



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Opracowanie zbiorcze

nr BP.425.1.2021

Data ukończenia: 19 lutego 2021 r.

Wykaz wybranych skrótów

6MWT	Test 6-minutowego marszu (ang. 6 Minute Walk Test)
AASLD	Amerykańskie Stowarzyszenie Badań nad Chorobami Wątroby (ang. American Association for the Study of Liver Diseases)
ACC	Rak kory nadnerczy (ang. Adrenal Cortical Carcinoma)
ACS	Ostry zespół piersiowy (ang. acute chest syndrome)
ACTH	Hormon adrenokortykotropowy, kortykotropina
ADP	Porfiria z niedoborem dehidrazy kwasu aminolewulinowego (ang. aminolevulinic acid dehydratase (ALAD)-deficient porphyria)
ADR	działanie niepożądane (ang. adverse reaction)
AE	Zdarzenia niepożądane (ang. Adverse Event)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHP	Ostra porfiria wątrobowa (ang. acute hepatic porphyria)
AI	inhibitor aromatazy (z ang. Aromatase Inhibitor)
AIDS	zespół nabytego niedoboru odporności, zespół nabytego upośledzenia odporności (ang. acquired immunodeficiency syndrome/acquired immune deficiency syndrome)
AIP	Ostra przerywana porfiria (ang. acute intermittent porphyria)
AKA / ACLA	Akalabrutynib (ang. <i>acalabrutinib</i>)
AKA + OBI	Akalabrutynib + obinutuzumab
ALA	kwas aminolewulinowy (ang. aminolevulinic acid)
ALAS1	syntaza kwasu aminolewulinowego typu 1 (ang. aminolevulinic acid synthase 1)
AIAT/ALAT/ALT	aminotransferaza alaninowa
ALIS/LAI	Liposomalna amikacyna w zawiesinie do inhalacji (ang. Amikacin Liposome Inhalation Suspension)
alloHSCT	Allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant)
ALP	alpelisyb
ALP	Fosfataza zasadowa
AML	Ostra białaczka szpikowa (ang. Acute Myeloid Leukaemia)
AMMI	Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada
aPTT	Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. activated partial thromboplastin time)
ARR	Bezwzględne zmniejszenie ryzyka (ang. Absolute Risk Reduction)
ARR	Roczny wskaźnik napadów (ang. Annualized Attack Rate)
AspAT/AST	aminotransferaza asparaginianowa (ang. aspartate transaminase)
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. Anatomical Therapeutic Chemical)
ATS	American Thoracic Society
AUC	Pole pod krzywą (ang. area under the curve)
Auto-HSCT	Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stem cells transplantations)
AVXS-101	Zolgensma (onasemnogen abeparwówek)
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji

AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BEN	bendamustyna
BFI-SF	Brief Fatigue Inventory-Short Form
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
BPaL	schemat leczenia pretomanidem w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem
BPI	Brief Pain Inventory
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form
BR, BEN-RTX	Bendamustyna + rytuksymab
BSA	powierzchnia ciała pacjenta (ang. body surface area)
BSC	Najlepsza opieka podtrzymująca (ang. Best Supportive Care)
BSHG	Brytyjskie Towarzystwo Hematologiczne (ang. British Society for Haematology)
BTK	Kinaza tyrozynowa Brutona (ang. <i>Bruton tyrosine kinase</i>)
BTS	British Thoracic Society
c.859G>C	Mutacja genu SMN2, określana jako pozytywny modyfikator choroby
CAD	Dolar kanadyjski
CADTH	<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CASL	Canadian Association for the Study of the Liver
CBR	wskaźnik korzyści klinicznej (ang. clinical benefit rate)
CCR	Kladrybina + cyklofosfamid + rytuksymab
CD	Choroba Cushinga (ang. Cushing Disease)
CDF	Cancer Drugs Fund
CDK4/6	inhibitory kinazy 4/6 zależnej od cyklin (z ang. Cyclin-Dependent Kinase 4/6 inhibitors);
CEA	Analiza kosztów-efektywności (ang. cost-effectiveness analysis)
CF	Mukowiscydoza (ang. Cystic Fibrosis)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medical Products for Human Use)
CHO	Komórki jajnika chomika chińskiego (ang. Chinese hamster ovary Cells)
CHOP-INTEND	Test zaburzeń nerwowo-mięśniowych dla niemowląt w Szpitalu Dziecięcym w Filadelfii (ang. <i>Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CLB	Chlorambucyl
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa (ang. <i>Chronic Lymphocytic Leukaemia</i>)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (ang. cost-minimisation analysis)
CML	Przewlekła białaczka szpikowa (ang. chronic myeloid leukemia)
CMS	Centers for Medicare and Medicaid Services
COMP	Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych (ang. Committee for Orphan Medicinal Products)
CPOX	Oksydaza koproporfirynogenu (ang. coproporphyrinogen oxidase)
CR	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
CR	Remisja całkowita (ang. Complete Remission)

