Ponadto należy zaznaczyć, że profil toksyczności może być niedoszacowany ze uwagi na informację, że jedynie ok. połowa pacjentów przyjęła pełny schemat leczenia tj. 6 dawek w 6-tygoniowych odstępach.

Dodatkowo trzeba podkreślić, że zdarzenia niepożądane zostały zdefiniowane jako występujące w okresie leczenia tylko do 30 dni po ostatniej dawce dozwolonego protokołem leczenia standardowego lub ^{177}Lu -PSMA-617, w zależności od tego, co było późniejsze zatem mogło to również prowadzić do niedoszacowania toksyczności.

Nie można wykluczyć, że otwarta konstrukcja badania oraz brak placebo mogły wpłynąć na raportowanie bezpieczeństwa.

21.6 Ocena ekonomiczna

Przedstawiono wyniki oszacowania kosztu stosowania terapii u jednego pacjenta i wyniosły one [REDACTED] PLN.

Ze względu na fakt, że leczenie jest przeprowadzone jednorazowo, koszty terapii będą stałe, niezależnie od rozpatrywanego horyzontu czasowego.

Stosowanie ocenianej interwencji w skojarzeniu, różne czasy ekspozycji na leczenie i obserwacji dla obu ramion, jak również fakt, że pacjenci w grupie interwencji zaledwie w połowie zostali poddani pełnemu cyklowi leczenia oraz [REDACTED] cena terapii mogą negatywnie wpływać na wykazanie efektywności kosztowej dla produktu leczniczego Pluvicto.

Nie dysponując dowodami na to, że oceniany lek wpływa na przeżycie pacjentów, oraz zakładając najbardziej optymistyczny wariant, że ich przeżycie dzięki terapii lekiem Pluvicto (terapia ostatniej szansy) 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. 0,38 (ok. 4,56 mies.).

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 ocenianego leku z konkretnymi 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.

Przeprowadzone oszacowania dot. kosztowej efektywności (ICER) należy traktować z ostrożnością ze względu na przedstawione dane kliniczne, które nie pozwalają na rzetelne oszacowanie tego wskaźnika.

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER dla horyzontu dożywotniego wyniósł [REDACTED].

W publikacji Mahrens 2023, dotyczącej leku Pluvicto, przedstawiono analizę użyteczności kosztów z perspektywy USA jako płatnika. Efekty inkrementalne obliczone przez autorów wynosiły 0,42 QALYs, natomiast wskaźnik ICUR kształtował się na poziomie ok. 200 tys. USD/ QALY (≈870 tys. PLN/QALY). Przy progu gotowości do zapłaty wynoszącym 200 tys. USD/QALYs, terapia z użyciem ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 była efektywna kosztowa w 37,14% przypadków po przeprowadzeniu symulacji Monte Carlo (10 000 prób).

Odnaleziono jedną rekomendację kanadyjską, pozytywną warunkowo. Jako uzasadnienie wskazuje się lepsze przeżycie całkowite w porównaniu do BSoC/BSC jak również lepszą odpowiedź w zakresie obniżenia stężenia PSA, przeżycia wolnego od progresji, przeżycia wolnego od progresji radiograficznej oraz przeżycia wolnego od bólu w stosunku do kabazytakselu. Nie podano efektów inkrementalnych, natomiast przedstawiony ICUR wyniósł 451 407 CAD/QALY (≈1 458 993 PLN/QALY) co znacznie przekraczało próg gotowości do zapłaty wynoszący 50 tys. CAD. CADTH zwróciło uwagę, że aby oceniana technologia była efektywna kosztowo, należałoby obniżyć cenę leku o co najmniej 92%.

Komentarz Analityków:

W opinii Analityków komparatorem dla części analizowanej populacji mogłaby być terapia Radem-223. Roczny koszt leczenia pacjenta produktem leczniczym Xofigo (dichlorek radu-223) został oszacowany na 65 317,56 zł. W zestawieniu z kosztem terapii lekiem Pluvicto, koszt leczenia Xofigo jest [REDACTED].

21.7 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 i grupy docelowej przyjęto szereg założeń warunkujących pewne ograniczenia wnioskowania.

22 Pyrukynd (mitapiwat) we wskazaniu: leczenie niedoboru kinazy pirogronianowej (niedoboru PK) u pacjentów dorosłych

22.1 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Niedobór kinazy pirogronianowej (PKD, ang. *Pyruvate Kinase Deficiency*) jest autosomalną recesywną niedokrwistością hemolityczną charakteryzującą się obniżoną aktywnością izoformy krwinek czerwonych (RBC) enzymu PK, który jest kodowany przez gen PKLR (PK w wątrobie i erytrocytach). Niedobór aktywności kinazy pirogronianowej w krwinkach czerwonych prowadzi do skrócenia ich czasu przeżycia. Dziedziczony jako cecha autosomalna recesywna. Niedobór kinazy pirogronianowej jest stanem trwającym całe życie, ale wiek wystąpienia objawów nie jest przewidywalny i może się znacznie różnić ze względu na niejednorodność w nasileniu hemolizy i niedokrwistości, nawet wśród osób o tym samym genotypie.

Najczęstszymi objawami PKD są objawy związane z niedokrwistością, obecną w 90-95% przypadków, od łagodnej do zależnej od transfuzji (niskie Hb, obniżona haptoglobina, hiperbilirubinemia pośrednia, retikulocytoza, hiperferrytynemia, podwyższone LDH), splenomegalia o zmiennym stopniu powiększenia (80-85%), żółtaczką (40-70%) i kamica żółciowa (30-45%).

Częstość występowania nie jest dokładnie określona, ale najbardziej prawdopodobna wartość zawiera się w zakresie od 3,2 do 8,5/ milion.

Rozpoznanie ustala się na podstawie obrazu klinicznego i wyników badań pomocniczych, zwłaszcza oznaczenia aktywności PK i badania genetycznego.

Obecnie allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych (HSCT, ang. Hematopoietic Stem Cell Transplantation) jest jedyną metodą leczenia, zalecaną tylko w wybranych przypadkach ciężko chorych pacjentów, którzy wymagają częstych transfuzji pomimo wykonanego zabiegu splenektomii. Leczenie objawowe dostosowane jest do specyficznych objawów pacjenta. U wszystkich pacjentów zaleca się suplementację kwasem foliowym. Do leczenia objawowego zaliczane są transfuzje krwi, splenektomia oraz chelatacja. W grupie pacjentów bez konieczności wykonywania transfuzji można wykonać flebotomię, w celu uzyskania odpowiedniego poziomu hemoglobiny.

W analizowanym wskazaniu pacjenci z PKD w Polsce mają dostęp do transfuzji krwi i splenektomii finansowanych ze środków publicznych.

22.2 Szacowanie populacji

Szacowana docelowa populacja w skali roku w wariacie minimalnym wynosi 26 osób. Wyliczenia zostały przeprowadzone w oparciu o dane pozyskane z NFZ za rok 2021.

Dane dotyczące populacji uzyskane z NFZ wykorzystane w opracowaniu obarczone są dużym błędem, ponieważ obejmują populację wszystkich pacjentów z niedokrwistością zależną od zaburzeń dotyczących enzymów glikolitycznych (ICD-10: D55.2), w tym niedokrwistość (dziedziczna) hemolityczna niesferocytowa typu II, z niedoboru heksokinazy, z niedoboru kinazy pirogronianowej (PK) oraz z niedoboru izomerazy fosfotriozy.

Liczba osób ze zdiagnozowanym niedoborem kinazy pirogronianowej może być niedoszacowana ze względu na brak specyficznych cech klinicznych i konieczność wykonywania wysokospecjalistycznych badań, które nie są dostępne w wielu placówkach medycznych.

22.3 Jakość materiału dowodowego

Do przeglądu systematycznego włączono 1 badanie RCT ACTIVATE podwójnie zaślepienie i 2 badania jednoramienne (Grace 2019, ACTIVATE-T) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo mitapiwatu u osób dorosłych z niedoborem kinazy pirogronianowej.

Do badania ACTIVATE oraz Grace 2019 włączano pacjentów, którzy nie otrzymywali regularnie przetoczeń krwi, natomiast w badaniu ACTIVATE-T brali udział wyłącznie pacjenci poddani regularnym transfuzjom.

Ograniczenia

- Ograniczona reprezentatywność badanej populacji ze względu na restrykcje w doborze pacjentów związane z genotypem w genie PKLR (kryteria wykluczenia - homozygotyczność dla mutacji R479H lub posiadanie 2 mutacji non-missense, bez obecności innej mutacji missense, w genie *PKLR*);
- Wielkość próby (80 osób);
- do RCT włączono pacjentów o różnym nasileniu choroby; brak analiz w podgrupach w zależności od typu mutacji (*missense/missense*, *missense/non-missense*, *non-missense/non-missense*) - niektóre mutacje zmiany sensu wiążą się z wyraźną niestabilnością białka lub brakiem aktywności funkcjonalnej, inne warianty non-missense mogą nie mieć istotnego wpływu na strukturę białka; brak oceny związku między genotypem a fenotypem w niedoborze PK;
- Brak utajnienia kodu randomizacji przed uczestnikiem, badaczem i personelem medycznym w fazie *extension* badania i po ocenie w 24 tygodniu;
- Ocena skuteczności wyłącznie z wykorzystaniem surogatowych punktów końcowych;
- Okres obserwacji nie pozwala na identyfikację rzadkich, ciężkich zdarzeń niepożądanych (24 tygodnie);

Ograniczeniem badania Grace 2019 jest fakt, że 25 z 52 pacjentów otrzymało zwiększoną dawkę 300 mg produktu leczniczego mitapiwat (przekraczającą dawkę maksymalną określoną w ChPL - 50 mg).

Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z badań ACTIVATE oraz Grace 2019 jest brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby. Dodatkowo krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

22.4 Siła interwencji - skuteczność

Zmniejszenie liczby przetoczeń krwi

W badaniu ACTIVATE-T 10 (37%) z 27 pacjentów uzyskało zmniejszenie liczby przetoczeń, a 6 (22,2%) pacjentów nie wymagało przetoczeń krwi.

Liczba przetoczonych jednostek RBC

W badaniu ACTIVATE-T 23 z 27 pacjentów (85,2%) uzyskało zmniejszenie liczby jednostek RBC w stosunku do wartości wyjściowej, z czego u 10 pacjentów (37%) wartość zmniejszyła się o minimum 50% stosunku do wartości wyjściowej.

Odpowiedź hemoglobiny (odsetek pacjentów ze wzrostem poziomu hemoglobiny w stosunku do wartości wyjściowej o $\geq 1,5$ g/dl)

W badaniu ACTIVATE u 16 z 40 pacjentów z ramienia interwencji zaobserwowano wzrost poziomu hemoglobiny w stosunku do wartości wyjściowej o co najmniej 1,5 g/dl. Odpowiedź ta utrzymywała się podczas minimum dwóch zaplanowanych ocen (w 16, 20 i 24 tygodniu) w okresie stałej dawki bez przetoczeń krwi. U pacjentów otrzymujących placebo nie zaobserwowano wzrostu poziomu hemoglobiny. Odsetek pacjentów z odpowiedzią hemoglobiny był istotnie wyższy w grupie mitapiwatu niż w grupie placebo (40% w porównaniu z 0%). Prawdopodobieństwo wystąpienia wzrostu poziomu hemoglobiny jest 33 razy większe w grupie mitapivatu, niż w grupie placebo (różnica znamiennej statystycznie);

Zmiany stężenia hemoglobiny

W badaniu jednoramiennym Grace 2019, 26 z 52 pacjentów uzyskało wzrost stężenia hemoglobiny o więcej niż 1,0 g/dl. Odpowiedź na hemoglobinę utrzymywała się u 19 pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w fazie przedłużenia przez minimum 21,6 miesięcy terapii.

22.5 Bezpieczeństwo

W badaniach włączonych do przeglądu systematycznego po zastosowaniu mitapiwatu większość pacjentów zgłosiła zdarzenia niepożądane – 35 z 40 osób w badaniu ACTIVATE oraz 51 z 52 osób w badaniu Grace 2019. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były nudności, ból głowy oraz bezsenność, które występowały zazwyczaj w momencie rozpoczęcia leczenia i ustępowały w ciągu 7 dni.

Poważne zdarzenia niepożądane pojawiły się u 4 osób w badaniu ACTIVATE (zapalenie żołądka i jelit, migotanie przedsionków, złamanie żeber i ból mięśniowo-szkieletowy) oraz u 2 pacjentów w badaniu Grace 2019 (niedokrwistość hemolityczna i zapalenie gardła).

22.6 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.

Nie odnaleziono publikacji dotyczących analiz ekonomicznych, raportów HTA oraz rekomendacji refundacyjnych dla leku Pyrukynd (mitapiwat) w leczeniu niedoboru kinazy pirogronianowej u pacjentów dorosłych.

Leczenie produktem Pyrukynd jest długotrwałe. Przed zwiększeniem dawki oceniany jest poziom hemoglobiny i zapotrzebowanie na przetoczenie krwi. Niektórzy pacjenci mogą osiągnąć i utrzymać prawidłowy poziom Hb przy dawce 5 mg dwa razy na dobę, 20 mg dwa razy na dobę lub 50 mg dwa razy na dobę. Podjęto próbę oszacowania kosztów terapii. Do wyliczeń uwzględniono jedynie koszt leku, nie brano pod uwagę kosztów dodatkowych. Koszt terapii 1 pacjenta w horyzoncie 2-letnim w zależności od przyjętego wariantu zwiększania dawki wynosi od 307 tys. do 2 895 053,97 zł.

23 Roctavian (waloktokogen roksaparwoweku) we wskazaniu: leczenie ciężkiej postaci hemofilii typu A (wrodzony niedobór czynnika VIII) u dorosłych pacjentów, u których nie występowały wcześniej inhibitory czynnika VIII i u których nie wykryto przeciwciał przeciwko serotypowi 5 adenowirusa (AAV5)

23.1 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Hemofilia A to wrodzona skaza krwotoczna spowodowana zmniejszeniem aktywności cz. VIII. Wynikiem mutacji genu cz. VIII na chromosomie X może być zmniejszenie lub brak syntezy białka albo synteza nieprawidłowego białka.

Hemofilia dotyka ponad 1,2 miliona osób (głównie mężczyzn) na całym świecie, najczęściej występującym typem jest Hemofilia A. Występuje w przybliżeniu od 1 na 4 000 do 1 na 5 000 urodzeń żywych chłopców. Około połowa do 2/3 chorych na hemofilię A ma jej ciężką postać. Ciężka hemofilia występuje prawie wyłącznie u mężczyzn. Najczęściej hemofilia jest dziedziczna. Częstość występowania hemofilii A w Polsce wynosi w przybliżeniu 7/100 000. Według danych WFH (ang. *World Federation of Hemophilia*) liczba osób ze zdiagnozowaną hemofilią typu A w Polsce w 2021 r. wynosiła 2 750.

Objawy skazy krwotocznej ujawniają się zwykle na przełomie 1. i 2. r.ż. W ciężkiej hemofilii dominują samoistne krwawienia do stawów (najczęściej do stawów kolanowych, łokciowych i skokowych), które prowadzą do zniszczenia stawu, jego zniekształcenia oraz wtórnych zaników mięśniowych. Inne objawy to krwawienia do mięśni, krwiomocz, krwawienia z przewodu pokarmowego, do tylnej ściany gardła i dna jamy ustnej, krwawienia wewnątrzczaszkowe (występuje u około 5% chorych i jest obarczone dużą śmiertelnością).

Rozpoznanie ustala się na podstawie dokładnego wywiadu rodzinnego, dotyczącego zwłaszcza rodziny matki chorego oraz wyników badań przesiewowych i potwierdzających. Badania pomocnicze to badania przesiewowe hemostazy (przedłużenie APTT, PT, TT, stężenie fibrynogenu, liczba płytek krwi, czas okluzji w aparacie PFA-100 lub PFA-200, oraz badania potwierdzające (zmniejszenie aktywności cz. VIII w osoczu, badania genetyczne).

Rokowania związane z występowaniem hemofilii A są korzystne pod warunkiem stosowania odpowiedniego leczenia substytucyjnego. Przed wprowadzeniem do leczenia koncentratów czynników krzepnięcia znaczna część chorych na ciężką hemofilię umierała z powodu krwawień przed osiągnięciem wieku dojrzałego. Obecnie średnia długość życia chorych na hemofilię zbliża się do średniej wartości dla ogólnej populacji.

Obecnym standardem opieki dla hemofilii typu A w krajach rozwiniętych jest profilaktyczna infuzja egzogenego czynnika VIII oraz stosowanie emicizumabu (humanizowanego, biswoistego przeciwciała monoklonalnego).

23.2 Szacowania populacji

Oszacowanie liczby dorosłych osób chorujących na ciężką postać hemofilii typu A, u których nie występują inhibitory czynnika VIII zostały przeprowadzone w oparciu o dane statystyczne za rok 2021. Szacowana docelowa populacja w skali roku w wariancie minimalnym wynosi 730 osób, oraz w wariancie maksymalnym 1102 osób. Populacja nie została zawężona do osób z przeciwciałami przeciwko serotypowi 5 adenowirusa (AAV5) - brak danych.

23.3 Jakość materiału dowodowego

Do przeglądu systematycznego włączono 2 jednoramienne badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo waloktokogenu roksaparwoweku u pełnoletnich mężczyzn z ciężką hemofilią typu A. Wśród ograniczeń badań należy wskazać małą liczebność prób (147 pacjentów), oraz podanie w jednej z kohort zmniejszonej dawki ocenianego produktu leczniczego. Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z badań jest brak punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby. Dodatkowo krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji. W jednym badaniu wyniki dla istotnych

klinicznie punktów końcowych były podane dla mniejszej grupy pacjentów niż zakwalifikowano do badania.

23.4 Siła interwencji - Skuteczność

Zmiana liczby krwawień rocznie w stosunku do wartości wyjściowej

W badaniu Ozelo 2022 średnia liczby krwawień zmniejszyła się o 83,8% w stosunku do wartości bazowej. W badaniu Pasi 2021 w pierwszej kohorcie nastąpiła 95% redukcja liczby krwawień w stosunku do wartości początkowej, natomiast w drugiej kohorcie nastąpiła redukcja skumulowanej częstości krwawień po 4 latach o 92% w stosunku do wartości wyjściowej.

Ilość infuzji rocznie

W badaniu Ozelo 2022 zaobserwowano redukcję średniej częstości infuzji czynnikiem VIII w ciągu roku o 98,6%. Po terapii genowej w ramach badania Pasi 2021 w pierwszej kohorcie nastąpiła redukcja skumulowanej średniej po 5 latach o 96% w stosunku do wartości początkowej, natomiast w drugiej kohorcie redukcja skumulowanej średniej po 4 latach w odniesieniu do wartości bazowej wyniosła 95%.

Poprawa jakości życia pacjenta mierzona kwestionariuszem Haemo-QOL-A

Uczestnicy badania Pasi 2021 w pierwszej kohorcie uzyskali poprawę jakości życia po 5 latach o 14,3%, natomiast dla drugiej kohorty po 4 latach jakości życia pogorszyła się o 0,62 %.

Zmiana aktywności czynnika VIII w stosunku do wartości wyjściowej (mierzonej za pomocą testu substratu chromogenego).

W badaniu Ozelo 2022 średnia zmiany aktywności czynnika VIII mierzona za pomocą testu substratu chromogenego w tygodniach od 49 do 52 wyniosła 41,9 (IU/dl), gdzie jako wartość bazową przyjęto 1 (IU/dl). W badaniu Pasi 2021 dla uczestników kohorty 6 × 10¹³ vg/kg, średnia poziomu aktywności czynnika VIII na koniec roku 5 wynosiła odpowiednio 11,6 j.m./dl. Po 4 latach średnia poziomu aktywności czynnika VIII dla uczestników kohorty 4 × 10¹³ vg/kg) wynosiła 5,6 j.m./dl.

Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej rocznego współczynnika wykorzystania (j.m./kg/rok) koncentratu czynnika VIII

W badaniu Ozelo 2022, po 4. tygodniu nastąpiło zmniejszenie o 98,6% w stosunku do wartości wyjściowej rocznego wykorzystania koncentratu czynnika VIII. Wynik był istotny statystycznie.

23.5 Bezpieczeństwo

W opisanych badaniach po zastosowaniu waloktokogen roksaparwoweku większość pacjentów zgłosiła działania niepożądane, u wszystkich uczestników wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. Większość zdarzeń miała stopień 1 lub 2. Najczęstszym zdarzeniem niepożądany w badaniu był wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej, ból głowy, nudności. W dłuższym czasie obserwacji nie wystąpiły żadne nieoczekiwane zdarzenia dotyczące bezpieczeństwa. Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 22 uczestników, w tym 5 zdarzeń było uznane za związane z leczeniem. Wszystkie poważne zdarzenia niepożądane miały charakter przemijający. Żaden uczestnik nie zgłosił choroby zakrzepowo-zatorowej.

23.6 Ocena ekonomiczna

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. Przeprowadzone przez analityków Agencji wyliczenia wskazują, że koszt płatnika wyniesie ponad 8 681 381 zł za jednorazowe podanie leku Roctavian (27 fiolek), koszty terapii dla jednego pacjenta ponoszone są jedynie w pierwszym roku leczenia. W 2-letnim horyzoncie czasowym inkrementalne wydatki płatnika publicznego na finansowanie terapii genowej Roctavian (brak kosztów terapii profilaktycznej koncentratami czynnika VIII – Advate lub Octanate 250 IU) wynoszą od 7 045 609 zł do 7 548 923 zł. Zakłada się, że terapia ma zredukować koszty płatnika w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Dostępne dane wskazują na wysoką niepewność dla wyników skuteczności leku w dłuższym horyzoncie czasowym.

Do wyliczenia kosztów terapii przyjęto następujące założenia: jednostką rozliczeniową jest 1 ml substancji czynnej, koszt terapii został oszacowany dla pacjenta o masie ciała wynoszącej 70 kg, uwzględniono koszt jednorazowego podania leku, nie uwzględniono innych kosztów dodatkowych.

W wyniku przeprowadzonego przeszukania analiz HTA odnaleziono 3 publikacje wskazujące na efektywność kosztową terapii waloktokogene roksaparwoweku względem postępowania profilaktycznego (podanie koncentratów czynnika VIII). Autorzy analiz podkreślają niepewność wnioskowania w związku z brakiem dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo terapii w dłuższym horyzoncie czasowym.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 5 dokumentów dotyczących refundacji. Publikacja HAS 2022 informuje, że prognozowane wydatki na produkt leczniczy Roctavian przekraczają 20 milionów euro na rok, w konsekwencji ww. lek będzie przedmiotem oceny farmakoekonomicznej. Holenderska organizacja Zorginstituut Nederland, ze względu na potencjalne wysokie koszty leczenia umieściła Roctavian na liście leków do oceny i w pierwszej połowie 2023 r. podejmie decyzję czy lek powinien być refundowany. Według IQWiG 2023 szacowane roczne koszty leczenia na pacjenta waloktokogenu roksaparwowekek wynoszą 2 250 671,16 EUR (co odpowiada 10 780 714 PLN), na podaną cenę składają się koszty leku oraz koszty dodatkowe. Pozostałe dokumenty są w trakcie przygotowywania.

24 Skytrofa (lonapegsomatropina) we wskazaniu: Zaburzenia wzrostu u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat do 18 lat z powodu niewystarczającego wydzielania endogennego hormonu wzrostu (niedobór hormonu wzrostu; GHD)

24.1 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest produkt leczniczy Skytrofa (lonapegsomatropina) zarejestrowany 11.01.2022r. we wskazaniu: zaburzenia wzrostu u dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat do 18 lat z powodu niewystarczającego wydzielania endogennego hormonu wzrostu (niedobór hormonu wzrostu, ang. growth hormone deficiency, GHD) Kod ICD-10: E23 – Niedoczynność i inne zaburzenia przysadki.

Lek został zakwalifikowany do grupy: ATC: H01AC09 - Hormony przysadki oraz podwzgórza i ich analogi, somatropina i agoniści somatropiny. Decyzją wykonawczą KE z dnia 17.10.2019 r. (EU/3/19/2213). Skytrofa (3mg; 3,6mg; 4,3mg; 5,2mg; 6,3mg; 7,6mg; 9,1mg; 11mg; 13,3mg) to proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wkładzie raz na tydzień.

Przeciwwskazania do stosowania to: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: kwas bursztynowy; trehaloza dwuwodna; trometamol.

Diagnostyka GHD obejmuje kompleksowe badania kliniczne, auksologiczne, radiologiczne oraz biochemiczne. Najważniejszymi markerami GHD jest poziom hormonu wzrostu (GH), stężenie w surowicy insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1), stężenie białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu (IGFBP-3).

24.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

GHD to stan, w którym wydzielanie hormonu wzrostu przez przysadkę mózgową jest niewystarczające. Niedobór hormonu może wynikać z zaburzonej czynności struktur mózgu – przysadki lub podwzgórza. Przyczyny GHD dzieli się na trzy kategorie: wrodzone, nabyte oraz najczęściej rozpoznawana kategoria idiopatyczna.

Główne objawy choroby to w dzieciństwie zmniejszenie dynamiki wzrastania lub jego całkowite zahamowanie, zaburzenia składu ciała (zmniejszenie masy mięśniowej, przyrost tkanki tłuszczowej, zmniejszenie gęstości mineralnej kości), hipoglikemia, hiperlipidemia. Choroba może wpływać na długość życia i ma znaczny wpływ na jego jakość.

Występowanie niskorosłości związanej z GHD oszacowano na ok. 1:4000 do 1:10 000 (EPAR Skytrofa). Brak jest wiarygodnych danych dotyczących występowania choroby w Polsce ze względu.

Zgodnie z oszacowaniem Agencji GHD odpowiada w Polsce za 0,7 DALY/100 tys. Oszacowanie obciążenia populacyjnego stanem klinicznym wg metodologii GBD oparto o dane najbliższe ocenianemu problemowi zdrowotnemu „Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne”, wynoszące ogółem dla Polski w 2019 r. odpowiednio 200,6 DALY/100 tys. oraz 38,4 YLL/100 tys. ludności.

Odnaleziono dwie wytyczne kliniczne leczenia niedoboru hormonu wzrostu u pacjentów pediatrycznych (Pediatric Endocrine Society 2016, GH Research Society 2000). W odnalezionych wytycznych zalecana jest terapia GHD z zastosowaniem hormonu wzrostu, jednakże wytyczne nie odnosiły się bezpośrednio do lonapegsomatropiny (najpewniej spowodowane jest to niedawną rejestracją ocenianej technologii).

Aktualnie dostępne opcje terapeutyczne stanowią produkty lecznicze zawierające krótko-działającą, tj. podawaną raz dziennie somatropinę. Somatropina rekomendowanym złotym standardem leczenia niedoborów hormonu wzrostu i prowadzi do wyleczenia choroby. Długodziałające produkty somatropiny (lonapegsomatropina, somatogon, itp.) nie były dotychczas rozpatrywane przez Agencję w ocenianej populacji.

24.3 Ocena populacji docelowej

Populację docelową dla ocenianej technologii medycznej oszacowano na ok. 1 100 nowych przypadków rocznie. Oszacowana zapadalność na podstawie danych NFZ (SWIAD) jest niższa niż oszacowanie EPAR Skytrofa. Przyjęto, że w przypadku pozytywnej decyzji o finansowaniu wszyscy pacjenci będą stosować lonapegsomatropinę raz na tydzień (zamiast dostępnej opcji terapeutycznej, tj. somatropiny,

stosowanej raz na dzień). Szacunkowa populacja kwalifikująca się do leczenia w pierwszym i drugim roku po objęciu refundacją to ok. 5 280 pacjentów.

24.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Do analizy włączono jedno badanie randomizowane heiGHt (Thornton 2021) porównujące lonapegsomatropinę z somatropiną. Wybór komparatora był uzasadniony. Na niepewność wyników badania heiGHt (Thornton 2021) wskazuje umiarkowane ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (zgodnie z oceną w skali RoB 2.0). Kategoria w ramach, której stracono najwięcej pozytywnych ocen to randomizacja (brak wskazania metody/systemu przydzielania interwencji uczestnikom).

24.5 Ocena siły interwencji

Wyniki oceny skuteczności zaprezentowano dla badania heiGHt (Thornton 2021).

Skuteczność interwencji oceniano jedynie w odniesieniu do surogatowych punktów końcowych (tj. badanie nie uwzględniło jakichkolwiek istotnych klinicznie punktów końcowych; Tabela 10); nie istnieje tym samym możliwość wyznaczania QALYG lub LYG.

Zastosowanie lonapegsomatropiny w porównaniu z somatropiną wpłynęło istotnie statystycznie na:

- wyższy wynik rocznego tempa wzrastania wg miernika AHV po 52 tygodniach (12 miesiącach) obserwacji, MD=0,9 [95%CI: 0,2; 1,5];
- wyższy wynik rocznego tempa wzrastania wg miernika AHV po 39 tygodniach obserwacji, MD=1,0 [95%CI: 0,3; 1,7] oraz po 26 tygodniach obserwacji, MD=1,4 [95%CI: 0,5;2,3];
- wyższy wynik wskaźnika odchylenia standardowego wzrostu wg miernika Ht SDS po 52 tygodniach (12 miesiącach) obserwacji, MD=0,14 [95%CI: 0,03; 0,26];
- wyższy wynik wskaźnika odchylenia standardowego insulinopodobnego czynnika wzrostu (somatomedyny) wg miernika IGF-1 SDS po 52 tygodniach (12 miesiącach) obserwacji, MD=0,74 [95%CI: 0,49; 1,0];

W badaniu przyjęto margines dla hipotezy non-inferiority $-2,0$ cm/rok (Thornton 2021). Interpretując wyniki dotyczące oceny równoważności interwencji, przyjmujemy założenie o symetryczności marginesu. Ponieważ wartości MD dla AHV, zarówno pierwszorzędownego punktu końcowego po 52 tygodniu obserwacji, jak i drugorzędowych punktów końcowych po 39 i 26 tygodniu obserwacji, nie przekraczają wartości $+2,0$, wyniki na korzyść lonapegsomatropiny (pomimo iż są istotne statystycznie) nie są istotne klinicznie.

Ocenę bezpieczeństwa stosowania lonapegsomatropiny przeprowadzono na podstawie ChPL Skytrofa, badania RCT heiGHt 2021 (Thornton 2021) oraz jednoramiennego badania enliGHten (Maniatis 2022). Profil bezpieczeństwa stosowania lonapegsomatropiny i somatropiny był podobny. Wszystkie raportowane zdarzenia niepożądane miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. W żadnym z badań nie odnotowano zdarzeń prowadzących do przerwania udziału w badaniu lub związanych ze zgonem.

24.6 Ocena ekonomiczna

W związku brakiem oceny w badaniach klinicznych istotnych klinicznie punktów końcowych (przeżycia) odstąpiono od wykonania modelu ekonomicznego. W związku z porównywalną skutecznością interwencji oraz komparatora, porównywano koszty terapii. Lonapegsomatropina wiąże się z istotnymi dodatkowymi kosztami terapii rzędu ok 251 mln zł rocznie na pacjenta przy porównywanej skuteczności do somatropiny. Wiarygodność oszacowania jest niska z uwagi na brak danych cenowych z krajów europejskich. Zgodnie z danymi bazy EURIPID lonapegsomatropina aktualnie nie jest finansowana ze środków publicznych w Europie.

24.7 Ocena niepewności wnioskowania

Zaufanie do oszacowanego efektu interwencji i innowacyjności technologii jest ograniczone. Najistotniejsze ograniczenia dotyczące wnioskowania to:

- brakiem oceny skuteczności dla istotnych klinicznie punktów końcowych,
- brakiem walidacji wyników dla surogatowych punktów końcowych,

-
- innymi ograniczeniami wynikającymi z metodyki (brakiem zaślepienia, niewielką liczebnością grup badanych, krótkim czasem obserwacji).
 - testowaniem hipotezy non-inferiority przy założonym marginesie: -2,0 cm/rok,
 - brakiem oceniony efektów klinicznych u pacjentów między 13 a 18 rokiem życia (do badania włączono pacjentów między 3 a 12 rokiem życia),
 - znacznie przeważającym udziałem mężczyzn w obu ramionach badania (wg EPAR Skytrofa znaczna przewaga udziału mężczyzn wśród dzieci i młodzieży w stosunku 2:1 może powodować błędy).

Dodatkowe uwagi analityków Agencji:

Ocena wskazuje na niezasadne finansowanie lonapegsomatropiny w ramach TLI (brak potencjału innowacyjnego). Lek powinien być oceniany w ramach standardowej procedury refundacyjnej (na wniosek producenta o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu), podobnie jak wcześniej oceniane produkty somatropiny.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej lek mógłby być włączony do obecnie istniejącego programu lekowego B.19 Leczenie niskorosłych dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki (ICD-10: E 23).

25 Tabrecta (kapmatynib) we wskazaniu: w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) ze zmianami prowadzącymi do pominięcia egzonu 14 w genie czynnika przejścia mezenchymalno-epitelialnego (ang. *mesenchymal-epithelial transition factor gene*, METex14), którzy wymagają terapii układowej po wcześniejszym leczeniu immunoterapią i (lub) chemioterapią opartą na związkach platyny

25.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Tabrecta (tabletki; 150 mg – 60 szt./opakowanie, 150 mg – 120 szt./opakowanie, 200 mg – 60 szt./opakowanie, 200 mg – 120 szt./opakowanie), którego substancją czynną jest kapmatynib, został zarejestrowany w następującym wskazaniu:

- w leczeniu pacjentów dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) ze zmianami prowadzącymi do pominięcia egzonu 14 w genie czynnika przejścia mezenchymalno-epitelialnego (ang. *mesenchymal-epithelial transition factor gene*, METex14), którzy wymagają terapii układowej po wcześniejszym leczeniu immunoterapią i (lub) chemioterapią opartą na związkach platyny.

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.