CRi	Remisja całkowita z niepełną regeneracją hematologiczną (ang. CR with incomplete blood count recovery)
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. cost-utility analysis)
CushingQoL	Kwestionariusz jakości życia Cushinga
DALY	Lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. Disability Adjusted Life-Years)
DAR	Daratumumab
DB	Podwójne zaślepienie (ang. double-blind)
DEX	Deksametazon
DLBCL	chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma)
DMC	Komitet monitorujący dane (ang. Data Monitoring Committee)
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response)
DPL	Dobra Praktyka Laboratoryjna
DSRCT	desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy
DST	test hamowania deksametazonem (ang. dexamethasone suppression test)
DW	Współczynnik wagowy choroby (ang. Disability Weight)
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)
EASL	Europejskie Towarzystwo Badań nad Wątrobą (ang. European Association for the Study of the Liver)
EAU	European Association of Urology
ECL	Badanie elektrochemiluminescencyjne
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG	Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG PF	stan sprawności (ang. performance score) wg skali Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	Elektroniczna karta obserwacji klinicznej (ang. electronic case report form)
eGFR	Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate)
eGRF	szacowany stopień filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
EKG	Elektrokardiografia
ELISA	Test immunoenzymatyczny (ang. <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EOS	Koniec badania (ang. End of Study)
EOT	Koniec terapii (ang. End of Treatment)
EPAR	Raport EMA (ang. European Public Assessment Report)
EPO	Erytropoetyna
EQ-5D-3L, EQ-5D-5L	kwestionariusze pomiaru jakości życia (ang. EuroQol five dimensions questionnaire)
ERCUSYN	The European Register on Cushing's Syndrome
ERS	European Respiratory Society
ES	The Endocrine Society
ESA	Czynnik stymulujący erytropoezę (ang. <i>erythropoiesis stimulation agent</i>)
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infection
ESE	The European Society of Endocrinology

ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ang. European Society for Medical Oncology)
EU	Unia Europejska (ang. European Union)
EUR	Euro – nazwa waluty wprowadzonej w większości państw Unii Europejskiej
evLYG	equal value life-years gained
FAB classification	Klasyfikacja francusko-amerykańsko- brytyjska (ang. <i>French-American-British</i>)
FAS	Analiza pełnej populacji badanej (ang. full analysis set)
FCR	Fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FUL	fulwestrant
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBD	Globalne obciążenie chorobami (ang. <i>Global Burden of Disease</i>)
GBP	Funt szterling
G-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte-colony stimulating factor</i>)
GFR	Współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. glomerular filtration rate)
GGN/U LN	Górna granica normy (ang. Upper Limit of Normal)
GHDx	ang. Global Health Data Exchange
GIST	Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. Gastrointestinal Stromal Tumour)
GIV	Giwosyran (ang. givosiran)
GLAS	Glasdegib
GM-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (ang. <i>granulocyte macrophage-colony stimulating factor</i>)
GMO	Organizm modyfikowany genetycznie (ang. <i>Genetically Modified Organism</i>)
GnRH	Hormon uwalniający gonadotropinę (ang. gonadotropin-releasing hormone)
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation
GRH	Zmiana globalnej oceny zdrowia (ang. Global Rating of Health)
GSK	Glikokortykosteroidy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
Hb	Hemoglobina
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (ang. Hepatitis B Virus)
HCC	Rak wątrobowokomórkowy (ang. hepatocellular carcinoma)
hCG	Ludzką gonadotropina kosmówkowa
HCP	Dziedziczna koproporfirią (ang. hereditary coproporphyrria)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (ang. Hepatitis C Virus)
HDMP	Duże dawki metylprednizolonu (ang. <i>high-dose methylprednisolone</i>)
HER2-ujemny/(-)	brak nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. Human Epidermal growth factor Receptor 2)
Hgb	Hemoglobina
HIQA	Health Information and Quality Authority

HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (ang. Human Immunodeficiency Viruses)
HMA	Leki hipometylujące (ang. Hypomethylating Agents)
HMBS	syntaza hydroksymetylbilanu (ang. hydroxymethylbilane synthase)
HR	Ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i>)
HR-dodatni/(+)	ekspresja receptora hormonalnego (ang. Hormone Receptor)
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. Health-Related Quality of Life)
HSCT	Transplantacja komórek krwiotwórczych (ang. hematopoietic stem cell transplantation)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
HU/HC	Hydroksymocznik/hydroksykarbamid
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych rewizja 10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision)
ICD-11	Jedenasta wersja Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICD-9-CM	Międzynarodowa klasyfikacja chorób, rewizja dziewiąta, modyfikacja kliniczna (ang. International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification)
ICER	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej (ang. Incremental Cost-Effectiveness Ratio)
ICER 2020	Raport Institute for Clinical and Economic Review
ICF	Formularz świadomej zgody (ang. <i>Informed Consent Form</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. incremental cost-utility ratio)
IDMC	niezależny komitet monitorowania danych (IDMC – ang. independent data monitoring committee)
IDSA	Infectious Disease Society of America
IFN	Interferon
IMAO	inhibitory monoaminooksydazy (ang. monoamine oxidase inhibitors)
IMiD	Lek immunomodulujący (ang. immunomodulatory drug)
IMP	badany produkt leczniczy (ang. Investigational Medicinal Product)
IMWG	Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka (ang. International Myeloma Working Group)
INR	Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. international normalized ratio)
IPSS	Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy (ang. <i>International Prognostic Scoring System</i>),
IPSS-R	Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny (ang. <i>Revised International Prognostic Scoring System</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (ang. Institute for Quality and Efficiency in Health Care)
IR	idelalizyb + rytuksymab
IRC	Niezależny Komitet Oceniający (ang. Independent Review Committee)
ISS	Międzynarodowy System Oceny Zaawansowania Klinicznego (ang. International Staging System)
ITT	Zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. Intention to Treat)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. Intention To Treat Analysis)
ITT	Populacja z zamiarem leczenia, bez wykluczeń (ang. <i>Intention To Treat population</i>)

IUGR	Wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu (ang. Intrauterine Growth Restriction)
IZA	Izatuksymab
KAR	Karfilzomib
KE	Komisja Europejska
KKCz	Koncentrat krwinek czerwonych
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LCI	wskaźnik czystości płuc (ang. lung clearance index)
LDAC	Cytarabiną w niskiej dawce (ang. Low-Dose Cytarabine)
IdDEX	Małe dawki deksametazonu (ang. low-dose dexamethasone)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. - Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 poz. 944)
LEN	Lenalidomid
LLN	Dolna granica normy (ang. Lower Limit of Normal)
LS	metoda najmniejszych kwadratów (ang. least square)
LSMD	Różnica średnich najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean difference)
LUS	Luspatercept
LY	Lata życia (ang. Life Years)
LYG	Zaoszczędzone lata życia (ang. Life Years Gained)
LZ	Lecznictwo zamknięte
MAC	Mycobacterium avium Complex
MASC	rak wydzielniczy analogu sutka
MCID	najmniejsza różnica istotna klinicznie (ang. minimal clinically important difference)
MD	Średnia różnica (ang. mean difference)
MD	Różnica median (ang. difference of median)
MDR	Schemat wielolekowy (ang. Multi-Drug Regimen)
MDR	gruźlica płuc wielolekooporna (ang. multidrug-resistant)
MDS	Zespoły mielodysplastyczne (ang. <i>myelodysplastic syndromes</i>)
MDS-EB	MDS z nadmiarem blastów (ang. <i>MDS with excess of blasts</i>)
MDSMLD	MDS z wieloliniową dysplazją (ang. <i>MDS with multilineage dysplasia</i>)
MDS-SLD	Dysplazja jednej linii komórkowej w MDS (ang. <i>MDS with single lineage dysplasia</i>)
MDS-SLDRS	MDS z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (ang. <i>MDS-MLD with ring sideroblasts</i>)
MIC	Minimalne stężenie hamujące (ang. Minimum Inhibitory Concentration)
mITT	Populacja ITT z dodatkowymi wykluczeniami (ang. <i>Modified Intent To Treat population</i>)
MM	Szpiczak mnogi (ang. multiple myeloma)
MMRM	Metoda pomiarów wielokrotnych w modelu efektów mieszanych (ang. mixed-effect model repeated measures)
mOS	Mediana przeżycia całkowitego (ang. median Overall Survival)
MR	Odpowiedź minimalna/mniejsza (ang. Minor Response)
MRD	Minimalna choroba resztkowa (ang. Minimal Residual Disease)
MRI	Rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance imaging)