25.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Rak niedrobnokomórkowy płuca (NDRP) z mutacją METex14 (mutacją prowadzącą do pominięcia egzonu 14 w genie MET) jest rzadkim podtypem tej choroby (stanowi ok. 3% wszystkich NDRP), najczęściej nieoperacyjnym, w zaawansowanym stadium. Dysregulacja genu MET jest uważana za czynnik złego rokowania. Ponadto donosi się, że mutacja MET jest niezależnie związana z odrębnym i bardziej agresywnym fenotypem klinikopatologicznym w porównaniu z innymi mutacjami występującymi w NDRP. Rak płuca ogólnie ujawnia się zwykle między 50. a 70. rokiem życia – choć pierwsze diagnozy pojawiają się już u 30-latków – nowotwór ten częściej dotyka mężczyzn niż kobiet (1,63:1, tj. 62% chorych to mężczyźni, 38% kobiety). W stopniu IV mediana czasu przeżycia wynosi 10–12 miesięcy. Produkt leczniczy Tabrecta został dopuszczony do obrotu 22.06.2022 r. Stosowane dotychczas schematy leczenia to te dla zaawansowanego NDRP bez wskazania na mutacje genowe.

25.3 Ocena populacji docelowej

Oszacowana roczna liczba nowych przypadków NDRP z mutacją METex14 w genie kodującym EGFR, w stadium zaawansowanym oszacowano na 260 (100–410) osób rocznie.

Lek stosowany jest do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła w badaniu rejestracyjnym ok. 5,5 miesiąca (wartość oczekiwana estymowana z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych i przy założeniu rozkładu Weibulla: ok. 11 miesięcy) – nie należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnych latach. Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 120 osobo-lat. Od drugiego roku przewiduje się nastąpienie okresu stabilnego, w którym populacja docelowa wyniesie ok. 240 osobo-lat.

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

Eksperti kliniczni oszacowali, iż populacja docelowa wyniesie będzie 100–150 chorych rocznie. Oszacowana przez ekspertów populacja została przyjęta jako wariant minimalny obliczeń.

25.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Pomimo uzyskania dobrej oceny jakości zgodnie z narzędziem NICE, przydatność badania GEOMETRY MONO-1 do wnioskowania o skuteczności leczenia preparatem Tabrecta jest znacznie

ograniczona z uwagi na brak komparatora. Brak grupy kontrolnej powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obciążone znaczną niepewnością. 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.

25.5 Ocena siły interwencji

Z uwagi na brak grupy kontrolnej w badaniu GEOMETRY MONO-1 nie jest możliwe obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej technologii w postaci QALYG lub LYG.

Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) w kohortach 4+6 w miesiącach 3., 6., 9., 12. oraz 24. było równe odpowiednio 90,9%; 77,3%; 66,5%; 58,7% oraz 37,9%. Mediana OS wynosiła 14,85 miesiąca. Mediana PFS (w momencie odcięcia danych dnia 18.09.2020 r.) wynosiła 6,60 miesiąca (95% CI: 4,70–8,18). Osiągnięty w badaniu ORR to 44%, jednak w ocenie BICR u żadnego z pacjentów nie potwierdzono całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR), w przeciwieństwie do oceny badacza, który stwierdził całkowitą odpowiedź u 1 pacjenta. Wykazano również, że czas trwania odpowiedzi (DoR) równy lub dłuższy niż 6 miesięcy osiągnięto u 61,4% populacji włączonej do analizy skuteczności (ocena BICR). Mediana DoR wyniosła 8,38 miesiąca wg oceny badacza i 9,72 miesiąca wg BICR.

Ocena bezpieczeństwa w EPAR wskazała, iż wśród populacji z mutacją MET 90,6% pacjentów zgłosiło zdarzenie niepożądane najprawdopodobniej związane ze stosowaniem leku. Natomiast u wszystkich pacjentów zgłoszonych do badania A2201 zdarzenia niepożądane związane z lekiem zgłoszono u 86,9%. Łącznie 107 spośród 160 pacjentów z mutacją MET (66,9%) zgłosiło co najmniej jedno AESI, w tym 38 pacjentów stopnia 3 lub 4. 32,5% pacjentów zdecydowało się na zmianę/dostosowanie dawki ze względu na występujące AESI. 8,8% pacjentów wymagało trwałego przerwania leczenia, a 16,3% pacjentów wymagało przerwania leczenia na czas poradzenia sobie z występującymi AESI.

Stosowanie kapmatynibu wpływało na poprawę związaną z objawem kaszlu, opóźnieniem czasu do pogorszenia objawów płucnych i zachowaną QoL. Wyniki analizy jakości życia uzyskane w niekontrolowanym badaniu rejestracyjnym nie są jednak całkowicie wiarygodne. Badanie prowadzone metodą otwartej próby oraz brak komparatora, wpływają na ograniczenia wnioskowania.

Tepmetko i Tabrecta, które zostały zarejestrowane przez EMA w tożsamych wskazaniach. W związku z tym Analitycy Agencji podjęli się przedstawienia porównania sił obu ocenianych interwencji. Analiza jakości życia wskazała, iż zmniejszenie nasilenia objawów odczuwanych przez pacjentów było większe w przypadku stosowania tepotynibu niż kapmatynibu. Mediana OS dla tepotynibu i kapmatynibu wyniosła odpowiednio 19,7 oraz 14,9 miesiąca. Mediana PFS wyniosła 10,8 mies. wśród pacjentów przyjmujących tepotynib. Mediana PFS w efekcie terapii kapmatynibem była niemal dwa razy krótsza (ok. 5,5 mies.). Profil bezpieczeństwa obydwu interwencji był zbliżony w aspekcie występowania TEAEs i TR TEAEs. Występują jednak różnice związane ze zdarzeniami niepożądanymi 3./4. stopnia oraz prowadzącymi do przerwania leczenia/zgonu pacjenta. Odsetek TEAEs ≥ 3 . stopnia podczas terapii lekami Tepmetko i Tabrecta to odpowiednio 60,1% i 73,1%. 24% stosujących tepotynib przedwcześnie zakończyło leczenie. 12,4% populacji chorych na NDRP METex14 w badaniu rejestracyjnym (19,4% przyjmujących kapmatynib) Tepmetko doświadczyło zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. Odsetek zgonów w wyniku zdarzeń niepożądanych z badania rejestracyjnego produktu leczniczego Tabrecta wyniósł 3,8%. Należy podkreślić jednak, że przedstawione porównanie ma jedynie charakter poglądowy i możliwość wnioskowania na jego podstawie jest znacznie ograniczona.

25.6 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 Tabrecta.

Najbardziej optymistyczny wariant, że ich przeżycie dzięki terapii kapmatynibem (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. 0,90 (10,8 miesiąca).

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnym 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 dożywotnym i [REDACTED]

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

Tabrecta i Tepmetko stosowane w tym samym wskazaniu stanowią technologie komparatywne. Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnym dla Tepmetko wyniósł ok. [REDACTED]. Natomiast ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie ok. [REDACTED]

Przeprowadzane analizy farmakoekonomiczne przez inne agencje również wskazują na brak efektywności kosztowej ocenianej technologii.

Obecnie inne agencje HTA nie przeprowadziły analiz farmakoekonomicznych dotyczących efektywności kosztowej ocenianej technologii.

Przegląd rekomendacji refundacyjnych z innych krajów wskazuje, że we Francji kapmatynib uzyskał negatywną ocenę. Kapmatynib uznano za lek niespełniający kryteriów określonych w art. L.5121-12 kodeksu opieki zdrowotnej. Komisja uznała, że dostępne jest już odpowiednie leczenie we wnioskowanym wskazaniu oraz lek nie może być uznany za innowacyjny ze względu na niski poziom dowodów naukowych pochodzących ze wstępnych wyników badania II fazy i brak danych porównawczych pozwalających na ilościową ocenę jego korzyści terapeutycznych. Pozostałe rekomendacje, z wyjątkiem rekomendacji Walii, są w trakcie oceny. W Wielkiej Brytanii zawieszono ocenę dotyczącą leku Tabrecta ze względu na niedostarczenie przez wnioskodawcę dowodów niezbędnych do jej przeprowadzenia.

25.7 Ocena niepewności wnioskowania

Niepewność metodyki materiału dowodowego:

- Badanie II fazy.
- Brak komparatora.
- Niezaślepiena próba.
- Krótki okres obserwacji pacjentów objętych badaniem (badanie niezakończone).
- 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.

Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*):

- Badanie było prowadzone w Polsce.

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

26 Tavneos – (awakopan) we wskazaniu: w schemacie opartym na skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem, jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA *granulomatosis with polyangiitis*) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA *microscopic polyangiitis*)

26.1 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA) jest rzadką chorobą o nieznanym etiologii charakteryzującą się martwiczym zapaleniem ziarniniakowym, które zwykle zajmuje górne i dolne drogi oddechowe oraz martwiczym zapaleniem naczyń zajmującym zwykle małe i średnie naczynia (tj. włosniczki, żyłki, tętniczki, tętnice i żyły; wyjątkowo rzadko obserwowano zapalenie aorty). Może jednak występować w wielu innych lokalizacjach narządowych dając często nietypowy obraz kliniczny.

Mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) to martwicze zapalenie naczyń ograniczone głównie do małych naczyń (tj. włosniczki, żyłki, tętniczki). Bardzo często przebiega z martwiczym kłębuszkowym zapaleniem nerek, rzadziej z zapaleniem włosniczek płucnych. Nie stwierdza się procesu zapalnego poza naczyniami krwionośnymi, w tym zapalenia ziarniniakowego.

U pacjentów zarówno z GPA, jak i MPA zazwyczaj występują niespecyficzne objawy, w tym gorączka, złe samopoczucie, jadłowstręt, utrata masy ciała, bóle mięśni i stawów. Objawy prodromalne mogą trwać od tygodni do miesięcy bez objawów zajęcia określonego narządu. W rezultacie GPA i MPA mogą być początkowo błędnie diagnozowane jako infekcje, nowotwory lub choroby zapalne stawów. Gdy zmiany obejmują ucho, nos i gardło, objawy mogą obejmować zapalenie błony śluzowej nosa i zatok, kaszel, duszność i krwioplucie. Inne typowe objawy to: nieprawidłowości w oddawaniu moczu (krwimocz, białkomocz, aktywny osad moczu) z zaburzeniami czynności nerek lub bez, zmiany plamicze na skórze lub objawy dysfunkcji neurologicznej (zwłaszcza opadanie stopy lub nadgarstka). Około jedna czwarta pacjentów ma cechy kliniczne, takie jak poliartropatia wędrująca lub inne objawy, które nie obejmują objawów zagrażających narządom. Jednak nawet u 80 procent pacjentów z początkowo zdiagnozowanym łagodnym GPA ostatecznie rozwija się zapalenie kłębuszków nerkowych. Brak zajęcia nerek nie oznacza łagodnej choroby, ponieważ zajęcie innych narządów, takich jak płuca, serce, przewód pokarmowy i ośrodkowy układ nerwowy, może być poważne i zagrażać życiu.

Według bazy Orphanet częstość występowania ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA i MPA): 1-9 / 100 000, natomiast ciężki przebieg ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA i MPA) dotyczy 80% przypadków choroby.

Całkowita wartość wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years*;) wynosiła 109,2/100 000 (186,3/100 000 dla kobiet, 27,0/100 000 dla mężczyzn). Natomiast wartość współczynnika YLL (utraconych lat życia z powodu przedwczesnego zgonu; ang. *Years of Life Lost*) wynosiła 7 958,0/100 000 (5 360,0/100 000 dla kobiet, 2 598,0/100 000 dla mężczyzn).

W ostrej fazie choroby stosuje się leczenie indukujące remisję, a po jej osiągnięciu – leczenie podtrzymujące. Sposób leczenia zależy od obrazu klinicznego i nasilenia choroby. W celu indukcji remisji w przypadku ciężkiej postaci choroby leczeniem z wyboru jest rytuksymab z glikokortykosteroidami. W przypadku niedostępności rytuksymabu stosuje się cyklofosfamid. Cyklofosfamid lub rytuksymab w połączeniu z glikokortykosteroidami uważane są za standardowe leczenie indukcyjne w przypadku narządowego lub zagrażającego życiu AAV. W przypadku nieciężkiej postaci choroby stosuje się metotreksat łącznie z glikokortykosteroidami; w skojarzeniu z glikokortykosteroidami można zastosować rytuksymab albo cyklofosfamid (jak w postaci ciężkiej), azatioprynę lub mykofenolan mofetylu, ew. sam glikokortykosteroid. W ramach terapii podtrzymującej po uzyskaniu remisji klinicznej przez ≥ 2 lata (optymalny czas nieznan) stosuje się glikokortykosteroidy w skojarzeniu z jednym z następujących leków: rytuksymab, metotreksat, metotreksat, azatiopryna, mykofenolan mofetylu lub leflunomid.

Tavneos (awakopan) uzyskał rejestrację EMA 11 stycznia 2022 roku. Rozpatrywana technologia medyczna nie była dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej

opublikowane po dacie rejestracji leku rekomendują awakopan w skojarzeniu z cyklofosfamidem lub rytuksymabem jako opcję terapeutyczną w leczeniu GPA lub MPA u dorosłych. Dowody z analizowanego w wytycznych badania wskazują, że awakopan stosowany równolegle ze standardową terapią GPA lub MPA podtrzymuje remisję choroby u większego odsetka pacjentów i zmniejsza toksyczność wywołaną stosowaniem glikokortykosteroidów.

Obecnie w ramach listy refundacyjnej technologią lekową finansowaną w ocenianym wskazaniu jest rytuksymab (w ramach programu lekowego).

Leczenie podtrzymujące obejmuje również leki immunosupresyjne, takie jak azatiopryna, mykofenolan mofetylu lub metotreksat. Podczas leczenia podtrzymującego często stosuje się również leczenie glikokortykoidami. Leczenie uzupełniające obejmuje plazmaferezę u pacjentów z ciężką postępującą niewydolnością nerek.

Liczebność populacji docelowej oszacowano z wykorzystaniem następujących danych:

- liczebność populacji Polski: 37 907 704, populacja osób dorosłych: 30 915 063 (dane na rok 2021 r., Rocznik Demograficzny 2022)
- częstość występowania ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA i MPA): 1-9 / 100 000
- ciężki przebieg ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA i MPA) stanowi 80%
- obecna liczba chorych w Polsce: 4 000 – 8 000 (na podstawie danych Konsultanta Krajowego)
- liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce: 460 – 1 400 (na podstawie danych Konsultanta Krajowego)
- odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana: 10-20% (na podstawie danych Konsultanta Krajowego)

Na podstawie oficjalnych danych demograficznych (rocznik Głównego Urzędu Statystycznego, GUS), odnalezionych danych epidemiologicznych w zakresie rozpowszechnienia ciężkiej, czynnej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA) populację pacjentów w Polsce oszacowano na 247- 2 225 pacjentów.

Na podstawie opinii Konsultanta populację pacjentów w Polsce oszacowano na 400 – 1600 pacjentów.

26.2 Jakość dowodów naukowych

Zidentyfikowano 1 RCT będące podstawą rejestracji produktu leczniczego Tavneos (awakopan). Badanie ADVOCATE było badaniem fazy 3, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnej ślepej próby, kontrolowanym placebo i prednizonem (glikokortykosteroid).

Jakość badania ADVOCATE oceniono według narzędzia The Cochrane Collaboration RoB 2.0.

Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 4 z 5 domen oraz pewne zastrzeżenia w 1 z 5 domen tj. ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji. Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego została określona jako „pewne zastrzeżenia”.

Pierwszorzędowe punkty końcowe testowano sekwencyjnie pod kątem równoważności (*non-inferiority*) i przewagi (*superiority*).

Okres obserwacji w badaniu był niewystarczający względem oceny trwałości efektów zdrowotnych, w szczególności utrzymania remisji.

Dla remisji ocenianej w 26 tygodniu leczenia wykazano jedynie efekt *non-inferiority* bez wykazania efektu *superiority* ocenianej interwencji.

26.3 Siła interwencji – skuteczność

Badanie rejestracyjne Jayne 2021 (ADVOCATE) obejmowało 331 dorosłych pacjentów z rozpoznaniem klinicznym GPA lub MPA. Wszyscy pacjenci otrzymywali cyklofosfamid lub rytuksymab. Przeprowadzono analizę w podgrupach w zależności od leczenia dodatkowego.

Klinicznie istotnymi punktami końcowymi w badaniu były:

- remisja choroby - zdefiniowana jako osiągnięcie wyniku w skali Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) równego 0, i niestosujących glikokortykosteroidów w leczeniu zapalenia naczyń związanego z ANCA w ciągu 4 tygodni przed 26. tygodniem,
- trwała remisja, zdefiniowana jako remisja w 26. tygodniu bez nawrotu do 52. tygodnia, oraz
- wynik w skali BVAS równy 0, i niestosujących glikokortykosteroidów w leczeniu zapalenia naczyń związanego z ANCA w ciągu 4 tygodni przed 52. tygodniem,
- ocena jakości życia (SF-36 , EQ-5D-5L)
- nawrót choroby oceniany w analizie czasu do wystąpienia zdarzenia oraz toksyczność wywołana przez glikokortykosteroidy (GTI-CWS, GTI-AIS).

Nie uzyskano znamienych statystycznie różnic w analizie superiority dla remisji w 26 tygodniu obserwacji.

Trwałą remisję w 52. tygodniu zaobserwowano u 65,7% otrzymujących awakopan i u 54,9% otrzymujących prednizon (RR = 1,197 (95% CI: 1,002; 1,43); obliczenia własne Agencji – brak różnic istotnych statystycznie: p = 0,007 w analizie superiority autorów publikacji).

W odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych toksyczność wywołana przez glikokortykosteroidy dla GTI-CWS w 26. tygodniu wyniosła 39,7 w grupie awakopan i 56,6 w grupie prednizonu różnica między grupami wyniosła -16,8 punktu (95% CI: -25,6; -8,0), a dla GTI-AIS w 26. tygodniu wyniosła 11,2 w grupie awakopan i 23,4 w grupie prednizonu; różnica między grupami wyniosła -12,1 punktu (95% CI: -21,1; -3,2).

W ramieniu awakopan 16 ze 158 pacjentów (10,1%) i 33 ze 157 pacjentów (21,0%) w ramieniu prednizonu miało nawrót choroby. Współczynnik ryzyka nawrotu po remisji (awakopan vs. prednizon) wyniósł 0,46 (95% CI: 0,25; 0,84).

Wyniki w skali SF-36 w komponencie fizycznej oraz psychicznej w 52 tyg. wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Wyniki w skali (EQ-5D-5L) - BVAS 52 tyg. wskazują na znamienne statystycznie różnice na korzyść awakopan (różnica 5,9 (95% CI: 2,3; 9,6)).

26.4 Bezpieczeństwo

Najczęstszym poważnym zdarzeniem niepożądanym było nasilenie zapalenia naczyń (10,2% w grupie awakopan i 14,0% w grupie prednizonu). Ciężkie działania niepożądane (z wyjątkiem nasilenia zapalenia naczyń) wystąpiły u 37,3% pacjentów otrzymujących awakopan i u 39,0% pacjentów otrzymujących prednizon.

Odnotowano dwa zgony w grupie awakopan (z powodu pogorszenia zapalenia naczyń i zapalenia płuc) i cztery zgony w grupie prednizonu (uogólnione zakażenie grzybicze, zakaźny wysięk opłucnowy, ostry zawał mięśnia sercowego i zgon z nieznaną przyczyną). Zakażenia śmiertelne i zakażenia zagrażające życiu zgłoszono u jednego pacjenta w grupie awakopan i u dwóch pacjentów w grupie prednizonu. Poważne zakażenia wystąpiły u 13,3% pacjentów w grupie awakopan i u 15,2% pacjentów w grupie prednizonu (mediana czasu do zakażenia, 126 dni vs. 97 dni), a ciężkie zakażenia związane z infekcją wystąpiły odpowiednio u 3,6% i 6,7%.

Dziewięciu pacjentów w grupie awakopanowej i sześciu w grupie prednizonowej miało poważne zdarzenie niepożądane w postaci nieprawidłowości w wynikach badań czynności wątroby. Wszystkie zdarzenia ustąpiły po wycofaniu leku badanego i innych potencjalnie toksycznych leków, w tym trimetoprimu-sulfametoksazolu. U jednego pacjenta z grupy awakopan, u którego w wywiadzie występowała nadwrażliwość na lek, wystąpiło poważne zdarzenie niepożądane w postaci obrzęku naczynioruchowego, które ustąpiło po przerwaniu leczenia awakopanem.

26.5 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 próbę oszacowania kosztów terapii przyjmując następujące założenia:

- lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL. Zalecana dawka to 30 mg produktu leczniczego Tavneos (3 kapsułki twarde po 10 mg) przyjmowane doustnie dwa

razy na dobę. Produkt leczniczy Tavneos należy podawać w skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem następującym schematem leczenia: rytuksymab w 4 cotygodniowych dawkach dożylnych lub cyklofosfamid dożylnie lub doustnie przez 13 lub 14 tygodni, a następnie azatiopryna lub mykofenolan mofetylu doustnie oraz glikokortykosteroidy, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

- do wyliczeń kosztu terapii uwzględniono czas obserwacji z badania klinicznego, który wyniósł 52 tygodnie (364 dni).
- produkt leczniczy jest podawany w skojarzeniu. Do wyliczeń kosztu terapii uwzględniono koszt leku i koszty leków stosowanych w skojarzeniu z analizowanym lekiem (rytuksymab, cyklofosfamid, azatiopryna, mykofenolan mofetylu).
- na czas pobierania danych z bazy EURIPID tj. 20.01.2023, dane o cenie leku były dostępne dla 2 krajów (Holandia, Wielka Brytania).
- do przeliczenia ceny z waluty lokalnej, czyli euro na złote polskie użyto średniego kursu NBP z 09.01.2023 r. wynoszącego 4,697 PLN za 1 EUR (Tabela nr 005/A/NBP/2023 z dnia 2023-01-09). Uzyskaną cenę, rozumianą jako cenę hurtową brutto jednego opakowania leku zastosowano w obliczeniach kosztu terapii.

Koszt rocznej terapii lekiem Tavneos oszacowany przez Agencję wynosi [redacted] na pacjenta. Dla porównania niemiecki IQWiG ocenił roczne koszty leczenia przedstawione przez podmiot odpowiedzialny za wiarygodne, które wynoszą 98 913 EUR (co odpowiada 469 841 PLN). Natomiast holenderski Zorginstituut oszacował ww. koszty na 60 549 EUR (co odpowiada 287 608 PLN).

Agencja oszacowała również koszt rocznego leczenia produktem leczniczym Tavneos w skojarzeniu z innymi lekami w rocznym horyzoncie czasowym, który waha się od [redacted] zł do [redacted] zł na pacjenta. Dla porównania, niemiecki G-BA dokonał własnego oszacowania kosztów terapii awakopanem w skojarzeniu z rytuksymabem na 109 770 EUR (co odpowiada 521 411 PLN) oraz z cyklofosfamidem na 99 207 EUR (co odpowiada 471 238 PLN).

Rekomendacje refundacyjne

Zarówno HAS jak i G-BA (na podstawie raportu IQWiG) jak i NICE wydały pozytywną opinię w sprawie finansowania Tavneos w skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem w leczeniu dorosłych pacjentów z GPA lub MPA. HAS zawężyła populację wyłącznie do pacjentów z udokumentowanym przeciwwskazaniem do stosowania dużych dawek glikokortykosteroidów. NICE wskazuje na opłacalność terapii. Holenderski Zorginstituut wydał negatywne stanowisko w sprawie finansowania leczenia.

26.6 Opinia Eksperta

Na potrzeby opracowania niniejszej analizy zwrócono się do konsultantów krajowych w dziedzinach: reumatologia, nefrologia oraz angiologia. Uzyskano odpowiedź od konsultanta krajowego w dziedzinie reumatologii. Szczegółowe informacje przekazane przez eksperta przedstawiono w treści raportu.

27 Tecvayli (teklistamab) we wskazaniu: do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii

27.1 Przedmiot analizy

- Produkt leczniczy Tecvayli, którego substancją czynną jest teklistamab, zgodnie z ChPL, wskazany jest w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anti-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii.
- Zalecane dawki produktu Tecvayli to 1,5 mg/kg mc., wstrzykiwane podskórnie raz w tygodniu, poprzedzone kolejnymi dawkami startowymi 0,06 mg/kg i 0,3 mg/kg mc.
- Pacjenci powinni być leczeni produktem Tecvayli do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.
- Przeciwwskazaniem do stosowania leku Tecvayli jest nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Ponadto, teklistamabu nie należy stosować w okresie ciąży. Co więcej, ograniczeniem do stosowania jest również wystąpienie zespołu uwalniania cytokin lub zespołu neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego oraz czynne zakażenie.
- Diagnostyka przy kwalifikacji obejmuje rozpoznanie nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego oraz weryfikację wcześniejszych linii leczenia.

27.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

- Szpiczak mnogi to choroba nowotworowa, która charakteryzuje się niekontrolowaną, wieloogniskową proliferacją i gromadzeniem się monoklonalnych plazmacytów w szpiku, wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę lub same monoklonalne łańcuchy lekkie immunoglobulin (tzw. białko M) i powodujących uszkodzenia narządowe.
- U większości chorych choroba postępuje lub nawraca po kolejnych liniach leczenia, a mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby wynosi 5-7 lat.
- Szacowana utrata lat życia w pełnym zdrowiu (YLL) w związku ze szpiczakiem mnogim wynosi ogółem 86,5 (64,8 – 103,3) na 100 tys., a lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALY) ogółem: 88,3 (66,2 – 105,1) na 100 tys.
- Według wytycznych polskich (PGSz 2022) oraz amerykańskich (NCCN 2022) teklistamab wymieniany jest jako opcja w terapii pacjentów po odpowiednio: więcej niż trzech liniach leczenia (PGSz 2022) oraz 4 liniach leczenia, w tym przeciwciałem anti-CD38, inhibitorem proteasomu oraz lekiem immunomodulującym (NCCN 2022). W obu przypadkach wskazane są także inne możliwe schematy leczenia. Wytyczne PTOK, EHA-ESMO oraz IMWG nie uwzględniają ocenianej technologii, zostały one jednak opracowane przed rejestracją produktu leczniczego Tecvayli przez EMA.
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia nie uwzględnia teklistamabu w wykazie leków refundowanych w Polsce. W ramach programu lekowego B.54 „LECZENIE CHORYCH NA SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO (ICD-10: C90.0)” dla pacjentów chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego, proponowanych jest 8 schematów leczenia.
- Produkt leczniczy Tecvayli oraz substancja czynna teklistamab nie były dotychczas przedmiotem oceny Agencji.
- Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 19,15. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 17,79, w

przypadku przyjętego komparatora 17,91. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wynosiłyby 0,12, co stanowi 1% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej.

27.3 Ocena populacji docelowej

- Średnia liczebność populacji, oszacowana na podstawie danych KRN oraz danych literaturowych, wynosi ok. 100 osób rocznie (dolna granica ok. 90, górna granica ok. 110). W wyliczeniach założono, że wszyscy pacjenci będą mogli zastosować ocenianą technologię (tj. 100% udział w rynku), dlatego też ww. wyliczenia można traktować jako górną granicę oszacowania populacji docelowej.
- Na podstawie danych z badania rejestracyjnego wyliczono wartość oczekiwaną PFS wynoszącą 16,3 miesiąca.
- Z uwagi na przyjęty okres leczenia tj. 16,3 miesiąca (około 1 rok i 4 miesiące), obserwuje się zjawisko kumulacji pacjentów. Liczba osób leczonych rocznie (osobolata) w pierwszym roku wyniesie ok. 50 (zakres ok. 40 – 60), w kolejnych latach ok. 130 (zakres ok. 110 – 140).

Dane dotyczące liczby osób zaokrąglono do dziesiątek.

27.4 Ocena jakości dowodów naukowych

- Zidentyfikowano główne badanie rejestracyjne dla produktu Tecvayli 64007957MMY1001 (MajesTEC-1) fazy I i fazy II, które było badaniem otwartym jednoramiennym.
- Ocena skuteczności w badaniu głównym dokonana została na podstawie pierwszorzędnego punktu końcowego tj.: ogólny odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (ORR) oraz drugorzędowych punktów końcowych, w tym m.in. przeżycia wolnego od progresji (PFS), przeżycia całkowitego (OS) oraz jakości życia na podstawie wyników zgłaszanych przez pacjentów.
- Poziom dowodów naukowych został określony jako należący do kategorii F, tj. badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków).
- Wyniki dotyczące długoterminowego profilu bezpieczeństwa obarczone są niepewnością.

27.5 Ocena siły interwencji

- Pierwszorzędnym punktem końcowym oceniającym skuteczność był ogólny odsetek odpowiedzi (ORR), który wyniósł 63,0% wśród wszystkich leczonych pacjentów. Wśród drugorzędowych punktów końcowych oceniano m.in. przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS). Mediana PFS wyniosła 11,3 miesiąca, natomiast mediana OS – 18,3 miesiąca.
- Wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu rejestracyjnym zgłosili zdarzenia niepożądane. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem teklistamabu były zdarzenia hematologiczne, w tym neutropenia, niedokrwistość oraz małopłytkowość, a także zakażenia oraz hipogammaglobulinemia.
- Zespół uwalniania cytokin wystąpił u 72,1% pacjentów.
- Zgon wystąpił u 41,2% pacjentów, główną jego przyczyną była progresja choroby.

Komentarz analityków:

Ze względu na tożsamy wskazanemu trzech ocenianych leków tj. Tecvayli, Carvykti oraz Pepaxti zestawiono ich siłę interwencji. Najdłuższą medianą PFS charakteryzował się lek Carvykti. Ponadto, mediana OS w przypadku tego leku nie została osiągnięta. Co więcej, technologia ta wykazuje się najlepszym profilem bezpieczeństwa.

27.6 Ocena ekonomiczna

- Przeprowadzone analizy wskazują, że roczny koszt terapii lekiem Tecvayli dla jednego pacjenta wyniósłby prawie 1,5 mln PLN, a koszt leczenia w oszacowanej wartości oczekiwanej PFS wyniósłby ponad 2 mln PLN.

- Oszacowany przez Agencję oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnym wyniósł ok. 1,5 mln PLN/LYG, przekraczając próg opłacalności kosztowej prawie 9 razy (11,97% ceny efektywne kosztowo).
- 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 technologii.
- ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego w horyzoncie dożywotnym mieścił się w zakresie ok. 1,2 – 1,8 mln PLN/LYG i przekraczał aktualny próg efektywności kosztowej o ok. 7 – 10 razy.
- ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie ok. 1,2 mln – 1,9 mln PLN/LYG w horyzoncie dożywotnym (próg przekroczony ok. 7 – 11 razy).

Komentarz analityków:

Ze względu na tożsame wskazanie trzech ocenianych technologii tj. Tecvayli, Carvykti oraz Pepaxti zestawiono dane otrzymane w ramach analiz ekonomicznych wszystkich trzech leków. Oszacowany średni koszt terapii w horyzoncie dożywotnym dla leku Carvykti oraz Tecvali wynosi ok. 2 mln PLN, natomiast dla leku Pepaxti [redacted]

- W wyniku wyszukiwania analiz farmakoeconomicznych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Tecvayli
- W wyniku wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej technologii odnaleziono 4 informacje o aktualnie procedowanych postępowaniach refundacyjnych (Wielka Brytania, Irlandia, Niderlandy oraz Szwecja). Francuski HAS w warunkowo pozytywnej rekomendacji określił warunki objęcia refundacją ocenianą technologię lekową, jak również zdefiniował czas przyznania pozwolenia na refundację. Jednocześnie stwierdził, że oceniany lek jest innowacyjny i zaspokaja niezaspokojoną potrzebę zdrowotną. W przypadku walijskiego AWMSG odstąpiono od oceny ze względu na trwającą ocenę NICE.
- Niepewności dotyczące skuteczności ocenianej technologii oraz wysoka cena produktu wpływają na nieefektywność kosztową terapii.

27.7 Ocena niepewności wnioskowania

- Zidentyfikowane ograniczenia dotyczące badania rejestracyjnego obejmują m.in. brak komparatora, brak długoterminowych danych dotyczących całkowitego przeżycia i przeżycia wolnego od progresji, oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie, a dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone. Ponadto, wyniki dotyczące jakości życia nie zostały przedstawione w publikacji związanej z badaniem rejestracyjnym.
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem stanu sprawności oraz wieku.
- Badanie nie było prowadzone w Polsce.
- Populacja kwalifikująca się do leczenia produktem Tecvayli mogła zostać przeszacowana (wyliczenia należy traktować jako górną granicę oszacowania populacji docelowej).
- Wymienione ograniczenia w znacznym stopniu mogą wpływać na niepewności oszacowań skuteczności klinicznej.

28 Tepmetko (tepotynib) we wskazaniu: w leczeniu pacjentów dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego, którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny

28.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Tepmetko (Tepmetko 225 mg, tabletki powlekane w blistrach, 60 szt./op.), którego substancją czynną jest tepotynib, został zarejestrowany w następującym wskazaniu:

- w leczeniu pacjentów dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego, którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny.

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.

28.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego występuje w około 3% wszystkich przypadków NDRP. Rak płuca ogólnie ujawnia się w zaawansowanym stadium rozwoju, zwykle między 50. a 70. rokiem życia – choć pierwsze diagnozy pojawiają się już u 30-latków. Mutacje METex14 najczęściej wykrywane są jednak wśród osób starszych.

Dotychczasowe wzorce leczenia pacjentów z zaawansowanym NDRP oraz mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego były zbliżone do leczenia pacjentów z NDRP bez potwierdzonych mutacji kierujących. W 2022 r. Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) wydała pozwolenie na warunkowe dopuszczenie do obrotu leków Tepmetko (tepotynib) oraz Tarecta (kapmatynib), które stanowią terapię celowaną w leczeniu pacjentów chorujących na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami METex14, którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny.