mRNA	Matrycowy kwas rybonukleinowy (ang. messenger ribonucleic acid)
MTA	główna zaleta terapeutyczna (ang. major therapeutic advantage)
MTD	Maksymalna tolerowana dawka (ang. Maximum Tolerated Dose)
mTOR	ssaczy cel rapamycyny (ang. mammalian target of rapamycin)
mUFC	Średnie stężenie wolnego kortyzolu w moczu
MXB	Myrcludex B (bulewiryd)
MZ	Minister Zdrowia / Ministerstwo Zdrowia
NBP	Narodowy Bank Polski
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nd	nie dotyczy
NE	Nieoszacowane (ang. Not Estimated)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIZP	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNT	Liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu zdarzeniu (ang. number needed to treat)
NR	Nie osiągnięto (ang. not reached)
NSR	numeryczna skala oceny (ang. numeric rating scale).
NTM	Prątki niegruźlicze (ang. Non-Tuberculous Mycobacterial)
OBI+CLB	Obinutuzumab + chlorambucyl
Odstęp QT/QTc	Fragment zapisu elektrokardiograficznego od początku załamka Q do końca załamka T, obejmujący wspólny czas trwania zespołu QRS, odcinka ST i załamka T
OLE	Kontynuacja badania prowadzona metodą otwartej próby (ang. open-label extension)
OR	Iloraz szans (ang. Odds Ratio)
ORR	Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. overall response rate)
OS	Przeżycie całkowite (ang. Overall Survival)
OTC	leki wydawane bez przepisu lekarza (ang. over-the-counter drug)
OUC	Optymalna zwykła opieka nad pacjentem (ang. optimal usual care)
p	poziom istotności statystycznej
p.c.	powierzchnia ciała
p.k.	Punkt końcowy
PBG	Porfobilinogen (ang. porphobilinogen)
PBL, PLC	placebo
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. polymerase chain reaction)
PCS	Sumaryczna komponenta fizyczna (ang. Physical Component Summary)
PD	Farmakodynamika (ang. pharmacodynamic)
PDGFRA	Receptor alfa płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha)
PEG-IFNα	Pegylowany interferon alfa-2a