28.3 Ocena populacji docelowej

Populacja docelowa oszacowana przez ekspertów klinicznych to 100–150 chorych rocznie, co stanowi wariant minimalny.

Roczna liczba nowych przypadków NDRP z mutacjami prowadzącymi do pominięcia eksonu 14 (METex14) genu czynnika przejścia mezenchymalno-nabłonkowego została oszacowana przez Analityków Agencji na 260 (100–410) osób rocznie.

Lek stosowany jest, dopóki obserwowana jest korzyść kliniczna. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła w badaniu rejestracyjnym 10,8 miesiąca, a wartość oczekiwana estymowana z wykorzystaniem danych dotyczących wartości PFS w kilku punktach czasowych i przy założeniu rozkładu Weibulla: ok. 16 miesięcy. W związku z tym należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnym roku. Szacuje się, że w pierwszym roku populacja docelowa wyniesie ok. 130 (50–210) osobo-lat. W trakcie drugiego roku (ok. 16 miesiąca) przewiduje się nastąpienie okresu stabilnego, w którym populacja docelowa wyniesie ok. 350 (140–560) osobo-lat.

Przedstawione obliczenia nie biorą pod uwagę, że lek Tepmetko stosowany będzie w drugiej lub kolejnych liniach leczenia. Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny. Ocena jakości dowodów naukowych

Badanie rejestracyjne VISION 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 Tepmetko 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.

28.4 Ocena siły interwencji

Ocena bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie EPAR wskazała, iż 98,6% populacji z badania VISION stosującej tepotynib zgłosiło wystąpienie zdarzeń niepożądanych powstałych w trakcie leczenia oraz 90,7% doświadczyło zdarzeń niepożądanych powstałych w trakcie leczenia i związanych z przyjmowaniem leku. Ciężkie zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia odnotowano u 47% chorych na NDRP METex14 uczestniczących w badaniu. 24% pacjentów w następstwie zdarzeń niepożądanych przedwcześnie zaprzestało (ang. *discontinuation*) leczenie tepotynibem. Zgon w wyniku zdarzeń niepożądanych powstałych w trakcie leczenia nastąpił w 12,4% przypadków w populacji badania rejestracyjnego.

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

Mediana OS dla populacji SAF (ang. *safety analysis set*) w momencie odcięcia danych (01.02.2021 r.) wyniosła 19,7 miesiąca (95%CI: 15,6–22,1). Dotychczasowe wyniki badania VISION wskazują, że ORR w populacji SAF wynosi 49,1% (95%CI: 43,0–55,2), a mediana czasu trwania odpowiedzi 13,8 miesiąca (95%CI: 9,9–19,4).

Brak grupy kontrolnej i brak randomizacji uniemożliwiają wiarygodną interpretację wyników dotyczących jakości życia oraz skuteczności ocenianej technologii. Ograniczeniem jest również zbyt krótki okres obserwacji, ze względu na wciąż trwające badanie. Wnioskowanie o obecności bądź braku efektu leczenia oraz przybliżone jego oszacowanie na podstawie porównania wyników badania VISION z danymi historycznymi lub z naturalnym przebiegiem choroby byłoby obarczone znaczną niepewnością.

Niekontrolowany projekt badania rejestracyjnego oraz krótki czas ekspozycji badanych na leczenie (mediana ekspozycji na tepotynib w kohortach A+C=6,3 miesiąca) nie pozwalają na wyraźne różnicowanie między naturalnymi objawami choroby nowotworowej a zdarzeniami niepożądanymi związanymi z ocenianą technologią, dodatkowo ograniczając precyzyjną ocenę profilu bezpieczeństwa tepotynibu.

Tepmetko i Tabrecta zostały zarejestrowane przez EMA w tożsamych wskazaniach. W związku z tym Analitycy Agencji podjęli się przedstawienia porównania sił obu ocenianych interwencji. Analiza jakości życia wskazała, iż zmniejszenie nasilenia objawów odczuwanych przez pacjentów było większe w przypadku stosowania tepotynibu niż kapmatynibu. Mediana OS dla tepotynibu i kapmatynibu wyniosła odpowiednio 19,7 oraz 14,9 miesiąca. Mediana PFS wyniosła 10,8 mies. wśród pacjentów przyjmujących tepotynib. Mediana PFS w efekcie terapii kapmatynibem była niemal dwa razy krótsza (ok. 5,5 mies.). Profil bezpieczeństwa obydwu interwencji był zbliżony w aspekcie występowania TEAEs i TR TEAEs. Występują jednak różnice związane ze zdarzeniami niepożądanymi 3./4. stopnia oraz prowadzącymi do przerwania leczenia/zgonu pacjenta. Odsetek TEAEs ≥ 3 . stopnia podczas terapii lekami Tepmetko i Tabrecta to odpowiednio 60,1% i 73,1%. 24% stosujących tepotynib (19,4% przyjmujących kapmatynib) przedwcześnie zakończyło leczenie. 12,4% populacji chorych na NDRP METex14 w badaniu rejestracyjnym Tepmetko doświadczyło zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. Odsetek zgonów w wyniku zdarzeń niepożądanych z badania rejestracyjnego produktu leczniczego Tabrecta wyniósł 3,8%. Należy podkreślić jednak, że przedstawione porównanie ma jedynie charakter poglądowy i możliwość wnioskowania na jego podstawie jest znacznie ograniczona.

28.5 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 Tepmetko.

Nie dysponując dowodami na to, że oceniany lek wpływa na przeżycie pacjentów oraz zakładając najbardziej optymistyczny wariant, że ich przeżycie dzięki terapii tepotynibem (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. 1,30 (ok. 16 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 tepotynibu 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 dożywotnym 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].

Tabrecta i Tepmetko stosowane w tym samym wskazaniu stanowią technologie komparatywne. Oszacowany przez AOTMiT ICER w horyzoncie dożywotnym dla Tabrecty wyniósł ok. [redacted]. ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie ok. [redacted].

Przeprowadzone przez inne agencje analizy farmakoekonomiczne również wskazują na brak efektywności kosztowej ocenianej technologii.

Oszacowane wartości ICER [redacted]

28.6 Ocena niepewności wnioskowania

Niepewność metodyki materiału dowodowego:

- Badanie II fazy.
- Brak komparatora.
- Niezaślepiena próba.
- Krótki okres obserwacji pacjentów objętych badaniem (badanie niezakończone).
- 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.

Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*):

- Badanie było prowadzone w Polsce.

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

29 Upstaza (eladokagen eksuparwówek) we wskazaniu: u pacjentów w wieku 18 miesięcy i starszych z klinicznie, molekularnie i genetycznie potwierdzonym rozpoznaniem niedoboru dekarboksylazy L-aminokwasów aromatycznych (AADC) z ciężkim fenotypem

29.1 PODSUMOWANIE

Niedobór dekarboksylazy L-aminokwasów aromatycznych (AADC, ang. *aromatic L-amino acid decarboxylase*) to występująca rzadko choroba metaboliczna, uwarunkowana genetycznie. W wyniku mutacji genu DDC (7p12.2-p12.1) chory nie produkuje neuroprzekaźników – dopaminy i serotoniny. Niedobór AADC powoduje poważne dysfunkcje motoryczne i autonomiczne, opóźnienie rozwoju i przedwczesną śmierć. Niedobór AADC może objawiać się szerokim spektrum objawów, z których najczęstsze to: hipotonia, opóźnienie rozwoju, zaburzenia ruchowe, zwłaszcza kryzy oczno-zakrętowe. Ciężki fenotyp niedoboru AADC wiąże się z całkowitym zatrzymaniem rozwoju motorycznego, brakiem umiejętności osiągania kamieni milowych rozwoju motorycznego takich jak odpowiednia kontrola głowy, zdolność siedzenia, stania lub chodzenia. Chorzy zazwyczaj na stałe przebywają w pozycji leżącej. Występują u nich trudności z oddychaniem, w wyniku czego często wymagają wsparcia oddechowego.

U wszystkich zdiagnozowanych pacjentów objawy choroby wystąpiły w ciągu pierwszego roku życia (początek objawów w 2,7 miesiąca). Mediana wieku rozpoznania wynosi natomiast ok. 3,5 roku, co wskazuje na trudności w postawieniu diagnozy.

Niedobór AADC objawami przypomina dyskinetyczne mózgowo-porażenie dziecięce i należy to rozpoznanie brać pod uwagę, gdy obraz kliniczny i wyniki neuroobrazowania mózgu nie wskazują na określoną etiologię. AADC należy podejrzewać u każdego dziecka z dyskinetycznym porażeniem czterokończynowym, kryzysem okulogirycznym, okresową gorączką, zwiększoną potliwością i zaburzeniami snu z prawidłowym badaniem MRI mózgu i prawidłowym profilem metabolicznym.

Zdiagnozowano ok. 123 pacjentów na świecie. Prognozowane wskaźniki urodzeń osób z niedoborem AADC w UE wynoszą ok. 1/118 000, co przekłada się na 3 nowe przypadki rocznie w Polsce. W Polsce schorzenie zostało potwierdzone u dwójga dzieci.

Upstaza jest jedyną zarejestrowaną technologią lekową do leczenia niedoboru dekarboksylazy L-aminokwasów aromatycznych (AADC) z ciężkim fenotypem.

29.2 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Dowody naukowe stanowiące podstawę dopuszczenia do obrotu obejmują 3 badania jednoramienne prowadzone przez badaczy z jednego ośrodka (Tajwan):

- AADC-CU/1601 (zakończone, obserwacyjne retrospektywne, *compassionate use*) – 8 pacjentów, okres obserwacji - 5 lat (60 miesięcy);
- AADC-010 (w toku, faza 1/2) - 10 pacjentów, okres obserwacji - 5 lat;
- AADC-011 (w toku, faza 2B) - 8 pacjentów.

Zidentyfikowano 1 publikację Tai 2021 stanowiącą analizę post-hoc ww. 3 badań jednoramiennych oraz publikację Chien 2017 obejmującą wyniki interim badania jednoramiennego AADC-010. Nie zidentyfikowano publikacji dla pozostałych badań pierwotnych. W analizie skuteczności uwzględniono dane opublikowane w raporcie EMA.

Badania AADC-CU/1601, AADC-010, AADC-010 miały na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania terapii genowej (eladokagen eksuparwóweku) łącznie u 26 pacjentów w wieku od 1,7 do 8,5 lat (Mean±SD 4,1±2,2) z niedoborem AADC z ciężkim fenotypem (charakteryzującym się całkowitym zatrzymaniem rozwoju motorycznego, brakiem odpowiedniej kontroli głowy, zdolności do siedzenia, stania lub chodzenia).

Wyniki badań AADC-010 i AADC-CU/1601 stanowią podstawę oceny pierwszorzędowego punktu końcowego (osiągnięcie motorycznych kamieni milowych w 2-letnim okresie obserwacji).

Historyczna kohorta kontrolna została określona na podstawie PS Wassenberg 2017 (82 pacjentów z ciężkim fenotypem AADC, definiowanym jako brak lub bardzo ograniczone osiągnięcie motorycznych kamieni milowych i pełne uzależnienie od opiekunów).

Dostępne dowody naukowe nie uwzględniają oceny wpływu interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby. 5-letni okres obserwacji pacjentów po terapii genowej pozwala natomiast na ocenę wyników leczenia w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych: rozwoju motorycznego, funkcji poznawczych i językowych, nasilenia objawów w ocenie opiekunów.

29.3 Podsumowanie siły interwencji

Skuteczność

Wyniki analizy skuteczności (*pooled analyses* wyników badań AADC-010 i AADC-CU/1601, raport EMA) dla 24 miesięcznego okresu obserwacji w zakresie osiągnięcia motorycznych kamieni milowych (populacja ITT, n=18) wskazują, że 9 pacjentów osiągnęło pełną kontrolę nad głową, 7 osiągnęło umiejętności siedzenia, 2 osoby posiadały umiejętność stania z podtrzymaniem. Żaden z pacjentów z historycznej kohorty kontrolnej nie osiągnął ww. kamieni milowych.

Zdobywanie umiejętności w celu osiągnięcia kluczowych etapów rozwoju motorycznego trwało lub utrzymywało się w okresie dłuższym niż 24 miesiące. W okresie między 24 a 48 miesiącem obserwacji kilku pacjentów osiągnęło nowe kamienie milowe: 3 pacjentów uzyskało pełną kontrolę głowy, 2 pacjentów osiągnęło umiejętność samodzielnego siedzenia, 1 pacjent osiągnął zdolność stania z podparciem, 1 pacjent chodzenia z pomocą.

Analiza wyników dla 60 miesięcznego okresu obserwacji jest dostępna wyłącznie dla 12 osób - 9 dzieci (75%) posiadało pełną kontrolę nad głową po 5 latach od leczenia, 8 (67%) zachowało zdolność samodzielnego siedzenia, 3 (25%) dzieci posiadało umiejętność stania ze wsparciem i 2 (18%) chodzenia z pomocą (Raport EMA).

Wyniki dostępnych badań (badania jednoramienne - AADC-010, AADC-011, AADCCU-1601), wskazują na znamienne statystycznie różnice względem wartości wyjściowych (po 1, 2 i 5 latach od terapii) w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych dotyczących oceny funkcji motorycznych (ocena w skali PDMS-2, AIMS) i poznawczych.

Pacjenci, którzy nie osiągnęli wcześniej żadnych znaczących postępów w zakresie rozwoju ruchowego (w tym zdolności do siadania, stania lub chodzenia, co odpowiada ciężkiemu fenotypowi), wykazywali klinicznie istotną poprawę sprawności ruchowej po 3 miesiącach od podania leku, utrzymującą się 5 lat po zakończeniu terapii.

Wykazano znamienne statystycznie zmniejszenie nasilenia objawów takich jak: zły nastrój, nadmierne pocenie się, wahania temperatury, kryzysy okولوجiczne.

Dostępne dane pozwalają również na analizę (*before-and-after*) po 12 miesiącach od terapii dla:

- poziomu HVA i 5-HIAA w płynie mózgowo-rdzeniowym (różnice znamienne statystycznie);
- stężenia CSF HIAA (brak znamienych statystycznie różnic);
- wychwyty ¹⁸F DOPA w ośrodkowym układzie nerwowym - wykazano utrzymujące się niewielkie wzrosty w wychwycie swoistym dla badania PET; wzrost utrzymywał się co najmniej przez 5 lat;
- przyrostu masy ciała (dla 1 roku różnice znamienne statystyczne, po 2 latach brak znamienych statystycznie różnic względem wartości wyjściowych).

29.4 Bezpieczeństwo

Najczęstsze TEAE zaobserwowane w badaniach to: pyreksja 96,2%, dyskineza 92,3%, zakażenie górnych dróg oddechowych 69,2%, zapalenie żołądka i jelit 65,4%, zapalenie płuc 65,4%, krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego 57,7% oraz biegunka 50%. Działania niepożądane miały charakter przemijający (ustąpiły w ciągu 10 miesięcy od terapii).

29.5 Podsumowanie oceny ekonomicznej

W pozytywnej rekomendacji francuskiej HAS 2022 zwrócono uwagę na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną związaną z brakiem odpowiedniego leczenia niedoboru AADC, dlatego produkt leczniczy Upstaza uznany został za innowacyjny i stanowi szansę na leczenie pacjentów. Niemiecki G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) podjął decyzję z dnia 2 lutego 2023 r o nowelizacji dyrektywy lekowej o nową substancję czynną Eladocagene Exuparvovec we wskazaniu zgodnym z ChPL. Procedura może być przeprowadzana w warunkach szpitalnych, w ośrodkach specjalizujących się w neurochirurgii stereotaktycznej. IQWiG potwierdził wiarygodność oszacowań kosztów leku oraz pobytu w szpitalu

przedstawionych przez wnioskodawcę a roczne koszty terapii na jednego pacjenta oszacowano na 3 518 109,96 EUR (co odpowiada 16 851 747 PLN).

W związku z brakiem danych Agencja odstąpiła od wykonania modelu farmakoeconomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. Opakowanie (1 fiolka) zawiera pojedynczą dawkę $2,8 \times 10^{11}$ vg eladokagenu eksuparwoweku w 0,5 ml roztworu. Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionych w ChPL: dawka $1,8 \times 10^{11}$ vg w postaci czterech infuzji po 0,08 ml ($0,45 \times 10^{11}$ vg) (po dwie na skorupę). Dawkowanie jest takie samo dla całej populacji objętej wskazaniem. Cena za 1 opakowanie ($2,8 \times 10^{11}$ vg eladokagenu eksuparwoweku w 0,5 ml roztworu) wynosi [redacted]

30 Voraxaze (glukarpidaza) we wskazaniu: zmniejszenie toksycznego stężenia metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu (MTX) lub zagrożonych toksycznym działaniem metotreksatu

30.1 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest lek Voraxaze (glucarpidase) wskazany w celu zmniejszenia toksycznego stężenia metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznym działaniem metotreksatu.

Leczenie produktem leczniczym Voraxaze polega na podaniu w dawce 50 j./kg mc w dawce pojedynczej we wstrzyknięciu dożylnym w bolusie w ciągu 5 minut. Glukarpidazę należy podać w sytuacji, w której poziom MTX w osoczu przekracza 2 odchylenia standardowe (SD, ang. standard deviations) od średniej przewidywanej krzywej wydalania MTX.

Voraxaze jest rekombinowanym enzymem bakteryjnym, który hydrolizuje resztę glutaminianu zakończonych grupami karboksylowymi z kwasu foliowego i strukturalnie powiązanych cząsteczek, takich jak MTX. Glukarpidaza przekształca MTX do jego nieaktywnych metabolitów DAMPA i glutaminianu. Ponieważ zarówno DAMPA, jak i glutaminian są metabolizowane przez wątrobę, glukarpidaza zapewnia alternatywną drogę eliminacji MTX u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek podczas leczenia dużą dawką MTX.

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii dzieci powyżej 28 dnia życia i dorosłych osób leczonych MTX w wysokich dawkach, identyfikacja niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej w warunkach polskich oraz określenie stopnia obciążenia chorobą i zbadanie możliwości przeprowadzenia modelowania farmakoekonomicznego.

30.2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Toksyczność MTX (ORPHA: 565782) to rzadkie zatrucie charakteryzujące się ostrą toksycznością kanalikową nerek, spowodowaną krystalizacją MTX w świetle kanalików nerkowych (co z kolei prowadzi do zaburzonego klirensu MTX i dalszego pogorszenia czynności nerek oraz nasilenia pozanerkowych działań niepożądanych), mielosupresją z pancytopenią, zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, plamista wysypka skórna, chemiczne zapalenie spojówek, hepatotoksyczność (odwracalne chemiczne zapalenie wątroby i hiperbilirubinemia), toksyczność płucna, a w ciężkich przypadkach niewydolność wielonarządowa. Może być również obserwowane zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, w tym bóle głowy, drgawki i objawy podobne do udaru.

MTX w wysokich dawkach, za które uznaje się dawki powyżej 1000 lub 5000 mg IV w cyklu stosuje się we wskazaniach onkologicznych. Na podstawie danych sprawozdawczych NFZ oszacowano, że ww. dawkowanie HD MTX w latach 2018-2022 najczęściej stosowano we wskazaniach: chłoniaki nieziarnicze rozlane, chłoniaki nieziarnicze inne i nieokreślone, ostra białaczka limfoblastyczna oraz kostniakomięsak(osteosarcoma).

Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (współczynnik na 100 tys.) dla polskich pacjentów chorujących na chłoniaki nieziarnicze, na rok 2019 wynosił ogółem 138,90 (117,45-163,31), odpowiednio: 113,52 (90,50-140,18) dla kobiet i 165,93 (133,44-208,00) dla mężczyzn. Natomiast utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu YLL (współczynnik na 100 tys.) dla wspomnianej populacji wynosiły ogółem 132,09 (110,92-156,05), odpowiednio: 107,84 (85,18-134,06) dla kobiet i 157,92 (126,75-200,80) dla mężczyzn.

Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years*), współczynnik na 100 tys. (przedział 95% CI) wynosił ogółem: 23,2 (19,1-27,0); dla kobiet: 18,0 (13,4-22,7), a dla mężczyzn: 28,8 (22,1-35,3). Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. *Years of Life Lost*, YLL), współczynnik na 100 tys. (przedział 95% CI) ogółem: 21,5 (17,6-25,1), dla kobiet: 16,3 (12,1-20,7), a dla mężczyzn: 26,9 (20,4-33,4).

Według wytycznych alternatywnym postępowaniem jest zastosowanie pochodnych kwasu foliowego. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów

medycznych na 1 stycznia 2023 r., produkty lecznicze stosowane w celu zmniejszenia objawów toksyczności i zapobieganiu działaniu antagonistów kwasu foliowego takich jak metotreksat w leczeniu cytotoksycznym oraz w przypadkach przedawkowania u dorosłych i u dzieci, w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem w leczeniu cytotoksycznym, w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach chemioterapii są refundowane kwas lewofolinowy oraz folinian wapnia.

30.3 Ocena populacji docelowej

Oszacowania populacji zostały dokonane w oparciu o dane sprawozdawcze NFZ za okres 2018-I połowa 2022 (przeliczone na cały 2022 r.)

Zgodnie z przyjętymi założeniami oszacowania, roczna liczebność populacji docelowej wyniesie ok. **361 osób**.

Jako, że lek jest przyjmowany w podaniach wynikających z leczenia MTX, liczba pacjentów przyjmujących ocenianą technologię nie ulega kumulacji, w związku z czym liczba osób kwalifikujących się do leczenia lekiem Voraxaze może wzrastać średnio o 28 osób.

30.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Zidentyfikowano 4 badania rejestracyjne dla produktu Voraxaze stosowanego w celu zmniejszenia toksycznego stężenia metotreksatu w osoczu u dorosłych i dzieci (w wieku 28 dni i starszych) z opóźnioną eliminacją metotreksatu lub zagrożonych toksycznym działaniem metotreksatu. Były to jednoramiennie, wielośrodkowe, badania kliniczne II fazy. Odnaleziono również 3 publikacje oraz wyniki 1 badania zaprojektowanego jako RCT, natomiast badanie zostało zakończone z uwagi na brak kolejnych kwalifikacji do badania.

Jakość badań oceniono na wysoką (ocena 7/8) i umiarkowaną (6/8) na podstawie skali NICE dla badań jednoramiennych, a w badaniu RCT w większości domen ryzyko błędu oceniono jako wysokie lub z zastrzeżeniami.

Do głównych ograniczeń wyodrębnionych badań rejestracyjnych należą przede wszystkim: brak komparatora, prowadzenie badań metodą otwartej próby oraz niska liczebność badanych.

W badaniach rejestracyjnych skuteczność leczenia oceniano na podstawie wartości CIR (clinically important reduction), czyli klinicznie istotnej redukcji MTX, która definiowana była jako obniżenie stężenia MTX do wartości $\leq 1 \mu\text{mol/l}$. W badaniach nie oceniano wpływu leczenia na OS oraz na jakość życia.

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.

Wymienione ograniczenia w znacznym stopniu mogą wpływać na niepewność oszacowań niniejszego opracowania.

30.5 Ocena siły interwencji

Z uwagi na brak grupy kontrolnej w badaniach nie jest możliwe wiarygodne obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej technologii w postaci QALYG lub LYG zatem szacunki te należy traktować z dużą dozą niepewności.

Średnia skuteczność osiągnięcia pierwszorzędnego punktu końcowego CIR w badaniach rejestracyjnych wyniosła 61,5%.

Ocena bezpieczeństwa przeprowadzona została na podstawie European Public Assessment (EPAR) dotyczącego leku Voraxaze oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Voraxaze. Przedstawione wyniki dotyczące bezpieczeństwa opisane w EPAR pochodziły z badań rejestracyjnych i obejmowały dane 489 pacjentów oraz pochodziły z raportowania działań niepożądanych zgłaszanych w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Ogólnie profil działań niepożądanych sugeruje niezbyt częste, rzadkie lub bardzo rzadkie występowanie działań niepożądanych.

Brak grupy kontrolnej i brak randomizacji uniemożliwiają wiarygodną interpretację wyników dotyczących skuteczności ocenianej technologii. Ograniczeniem jest również niska liczebność populacji.

30.6 Ocena ekonomiczna

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Voraxaze.

Nie szacowano QALY, gdyż nie było to możliwe na podstawie dostępnych publikacji. Wartości QALY nie szacowała także agencja HAS oraz IQWiG.

Przeprowadzone analizy wskazują, że oszacowany koszt 1 cyklu leczenia z 1 podaniem leku Voraxaze dla jednego pacjenta wynosi ok. [redacted]. Cena komparatora (Levofolic oraz Calcii folinas) wynosi odpowiednio [redacted] i jest niższa o około [redacted] od terapii lekiem Voraxaze.

30.7 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 i grupy docelowej przyjęto szereg założeń warunkujących pewne ograniczenia wnioskowania.

31 Vyvgart (efgartigimod alfa) we wskazaniu: leczenie uzupełniające do standardowej terapii dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoporaźną (gMG), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR)

31.1 Przedmiot analizy

- Produkt leczniczy Vyvgart (efgartigimod alfa) jest wskazany w leczeniu uzupełniającym do standardowej terapii dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoporaźną (gMG), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR)
- Grupa ATC: L04AA58, tj. leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne
- Objętość podawanego efgartigimodu alfa w zalecanej dawce zależy do masy ciała pacjenta. Zalecana dawka to 10 mg/kg masy ciała
- Preparat podawany jest w postaci wlewu dożylnego w cyklach raz w tygodniu przez 4 tygodnie. Kolejne cykle leczenia należy stosować zgodnie z oceną kliniczną. Częstotliwość cykli leczenia może się różnić w zależności od pacjenta
- Przeciwwskazaniem do stosowania preparatu jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

31.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

- Vyvgart jest lekiem stosowanym w leczeniu osób dorosłych z uogólnioną miastenią, których układ odpornościowy wytwarza przeciwciała przeciwko białku zwanemu receptorem acetylocholin, zlokalizowanym na komórkach mięśniowych. Lek podaje się razem z innymi lekami stosowanymi w leczeniu miastenii. Lek uzyskał status leku sierotego.
- Miastenia (ang. *myasthenia gravis*, łac. *myasthenia gravis pseudoparalytica*, MG), jest nabytą chorobą autoimmunologiczną, cechującą się występowaniem autoprzeciwciał przeciw białkom złącza nerwowo-mięśniowego – receptorowi acetylocholin (AChR) i receptorowej kinazie tyrozynowej swoistej dla mięśni (ang. *muscle, skeletal, receptor tyrosine kinase* – MUSK). U około dwóch trzecich pacjentów pierwszym objawem jest osłabienie zewnętrznych mięśni oka. U około 15% pacjentów objawy pozostają ograniczone do zewnętrznych mięśni gałki ocznej (myasthenia gravis). Jednak u ponad 80% pacjentów objawy nasilają się w ciągu 2 lat, obejmując inne mięśnie opuszkowe oraz mięśnie kończyn (uogólnione MG). Uogólnione osłabienie mięśni prowadzi do trudności w poruszaniu się, mowie, połykaniu i widzeniu, a także do upośledzenia funkcji oddechowych i skrajnego zmęczenia. Przełom miasteniczny to szybkie i ciężkie zaostrzenie objawów miastenii z objawami niewydolności oddechowej, potencjalnie zagrażający życiu. Najczęściej występuje w pierwszych 2 latach choroby u ~20% chorych z uogólnioną miastenią. Starszy wiek i zajęcie mięśni oddechowych są czynnikami ryzyka wystąpienia przełomu miastenicznego i zgonu.
- W leczeniu miastenii terapia powinna być dobierana indywidualnie dla każdego pacjenta. Jako opcje leczenia wytyczne wskazują: pyridostygminę jako lek pierwszego rzutu, oprócz niej używane są również: neostygmina, ambenonium. Następnie do terapii wprowadza się leki immunosupresyjne (kortykosteroidy), a gdy nie przynosi to efektów dożylnie podaje się immunoglobuliny (IVIg) lub plazmaferezę. Tymektomia jest również wskazywana jako opcja leczenia.
- Ekspert kliniczny jako opcje terapeutyczne w leczeniu miastenii finansowane w Polsce wskazał na leki objawowe (acetylocholinesterazy - bromek pirydostrygminy (Mestinon) oraz leki immunosupresyjne (sterydy np. prednizon oraz niesteroidowe leki immunosupresyjne np. azatiopryna, mykofenolan mofetilu, takrolimus). W przypadku zagrażającego przełomu miastenicznego stosowane są szybko działające terapię immunomodulacyjne - dożylnie wlewy immunoglobulin ludzkich oraz zabiegi wymiany osocza (PLEX).
- Zdaniem eksperta klinicznego największym problemem związanym z dostępnymi terapiami są działania niepożądane leków oraz niewystarczająca odpowiedź na leczenie u części pacjentów.

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (lata życia skorygowane niesprawnością; ang. Disability Adjusted Life Years): DALY liczba bezwzględna ogółem: 21 877 (17 390,4 - 27 135,7); kobiety: 12 047,2 (7 660,2 - 12 384,9); mężczyźni: 9 829,8 (9 507,0 - 15 050,9). DALY/100 tys. wskaźnik surowy ogółem: 21 877,0 17 390,4 – 27 135,7); kobiety: 9 829,8 (7 660,2 – 12 384,9); mężczyźni: 12 047,2 (9 507,0 – 15 050,9). Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu YLL (utracone lata życia; ang. Years of Life Lost): YLL liczba bezwzględna ogółem: 11 235,9 (9 588,9 - 13 130,2); kobiety: 4 388,8 (3 534,9 - 5 434,2); mężczyźni: 6 847,1 (5 576,9 - 8 408,7). YLL/100 tys. wskaźnik surowy ogółem: 11 235,9 (9 588,9 – 13 130,2); kobiety: 4 388,8 (3 534,9 – 5 434,2); mężczyźni: 6 847,1 (5 576,9 – 8 408,7). Waga niesprawności została określona na 0,296 (0.198-0.414). Interpretując powyższe współczynniki należy mieć na uwadze, że dane są raportowane w bazie GBD łącznie za pomocą kodów ICD-10 dotyczących innych zaburzeń neurologicznych, a zatem dane te obejmują również inne wskazania niż wskazanie zarejestrowane dla leku Vyvgart.
- Eksperti kliniczni wskazali, że z ocenianej technologii będą mogli skorzystać pacjenci z gMG z obecnością przeciwciał anti-AGhR:
 - którzy nie osiągnęli zadawalającej poprawy klinicznej po zastosowaniu leczenia objawowego oraz leczenia immunosupresyjnego;
 - z niezadawalającą kontrolą objawów po zastosowaniu leków immunosupresyjnych, którzy mają istotne przeciwwskazania do leków steroidowych, a nasilenie objawów jest na tyle duże, że pacjenci nie mogą bez zastosowania innych interwencji czekać kilku lub kilkunastu miesięcy na efekt działania niesteroidowych leków immunosupresyjnych.

31.3 Ocena populacji docelowej

Lek Vyvgart (efgartigimod alfa) może być stosowany u osób dorosłych z gMG z obecnością przeciwciał AChR.

Uwzględniając kryteria włączenia do terapii lekiem Vyvgart oraz przekładając je na populację Polski dokonano odpowiednich oszacowań i określono wielkość populacji docelowej na 998 – 2 497 osób.

31.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Produkt leczniczy Vyvgart oceniono na podstawie poprawnie zaprojektowanego badania rejestracyjnego typu RCT. Dla wszystkich domen ryzyko błędu systematycznego, wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration oceniano jako niskie. Odnalezionym źródłem danych był też przegląd systematyczny z metaanalizą oceniony na bardzo niską jakość wg skali AMSTAR 2.

Wątpliwości budzić może krótki czas trwania badania ADAPT i wyniki raportowane tylko dla maksymalnie 3 cykli leczenia. Niepewny jest również wpływ leku na jakość życia pacjentów z miastenią w dłuższej perspektywie trwania terapii, dostępne dane nie potwierdzają utrzymywania się efektu w czasie. Ponadto wyniki dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa nie były dostępne (otwarte badanie ADAPT+).

31.5 Ocena siły interwencji

Skuteczność leczenia efgartigimodem oceniano w badaniu rejestracyjnym będącym 26 tygodniowym wieloośrodkowym badaniem z randomizacją z zastosowaniem placebo, prowadzonym metodą podwójnej ślepej próby u pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoporażną.

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiło porównanie odsetka osób z odpowiedzią wg skali MG-ADL podczas pierwszego cyklu leczenia między grupami badanymi, w populacji seropozytywnej pod względem AChR-Ab.

Wykazano, że więcej pacjentów z grupy otrzymującej efgartigimod wykazywało odpowiedź MG-ADL w pierwszym cyklu (44/65) w porównaniu do grupy placebo (19/64), OR=4,95 (95%CI:[2,21–11,53], p<0,0001).

Ponadto zaobserwowano poprawę wyników w zakresie jakości życia w grupie leczonych efgartigimodem względem grupy placebo. Uczestnicy wykazywali istotną poprawę wyniku w skali MG-QOL15r, we wszystkich 5 domenach EQ-5D-5L, jak również w EQ-5D -5L VAS.

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 77% pacjentów w grupie otrzymującej efgartigimod oraz 84% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. Do najczęstszych AE należały ból głowy, zapalenie

nosogardła, nudności, biegunka, infekcje górnych dróg oddechowych i zakażenia dróg moczowych. Skuteczność i bezpieczeństwo produktu.

W analizie uwzględniono również przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych stosowanych w miastenii rzekomoporaźnej.

Zgodnie z rankingiem SUCRA największą poprawę pod względem skuteczności w zakresie wyników MG-ADL wykazał ekulizumab (SUCRA, 0,9245), następnie ronzanoliksyzumab (SUCRA, 0,7538) i efgartigimod (SUCRA, 0,4464), które były skuteczniejsze niż placebo. Ekulizumab (SUCRA, 0,9315) zajął również pierwsze miejsce pod względem poprawy wyników QMG, następnie kolejno: belimumab (SUCRA, 0,6421) i efgartigimod (SUCRA, 0,5789) i ronzanoliksyzumab (SUCRA, 0,3031).