PET-CT	pozytonowa tomografia emisyjna z tomografią komputerową (ang. positron emission tomography computed tomography)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. Progression-Free Survival)
PGIC	Ocena wrażenia zmiany ogólnego stanu zdrowia przez pacjentów (ang. patient global impression of change)
PGSz	Polska Grupa Szpiczakowa
PH1	pierwotna hiperoksaluria typu 1 (ang. primary hyperoxaluria type 1)
PI	Inhibitor proteasomów (ang. proteasome inhibitor)
PI3K	kinaza 3-fosfatydyloinozytolu (z ang. phosphoinositide 3-kinase)
PIK3CA	kinaza 3 4,5 dwufosforanu fosfatydyloinozytolu, podjednostka katalityczna alfa (z ang. Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha)
PK	Farmakokinetyka (ang. pharmacokinetic)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PLB	Placebo
PLN	Złoty – podstawowa jednostka monetarna w Polsce
PNCR	ang. <i>Pediatric Neuromuscular Clinical Research</i>
PNH	Komórki nocnej napadowej hemoglobinurii (ang. <i>paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i>)
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
POL	polatuzumab wedotyny
POM	Pomalidomid
PomDex	Schemat pomalidomid + deksametazon
PPOX	Oksydaza protoporfirynogenu (ang. protoporphyrinogen oxidase)
PR	Remisja częściowa, odpowiedź częściowa (ang. Partial Remission)
PRi	Remisja częściowa z niepełną regeneracją hematologiczną (ang. PR with incomplete blood count recovery)
PROs	Wyniki raportowane przez pacjentów (ang. patient-reported outcomes)
PSUR	okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic Safety Update Report)
PT/INR	Czas protrombinowy
PTM	Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
PWZW B	Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B
QALY	Długość życia skorygowana o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
QALYG	Dodatkowe/zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Years Gained</i>)
QoL	Jakość życia (ang. Quality of life)
QoL-B	Jakość życia – rozstrzenie oskrzeli (ang. Quality of Life – Bronchiectasis)
QT	fragment zapisu elektrokardiograficznego od początku załamka Q do końca załamka T
R/R	nawrotowy/ oporny (ang. relapsed/refractory)
RAEB	Niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów (ang. <i>refractory anemia with excess of blasts</i>)
RARS	Niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (ang. <i>refractory anemia with ring sideroblasts</i>)

RBC	Eryocyty/krwinki czerwone (ang. <i>red blood cells</i>)
RBC – TI	Niezależność od transfuzji czerwonych krwinek (ang. <i>red blood cell transfusion independence</i>)
RCMD	Cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją (ang. <i>refractory cytopenia with multilineage dysplasia</i>)
RCMD-RS	Cytopenia oporna na leczenie z wieloliniową dysplazją z obecnością pierścieniowatych syderoblastów (ang. <i>refractory cytopenia with multilineage dysplasia and ringed sideroblasts</i>)
RCT	Randomizowane kontrolowane badania kliniczne (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RCUD	Cytopenia oporna na leczenie z jednoliniową dysplazją (ang. <i>refractory cytopenia with unilineage dysplasia</i>)
RDTL	Ratunkowy Dostęp Technologii Lekowych
RF	ang. <i>residual function mutations</i>
rHuEPO	Rekombinowana ludzka erytropoetyna (ang. <i>recombinant human EPO</i>)
RNA	Kwas rybonukleinowy (ang. <i>ribonucleic acid</i>)
RP	Rada Przejrzystości
RP2D	Zalecana dawka II fazy (ang. <i>Recommended Phase 2 Dose</i>)
Rpz	Kategoria dostępności produktu leczniczego: wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania
RR	Ryzyko względne (ang. <i>Relative Risk</i>)
RRR	Względne zmniejszenie ryzyka (ang. <i>Relative Risk Reduction</i>)
RSS	Instrumenty Podziały ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Schemes</i>)
RTG	Badanie radiologiczne
RTX	rytuksymab
RWE	Wyniki z rzeczywistej praktyki (ang. <i>real-world evidence</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>Serious Adverse Event</i>)
SCC	Konwersja posiewu płwociny (ang. <i>Sputum Culture Conversion</i>)
SCD	Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa (ang. <i>sickle cell disease</i>)
SCT	przeszczepienie komórek macierzystych (ang. <i>stem cell transplantation</i>)
SD	Choroba stabilna (ang. <i>Stable Disease</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SF-12	12-elementowa skrócony kwestionariusz do oceny zdrowia (ang. <i>12-Item Short Form Health Survey</i>)
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
siRNA	Mały interferujący kwas rybonukleinowy (ang. <i>small interfering ribonucleic acid</i>)
SLD	Dysplazja jednej linii komórkowej (ang. <i>single lineage dysplasia</i>)
SLD-RS	Dysplazja jednej linii komórkowej i obecność pierścieniowatych syderoblastów (ang. <i>myelodysplastic syndrome with multilineage dysplasia with ring sideroblasts</i>)
SMA	Rdzeniowy zanik mięśni (ang. <i>Spinal Muscular Atrophy</i>)
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMN	Białko przeżycia neuronów ruchowych (ang. <i>Survival Motor Neuron</i>)
SMN1	Gen przeżycia neuronu ruchowego 1 (ang. <i>Survival of motor neuron 1</i>)