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w prawdopodobieństwie występowania AE u osób leczonych którymkolwiek z czterech przeciwciał monoklonalnych w porównaniu z placebo.

Interpretując powyższe należy wziąć pod uwagę krótki czas trwania badania ADAPT. Zaraportowane dane dla jednego/dwóch cykli mogą nie odzwierciedlać dalszego trwania skuteczności leczenia. Niepewny jest również pozytywny wpływ leku na jakość życia pacjentów z miastenią w dłuższej perspektywie. Ponadto niejasne jest, kiedy należałoby zakończyć/przerwać leczenie po rozpoczęciu. Wątpliwości może budzić również bezpieczeństwo dawkowania częstszego niż w badaniu ADAPT (trwa badanie dotyczące różnych schematów dawkowania leku).

Wyniki dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa nie były dostępne (otwarte badanie ADAPT+).

31.6 Ocena ekonomiczna

Koszt efgartigimodu alfa w horyzoncie [redacted] W tym czasie chory otrzyma średnio 1,5 cykli terapeutycznych. Koszt całkowity w ramieniu EFG+CT wyniesie [redacted] Koszt całkowity w ramieniu CT wyniesie ok. [redacted] Dodatkowo efgartigimodu alfa do standardowej terapii poprawi liczbę lat życia skorygowanych o jakość o 0,01 w horyzoncie dwuletnim.

Z uwagi na fakt, że kolejne cykle leczenia są stosowane zgodnie z oceną kliniczną, liczba cykli może się różnić w zależności od pacjenta. Zakładając, że pacjent będzie stosować lek przez pełne dwa lata (tj. nie zostanie wykluczony w ciągu dwóch lat z programu lekowego) przy dawkowaniu zgodnym z ChPL Vyvgart tj. 10 mg/kg w postaci wlewu dożylnego w cyklach raz w tygodniu przez 4 tygodnie, częstotliwości cykli wynoszącej 7 tygodni (najwcześniejszy czas rozpoczęcia kolejnego cyklu od pierwszego wlewu w poprzednim cyklu) to niezdysonansowane koszty efgartigimodu alfa dla pacjentów ważących 70 kg i 120 kg wyniosą odpowiednio [redacted]

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje refundacyjne dla ocenianej interwencji tj. HAS 2023 i G-BA 2023. Odnaleziono także informacje o trwającej ocenie prowadzonej przez brytyjski NICE oraz szkocki SMC.

31.7 Ocena niepewności wnioskowania

Najistotniejsze ograniczenia dotyczące niepewności wnioskowania:

- wyniki przedstawione w badaniu rejestracyjnym były raportowane w okresie obserwacji 26 tygodni, podczas gdy terapia miastenii jest długotrwała;
- wyraźna poprawa MG-ADL i QMG po pierwszym cyklu spada w 8 tygodniu;
- ze względu na krótki czas trwania badania rejestracyjnego, niepewny jest długofalowy wpływ na jakość życia chorych z miastenią, aktualnie dostępne dane nie wskazują jednoznacznie na utrzymywanie się efektu w czasie;
- wyniki dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa efgartigimodu nie były jeszcze dostępne (otwarte badanie ADAPT+);

w ramach analizy ekonomicznej nie uwzględniono kosztocłonnych terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia.

32 Xenozymy (olipudaza alfa) we wskazaniu: u dzieci i młodzieży oraz dorosłych jako enzymatyczna terapia zastępcza w leczeniu objawów niedoboru kwaśnej sfingomielinazy (ang. Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD) typu A/B lub B, niezwiązanych z ośrodkowym układem nerwowym (OUN)

32.1 Przedmiot analizy

Choroba Niemann-Picka (NPD) obejmuje grupę lizosomalnych zaburzeń spichrzeniowych dziedziczonych autosomalnie recesywnie. Wspólną cechą zaburzeń jest niedobór i/lub bardzo niska aktywność hydrolazy lizosomalnej, kwaśnej sfingomielinazy. W literaturze opisano dwie grupy pacjentów, pierwsza charakteryzuje się niedoborem kwaśnej sfingomielinazy (ASM; „typy A i B”, spowodowanym mutacjami w genie SMPD1), a druga jest spowodowana wadliwą funkcją transportu cholesterolu („typ C” spowodowany mutacjami w NPC1 w około 95% przypadków lub w genie NPC2).

Diagnoza stawiana jest na podstawie obrazu klinicznego oraz wyników badań laboratoryjnych, w tym badania poziomu sfingomielinazy i lipidogramu. Diagnostyka może być przeprowadzona także na etapie prenatalnym poprzez analizę genetyczną materiału pozyskanego na drodze amniopunkcji.

Szacuje się, że około 1 na 10 milionów rodzi się z chorobą Niemann-Picka typu A i około 1 na 250 000 osób z chorobą Niemann-Picka typu B. [7] Częstość występowania niedoboru kwaśnej sfingomielinazy (łącznie choroby Niemann-Picka (NPD typu A i B) szacuje się w Europie na 1/167 000–250 000 urodzeń.

Pacjenci z NPD typu A mają hepatosplenomegalię, trudności w połykaniu pokarmu, utratę wczesnych zdolności motorycznych w pierwszych kilku miesiącach życia. Występuje szybka, postępująca i głęboka utrata funkcji neurologicznych prowadząca do śmierci w wieku od 2 do 3 lat.

NPD typu B jest diagnozowana zwykle później, nawet w okresie dojrzewania i jest mniej dotkliwa niż NPD-A, z dobrym rokowaniem co do przeżycia do dorosłości (średnia długość życia 32,9 lat). Większość pacjentów ma hepatosplenomegalię, niski wzrost z opóźnionym dojrzewaniem szkieletu, śródmiąższową chorobę płuc. Większość pacjentów z NPD-B nie ma nieprawidłowości neurologicznych. U części pacjentów dochodzi do wydłużenia czasu przewodzenia nerwowego i stopniowej neurodegeneracji, objawiającej się ataksją mózdkową, oczopląsem, występowaniem objawów pozapiramidowych, niepełnosprawności intelektualnej, zaburzeń psychicznych i neuropatii obwodowej.

Osoby z NPD-A/B mają objawy pośrednie między NPD-A i NPD-B. Fenotyp osób z NPD-A/B jest bardzo zróżnicowany, chociaż zawsze występują pewne objawy ze strony OUN. Naturalny przebieg choroby powoduje skrócenie przewidywanej długości życia średnio o 68 lat w NPD typu A/B oraz 45 lat w przypadku NPD typu B.

Xenozymy jest jedyną zarejestrowaną technologią lekową do leczenia niedoboru kwaśnej sfingomielinazy (ang. *Acid Sphingomyelinase Deficiency*, ASMD) typu A/B lub B, niezwiązanych z ośrodkowym układem nerwowym (OUN) u dzieci i młodzieży oraz dorosłych jako enzymatyczna terapia zastępcza. Obecnie nie ma innych zatwierdzonych metod leczenia choroby. Dotychczasowe wytyczne zalecały leczenie objawowe.

Na podstawie odnalezionych informacji nie można oszacować obecnej populacji osób z w Polsce z niedoborem kwaśnej sfingomielinazy typu A/B lub B. Przyjęte szacunki dla UE dotyczące częstości urodzeń osób z chorobą Niemann-Picka typu A i B powinny się przekładać się na 2 nowe przypadki rocznie w Polsce. Wg danych z 2017 r. Stowarzyszenie Chorych na Niemann-Picka miało zarejestrowanych około 40 dzieci wyłącznie z typem C choroby.

32.2 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Do przeglądu systematycznego włączono 1 badanie RCT (Wasserstein 2022) podwójnie zaślepienie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo enzymatycznej terapii zastępczej olipudazą alfa w leczeniu dorosłych pacjentów z ASMD niezwiązanych z OUN i 3 badania jednoramienne w tym 2 badania obejmujące populację pacjentów poniżej 18 roku życia oraz 1 badanie dotyczące dorosłych. Włączone badania (RCT ASCENT oraz 3 próby jednoramienne) zostały przeprowadzone z udziałem 60 pacjentów

z ASMD typu A/B lub B (40 dorosłych, 20 dzieci). Ogólnie przeprowadzono 5 badań klinicznych, w których wzięło udział 67 pacjentów z ASMD (47 dorosłych, 20 dzieci).

Badanie ASCEND (podwójnie zaślepienie RCT, kontrolowane placebo) zostało przeprowadzone z udziałem 36 dorosłych pacjentów z ASMD. Okres leczenia trwał 52 tyg. Po zakończeniu fazy zaślepienia pacjenci z grupy placebo mogli otrzymywać olipudazę alfa (przez 52 tyg.), a następnie zostali włączeni do długoterminowej obserwacji.[EPAR] W badaniu nie różnicowano typu ASMD, kryteria włączenia obejmowały typ A/B oraz B. Wielkość próby stanowi ograniczenie badania. Mediana wieku pacjentów wynosiła 30 lat (zakres: 18-66 lat). Średni wiek (SD) w chwili diagnozy ASMD wynosił 18 (18,4) lat. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania ASCEND różniła się między ramionami badania: średni wiek (SD) w momencie rozpoznania choroby w grupie interwencji wyniósł 21,4 (20,3) a w ramieniu PLC 14,6 (16,1). Mediana w grupie olipudazy alfa - 16,1, a w ramieniu placebo - 6,4, średni wiek pacjentów włączonych do badania w ramieniu interwencji (SD) wynosił 36,2 (12,7), a w ramieniu placebo 35,5 (17,1). Najstarszy pacjent w grupie PLC miał 66 lat a w grupie interwencji 60 lat. W ramieniu PLC przeważały kobiety (72%), a do ramienia interwencji włączono taką samą liczbę kobiet i mężczyzn.

Pierwszorzędownym punktem końcowym były: procentowa zmiana wartości DLco (w % przewidywanej wartości prawidłowej) od stanu wyjściowego do 52 tygodnia oraz procentowa zmiana objętości śledziony (w MRI) po 52 tyg.

W badaniu RCT zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 3 z 5 domen oraz pewne zastrzeżenia w 2 z 5 domen.

Badanie Thurberg 2020 przedstawia długoterminowe (42 miesiące) wyniki skuteczności olipudazy alfa u 5 dorosłych pacjentów z ASMD, którzy brali udział we wcześniejszym 26-tygodniowym badaniu fazy 1b.

Jakość badania Thurberg 2020 oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 6 z 8 możliwych do uzyskania punktów. Zidentyfikowane ograniczenia obejmowały brak informacji o konsekwentnym sposobie rekrutacji pacjentów do badania oraz brak przeprowadzonych analiz w podgrupach (ze względu na małą liczebność próby n=5).

Wyniki dla populacji pediatrycznej są dostępne wyłącznie z badań jednoramiennych (n=20, wyjściowa wartość DLCo znana była dla N=9, a po 2 latach dla N=14); Predefiniowanym celem badań była ocena bezpieczeństwa terapii. Wartości DLco, oceniano wyłącznie u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku ≥ 5 lat, którzy byli w stanie wykonać test.

Badanie Diaz 2021 (ASCEND-Peds) - to wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy 1/2 z zastosowaniem dawki powtarzanej, oceniające bezpieczeństwo oraz tolerancję produktu leczniczego olipudazą alfa podawanego przez 64 tygodnie dzieciom i młodzieży w wieku < 18 lat z ASMD (typ A/B i B). Następnie wszyscy pacjenci kontynuowali leczenie w otwartym, przedłużonym badaniu Diaz 2022 i otrzymywali produkt leczniczy olipudazą alfa przez okres do 5 lat.

Jakość badania Diaz 2021 i Diaz 2022 oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 7 z 8 możliwych do uzyskania punktów. Ograniczenie w obu badaniach obejmowały brak informacji o konsekwentnym sposobie rekrutacji pacjentów do badania.

32.3 Podsumowanie wyników badania RCT

Po 52 tygodniach leczenia odnotowano znamiennie statystycznie różnice na korzyść interwencji badanej w zakresie:

- średniej procentowej zmiany wartości DLco od stanu wyjściowego;
- średniej procentowej zmiany objętości śledziony i wątroby (u wszystkich pacjentów leczonych olipudazą alfa obserwowano zmniejszenie objętości śledziony i wątroby);
- średniej procentowej zmiany liczby płytek krwi;
- średniej procentowej redukcji parametrów lipidów proaterogennych i średniego procentowego wzrostu parametrów lipidów przeciwaterogennych
- średniej procentowej zmiany objawów śródmiąższowych chorób płuc w TK
- średniej procentowej zmiany obrazu „mlecznego szła”.

EMA uznaje za obserwowane w badaniu ASCEND różnice w zakresie redukcji objętości śledziony i wątroby za istotne klinicznie.

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w ocenie *patient-reported outcomes* (PRO) w skalach BFI (*Brief Fatigue Inventory*), BPI (ang. *Brief Pain Inventory*), FACIT-D (Duszność).

Zawartość sfingomieliny w wątrobie, oceniana za pomocą badania histopatologicznego, zmniejszyła się średnio o 92,7 % po 52 tygodniach w grupie leczonej w porównaniu do placebo gdzie odnotowano wzrost o 10,9%.

Stężenie lizosfingomieliny, które jest znacznie podwyższone w osoczu pacjentów z ASMD, znamienne spadło po 52 tygodniach, odzwierciedlając zmniejszenie ilości sfingomieliny w tkankach.

32.4 Podsumowanie wyników badań jednoramiennych

Populacja dorosłych

U wszystkich 5 pacjentów w badaniu histopatologicznym zaobserwowano statystycznie istotne zmniejszenie zawartości sfingomieliny w wątrobie, po 42 miesiącach leczenia. Różnica wynosiła >99% w stosunku do wartości wyjściowych.

Spadki stężenia lizosfingomieliny w osoczu u pacjentów kontynuujących leczenie były mniej wyraźne po 42 miesiącach niż w krótszym okresie obserwacji i utrzymywały się powyżej wartości obserwowanych u zdrowych ochotników (<10 ng/ml), co może być spowodowane trwającym klirensiem wątrobowym.

W odniesieniu do wyników profilu lipidowego, w ciągu 42 miesięcy leczenia olipudazą alfa obserwowano postępujące zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego (4 z 5 pacjentów), LDL (4 z 5 pacjentów), VLDL (5 z 5 pacjentów), apoB-100 (4 z 5 pacjentów) i trójglicerydów (5 z 5 pacjentów). Jednocześnie przeciwatrogenne lipidy, HDL-C i apoA-I stopniowo wzrastały w ciągu 42 miesięcy leczenia u wszystkich pacjentów. Względny wzrost HDL-C w stosunku do wartości wyjściowej wahał się od 60 do 200%, a wzrost apoA-I wahał się od 11 do 87% po 42 miesiącach w stosunku do poziomów wyjściowych. Poprawa odpowiadała spadkom stężenia sfingomieliny w wątrobie i osoczu w okresie obserwacji.

Populacja dzieci

Średnia objętość śledziony w całej populacji po roku leczenia zmniejszyła się o $-49,2 \pm 9,7\%$ ($p < 0,0001$). Zmiany objętości śledziony w okresie 52 tygodni były podobne w trzech grupach wiekowych (młodzieży, dzieci i młodszych dzieci), a średnie zmiany procentowe w stosunku do wartości wyjściowych były istotne statystycznie dla każdej z tych grup. Po 24 miesiącach (Diaz 2022) wszyscy pacjenci osiągnęli objętość śledziony w zakresie łagodnej lub umiarkowanej splenomegalii, z wyjątkiem jednego, z wyjściową ciężką splenomegalią, u którego po 2 latach wynik splenomegalii był na granicy umiarkowanej. Średnia procentowa różnica objętości śledziony po 2 latach wyniosła $-60,9 \pm 1,8$ ($p < 0,0001$) i była podobna w analizowanych grupach wiekowych dzieci.

U wszystkich 10 pacjentów włączonych do badania Diaz 2021, którzy mieli wyjściowo ciężką hepatomegalię nastąpiła poprawa po 52 tygodniach leczenia do stopnia umiarkowanego. Średnia objętość wątroby w populacji ogólnej zmniejszyła się o $-40,6\%$ (SD 9,4) po 52 tyg. Zmiany objętości wątroby w czasie obserwacji były podobne w trzech grupach wiekowych (młodzieży, dzieci i młodszych dzieci), a średnie zmiany procentowe w stosunku do wartości wyjściowych były istotne statystycznie dla każdej z tych grup. Po 24 miesiącach (Diaz 2022) średnia procentowa różnica objętości wątroby wyniosła $-49,0\%$ (SD 1,7), przy czym zmniejszanie wątroby w czasie było podobne we wszystkich grupach wiekowych.

Średnie poziomy aminotransferaz, które u pacjentów były wyjściowo podwyższone znormalizowały się podczas leczenia we wszystkich grupach wiekowych (Diaz 2021). W całej populacji średnia procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowej (\pm SD) w 52. tygodniu wynosiła $-51,9 \pm 15,2\%$ dla AST i $-59,4 \pm 21,9\%$ dla ALT.

Średnie stężenie bilirubiny całkowitej mieściło się w granicach prawidłowych na początku badania i przez cały czas trwania badania. W dwuletnim okresie obserwacji (Diaz 2022) średni (SD) procentowy spadek stężenia ALT wyniósł 64,4% (16,6), AST 56,0% (14,5) a bilirubiny całkowitej 45,3%(18,2). Wszystkie różnice były istotne statystycznie.

Po 1 roku leczenia (Diaz 2021) poprawa średniej procentowej zmiany w % przewidywanej wartości DLco, oceniana u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku ≥ 5 lat, którzy byli w stanie wykonać test, wyniosła 33% w stosunku do wartości wyjściowej, a po 2 latach 46,4% (SD 4,1) (Diaz 2022). Średnie procentowe zmiany w czasie były podobne we wszystkich grupach wiekowych.

U wszystkich pacjentów w badaniu Diaz 2021 w wieku co najmniej 5 lat zdolnych do wykonywania badań czynnościowych płuc parametry FVC, FEV1 i TLC były poniżej normy na początku badania. Wyniki testów poprawiły się w 52 tygodniowym okresie obserwacji. Poprawa utrzymywała się po 24 miesiącach leczenia (Diaz 2022).

W badaniu Diaz 2021 w 52. tygodniu zaobserwowano zmniejszenie obrazu „mlecznego szkła” i zmniejszenie wynikuILD w TK. a poprawa ta utrzymywała się lub zwiększała po 24 miesiącach.(Diaz 2022)

W 52-tygodniowym okresie leczenia zaobserwowano poprawę wyników poziomów lipidów (Diaz 2021), które utrzymywały się w normie w 24-miesięcznym okresie obserwacji (Diaz 2022).

Średnia wyjściowa liczba płytek krwi odzwierciedlała łagodną małopłytkowość. Procentowa poprawa parametrów w stosunku do wartości wyjściowej w 52. tygodniu leczenia była statystycznie istotna w całej populacji, grupie dzieci oraz w grupie niemowląt. W grupie młodzieży zmiana procentowa w stosunku do wartości wyjściowej nie była istotna statystycznie (Diaz 2021). W populacji ogólnej liczba płytek krwi utrzymywała się na podobnym poziomie po 24 miesiącach (Diaz 2022).

Wskaźnik wzrostu Z-score pacjentów włączonych do badania wynosił od -3,8 do -1,0, a w 52. tyg. od -3,4 do -0,6. Średnia poprawa w 1-rocznym okresie obserwacji wyniosła: 0,56.(Diaz 2021). Po 24 miesiącach średnia zmiana wskaźnika wzrostu Z-score w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła 1,2. (Diaz 2022) Różnice były istotne statystycznie.

32.5 Bezpieczeństwo

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi potencjalnie związanymi z leczeniem olipudazą alfa w badaniu RCT były: ból głowy, mdłości, ból brzucha, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, bóle mięśni oraz gorączka. Reakcje związane z infuzją (IARs) zwykle występowały w ciągu 12 do 72 godzin po infuzji i wskazywały na odpowiedź zapalną. Do najczęstszych IARs należały: ból głowy, bóle stawów i mdłości. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w występowaniu działań niepożądanych między ramionami interwencji a PLC. W badaniach jednoramiennych z udziałem dzieci u wszystkich pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. 17% z nich uznano za związane z leczeniem, z czego 75% zidentyfikowano jako zdarzenie związane z infuzją. Do najczęstszych IAR należały: pokrzywka, gorączka i wymioty. W grupie młodzieży nie zgłoszono żadnych IAR. Ogółem 88% IAR było łagodnych, a 98% wystąpiło w ciągu 72 godzin od infuzji. Jedno poważne zdarzenie IAR było związane z reakcją anafilaktyczną u 17-miesięcznego pacjenta i wystąpiła podczas infuzji dawki 0,6 mg/kg m.c. (pacjent czasowo przerwał leczenie, a po wznowieniu leczenia osiągnął dawkę docelową). (Diaz 2021). W 2 roku leczenia olipudazą alfa nie pojawiły się żadne nowe problemy dotyczące bezpieczeństwa, a 99% wszystkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem od pierwszej dawki do 24 miesiąca zgłoszono jako łagodne lub umiarkowane. Najczęstsze zdarzenia niepożądane które wystąpiły w 24-miesięcznym okresie obserwacji (Diaz 2022) to: gorączka, wymioty, pokrzywka, ból głowy z których większość stanowiły łagodne reakcje związane z infuzją (IAR). IAR zgłoszono u 13 pacjentów.

32.6 Podsumowanie oceny ekonomicznej

Nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych dotyczących stosowanej technologii lekowej. W związku z brakiem takich danych Agencja odstąpiła od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. Przeprowadzone przez Agencję wyliczenia wskazują, że koszt płatnika na 1 pacjenta, uwzględniający pełne dwa lata terapii w zależności od masy ciała pacjenta oraz dawkowania wyniesie:

W wyniku przeglądu rekomendacji finansowych zidentyfikowano pozytywną opinię HAS 2022. Wskazuje się, że prognozowane wydatki na produkt leczniczy Xenpozyme (olipudaza alfa) przekraczają 20 milionów euro na rok (wpływ na wydatki uznaje się za istotny). W konsekwencji ww. lek będzie przedmiotem oceny farmakoekonomicznej.

IQWiG 2022 ocenił oszacowania kosztów terapii przedstawione przez podmiot odpowiedzialny jako wiarygodne. Koszty leku są tożsame z rocznymi kosztami terapii i są uzależnione od masy ciała pacjenta. Leczenie Xenpozyme jest długofalowe a koszty rocznej terapii na pacjenta wahają się

[redacted]

Holenderska organizacja Zorginstituut Nederland (opinia w przygotowaniu) oszacowała wielkość populacji kwalifikującej się do leczenia na maksymalnie 23 pacjentów rocznie. Roczne koszty leczenia [redacted]

Opinie NICE oraz G-BA są w trakcie przygotowywania.

33 Zokinvy (lonafarnib) we wskazaniu: leczenie pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych z genetycznie potwierdzonym rozpoznaniem zespołu progerii Hutchinsona-Gilforda lub progeroidowej laminopatii z wadliwą obróbką prelamin (ang. processing deficient progeroid laminopathy), które są związane z heterozygotyczną mutacją genu *LMNA* z gromadzeniem białka podobnego do progeryny lub z homozygotyczną albo złożoną heterozygotyczną mutacją genu *ZMPSTE24*

33.1 Przedmiot analizy

Zespoły progeroidowe to rzadkie choroby genetyczne charakteryzujące się skróconą długością życia i przedwczesnym pojawieniem się objawów fizjologicznego starzenia. Główne objawy kliniczne to wypadanie włosów, niski wzrost, zmarszczki skóry, osteoporoza i choroby układu krążenia.

Laminopatie progeroidowe (PL) są bardzo rzadkie. Większość laminopatii progeroidowych jest spowodowana wadliwym przetwarzaniem potranslacyjnym prelamin A. W tych przypadkach mutacje w *LMNA* lub *ZMPSTE24* prowadzą do patologicznego nagromadzenia prelamin A lub farnezylowanych prelamin (w procesie farnezytacji grupa izoprenylowa zostaje przyłączona do reszty cysteinowej). Nasilenie patologii zależy od zmutowanego genu oraz od położenia mutacji. Najbardziej rozpowszechniony jest zespół progerii Hutchinsona-Gilforda (HGPS), spowodowany mutacją w *LMNA*, genie kodującym laminy typu A.

Zespół progerii Hutchinsona-Gilforda (HGPS) – jest to zaburzenie dziedziczone autosomalnie dominująco, które jest spowodowane mutacją punktową de novo w genie *LMNA* kodującym laminę A położonym na chromosomie 1q22. Początek objawów HGPS zwykle występuje w pierwszych kilku latach życia. Główne cechy obejmują brak rozwoju, utratę podskórnej tkanki tłuszczowej, słaby przyrost masy ciała, niski wzrost, przykurcze stawów i przyspieszoną postępującą miażdżycę prowadzącą do zawału mięśnia sercowego, przemijających napadów niedokrwienych i udaru mózgu. Dodatkowe cechy kliniczne obejmują zanikowe zmiany skórne z hiper/hipopigmentacją, łysienie, charakterystyczny wygląd twarzy z sinicą wokół ust; wydatne oczy; cienki, dziobaty nos, mikrognację, retrognację i widoczne żyły skóry głowy. Dzieci z HGPS przybierają na wadze średnio 0,4-0,5 kg/rok i osiągają ostateczną wagę około 14-15 kg oraz wzrost 110 cm.

Atypowe zespoły progerii – nietypowe zespoły progerii o podobnej charakterystyce klinicznej jak klasyczny HGPS są spowodowane raczej różnymi wariantami patogennymi w intronie 11 genu *LMNA* niż klasycznym (c.1824 C>T [p.Gly608Gly]) wariantem patogennym w HGPS.

Częstość występowania HGPS wynosi około 1 na 4 miliony urodzeń z częstością 1 na 20 milionów żyjących osób. Laminopatie progeroidowe, które są rzadsze niż HGPS, są genetycznie spokrewnione z HGPS i mają cechy kliniczne pokrywające się z HGPS, w tym ciężką chorobę sercowo-naczyniową. Według stanu na 31 grudnia 2022 r. w 51 krajach żyło 140 dzieci i młodych dorosłych z klasycznym fenotypem HGPS i 72 dzieci z laminopatiami progeroidowymi. Większość dzieci z HGPS umiera z powodu powikłań ciężkiej miażdżycy tętnic średnio w wieku 14,5 lat.

Nie ma leków zatwierdzonych do leczenia HGPS lub PL. Stosuje się leczenie wspomagające, które ogranicza się do leczenia objawowego w celu zmniejszenia ryzyka powikłań wtórnych.

Na podstawie odnalezionych informacji nie można oszacować obecnej populacji osób w Polsce z rozpoznaniem zespołu progerii Hutchinsona-Gilforda lub progeroidowej laminopatii z wadliwą obróbką prelamin, które są związane z heterozygotyczną mutacją genu *LMNA* z gromadzeniem białka podobnego do progeryny lub z homozygotyczną albo złożoną heterozygotyczną mutacją genu *ZMPSTE24*. Częstość występowania choroby w populacji osób żyjących w Polsce szacuje się na 2 osoby z HGPS oraz 1 osobę z innymi laminopatiami progeroidowymi. Przewidywane nowe przypadki powinny pojawiać się co ok. 10 lat.

33.2 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Do przeglądu systematycznego włączono 1 badanie obserwacyjne retrospektywne kohortowe (Gordon 2018) dla oceny skuteczności leczenia HGPS lonafarnibem, stanowiące analizę wyników (2,5 letni

okres obserwacji) pacjentów włączonych do badań jednoramiennych (ProLon1, ProLon2) oraz kohorty pacjentów nieleczonych (analiza śmiertelności).

W analizie skuteczności przedstawiono także niepublikowane wyniki długoterminowe badania kohortowego (na podstawie raportu EPAR) - 11 letni okres obserwacji.

Zidentyfikowano również 2 publikacje (włączone do analizy bezpieczeństwa):

- Gordon 2012 - wyniki dla oceny profilu bezpieczeństwa z badania jednoramiennego ProLon1;
- Gordon 2016 – wyniki badania jednoramiennego fazy II (NCT000916747) dla terapii lonafarnib+prawastatyna+kwask zoledronowy; do analizy włączono dane dla AEs lonafarnibu.

33.3 Podsumowanie siły interwencji

Zastosowanie lonafarnibu (kohorta leczona w ramach badania ProLon1) wiązało się z niższą śmiertelnością pacjentów w porównaniu do kohorty nielezionej. W 2,5-letnim okresie obserwacji odnotowano 1 zgon (3,7%) w grupie 27 pacjentów leczonych lonafarnibem, podczas gdy w dopasowanej kohorcie 27 nieleczonych pacjentów odnotowano 9 zgonów (33,3%) (*conditional unadjusted* HR =0,12 (95% CI: 0,01; 0,93; p = 0,04). W badaniu ProLon2 odnotowano 3 zgony (8,3%) w grupie 36 pacjentów leczonych lonafarnibem. Wśród 36 pacjentów z dopasowanej kohorty kontrolnej odnotowano 8 zgonów (22,2%) - brak istotnych statystycznie różnic.

Analiza przeżycia dla połączonej kohorty z badań ProLon1 i ProLon2 w porównaniu z kohortą historyczną wskazuje na istotne statystycznie różnice w śmiertelności. Odnotowano 4 zgony (6,3%) wśród 63 pacjentów leczonych lonafarnibem i 17 zgonów (27,0%) wśród 63 pacjentów w dopasowanej kohorcie kontrolnej (*conditional unadjusted* HR=0,23 (95% CI: 0,06; 0,90; p = 0,04)

Wyniki retrospektywnej analizy 3-letniej przeżywalności, przedstawione w EPAR, wskazują na wzrost średniej długości życia pacjentów leczonych lonafarnibem o 0,466 roku (CI 95% 0,204; 0,728).

Zgodnie z ostatnimi zaraportowanymi wynikami (1 sierpnia 2021 r., ok. 11 lat od rozpoczęcia leczenia) 24 z 62 osób leczonych lonafarnibem oraz 46 z 82 z kohorty kontrolnej zmarło (HR=0,28 (0,154; 0,521)). Dane przedstawione w EPAR wskazują na wzrost średniej długości życia pacjentów leczonych lonafarnibem o 4,338 lata (CI 95%: 2,551; 6,126). Wyniki dotyczące ostatniej obserwacji należy interpretować z ostrożnością. Pacjenci stosowali dodatkowe (potencjalnie przynoszące korzyść) leczenie (np.prawastatyna+ kwas zoledronowy i (lub) ewerolimus).

Terapia była dobrze tolerowana. Działania niepożądane związane z lonafarnibem obejmowały łagodną biegunkę, zmęczenie, nudności, wymioty, jądłowstręt, ból brzucha obniżony poziom hemoglobiny i podwyższone wyniki parametrów wątrobowych. Działania niepożądane miały charakter przemijający.

33.4 Podsumowanie oceny ekonomicznej

Nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych dotyczących stosowanej technologii lekowej.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 opinie HAS, 1 dokument IQWiG dla oceny wiarygodności oszacowań kosztów terapii przedstawionych przez wnioskodawcę oraz informacje nt. 2 opinii w trakcie przygotowania (G-BA, NICE).

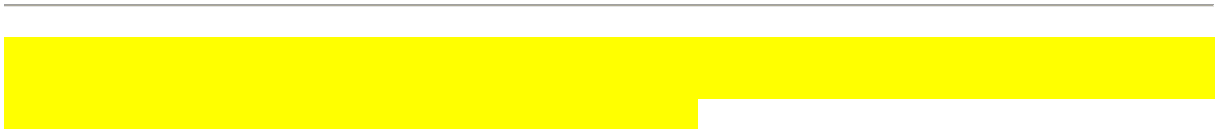
W decyzji HAS z dn.6.10.2022 r. wskazano, że deklarowane wydatki na produkt Zokinvy (lonafarnib) nie przekraczają 20 milionów euro. Wpływ na ww. wydatki określono jako nieistotny, odstąpiono od oceny farmakoekonomicznej.

IQWiG 2023 ocenił koszty przedstawione przez podmiot odpowiedzialny jako wiarygodne. Leczenie Zokinvy jest długofalowe a koszty rocznej terapii na pacjenta wahają się od 655 618 EUR do 1 965 495 EUR.

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

Analizę ograniczono do przedstawienia maksymalnego kosztu terapii na 1 pacjenta (w zależności od przyjętego pola powierzchni).

Przeprowadzone przez Agencję wyliczenia wskazują, [redacted]



Wykaz załączników

1. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 1/2023 Amvuttra
2. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 2/2023 Artesunate Amivas
3. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 3/2023 Breyanzi (DLBCL)
4. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 4/2023 Breyanzi (FL3B)
5. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 5/2023 Breyanzi (PMBCL)
6. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 6/2023 Carvykti
7. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 7/2023 Enjaymo
8. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 8/2023 Filsuvez
9. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 9/2023 Kimmtrak
10. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 10/2023 Kinpeygo
11. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 11/2023 Livmarli
12. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 12/2023 Livtensity
13. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 13/2023 Lunsumio
14. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 14/2023 Ngenla
15. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 15/2023 Nulibry
16. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 16/2023 Opdualag
17. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 17/2023 Orgovyx
18. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 18/2023 Oxbryta
19. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 19/2023 Padcev
20. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 20/2023 Pepaxti
21. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 21/2023 Pluvicto
22. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 22/2023 Pyrukynd
23. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 23/2023 Roctavian
24. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 24/2023 Skytrofa
25. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 25/2023 Tabrecta
26. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 26/2023 Tavneos
27. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 27/2023 Tecvayli
28. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 28/2023 Tepmetko
29. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 29/2023 Upstaza
30. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 30/2023 Voraxaze

-
31. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 31/2023 Vyvgart
 32. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 32/2023 Xenpozyme
 33. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 33/2023 Zokinvy

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).