SMN2	Gen przeżycia neuronu ruchowego 2 (ang. <i>Survival of motor neuron 2</i>)
SQS	Skala półilościowa (ang. Semi-Quantitative Scale)
STC/ITC	Porównanie metodą symulacji (ang. Simulated Treatment Comparison)/Porównanie pośrednie (ang. Indirect Treatment Comparison)
SUSTAIN	Badanie rejestracyjne produktu leczniczego Adakveo
TB	gruźlica (łac. tuberculosis)
TBL	bilirubina całkowita (ang. total bilirubin level)
TCD	Przeznaczszkowa ultrasonografia dopplerowska (ang. Transcranial Doppler)
TDF	Tenofowir
TEAE	Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. Treatment-Related Adverse Event)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TEZ	tezakافتor
TGF-β	Transformujący czynnik wzrostu-β
TK	Tomografia komputerowa
TKI	Inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. Tyrosine Kinase Inhibitor)
TLV	szw. <i>Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket</i>
tMDS	<i>Therapy-related MDS</i>
TNF-α	Czynnik martwicy nowotworów (ang. tumor necrosis factor α)
UE	Unia Europejska (ang. European Union)
UK	United Kingdom
ULN	Górna granica normy (ang. upper limit of normal)
UN	Niezaspokojona potrzeba zdrowotna (ang. unmet need)
UNM	Udar niedokrwienny mózgu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USA	Stany Zjednoczone Ameryki (ang. United States of America)
USD	Dolar amerykański
VEN-RTX	Wenetoklaks + rytuksymab
vg	Genomy wektora
VOC	Przełom naczyniowo-okluzyjny (ang. vaso-occlusive crisis)
VP	Porfiria mieszana (ang. variegated porphyria)
VZP	cs. <i>Všeobecná Zdravotní Pojišťovna</i>
WBC	Białe krwinki tj. leukocyty (ang. <i>White Blood Cells</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016
WZW	Wirusowe zapalenie wątroby
XDR	gruźlica płuc o rozszerzonej oporności na leki (ang. extensively drug resistant)
YLL	Utracone lata życia (ang. Years of Life Lost)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	12
Problem decyzyjny.....	13
1. Adakveo (kryzanlizumab)	14
2. Arikayce liposomal (mikacyna).....	19
3. Ayvakyt (awaprytynib)	24
4. Blenrep (belantamab mafodotin)	29
5. Calquence (akalabrutynib)	33
6. Daurismo (glasdegibum)	41
7. Givlaari (giwosyran sodowy)	47
8. Hepcludex (bulewirtyd).....	53
9. Idefirix (imlifidaza).....	59
10. Isturisa (osilodrostat).....	62
11. Obiltoxaximab SFL (obiltoxaximab)	66
12. Oxlumo (lumazyran).....	68
13. Piqray (alpelisyb).....	71
14. Polivy (polatuzumab wedotyna)	75
15. Pretomanid FGK/Drovprela (pretomanid).....	80
16. Reblozyl (luspatercept).....	83
17. Rozlytrek (entrektytib)	95
18. Sarclisa (izatuksymab).....	99
19. Zolgensma (onasemnogen abeparwówek).....	103
Wykaz załączników	110

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 40 ust. 2. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.) ustalenie poziomu innowacyjności technologii lekowych stosowanych w onkologii lub chorobach rzadkich oraz ustalenie danych gromadzonych w rejestrze medycznym, w tym między innymi wskaźników oceny efektywności terapii i oczekiwanych korzyści zdrowotnych dokonywane jest przez Agencję w formie wykazu technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności nie rzadziej niż raz do roku.

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

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

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

- Charakterystyka technologii medycznej,
- Ocena potrzeby zdrowotnej,
- Wielkość populacji docelowej,
- Jakość dowodów naukowych,
- Ocena siły interwencji,
- Ocena farmakoekonomiczna,
- Ocena niepewności wnioskowania.

1. 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

PRZEDMIOT ANALIZY

Produkt leczniczy Adakveo (kryzanlizumab) posiada status leku sierocego. Lek nie jest stosowany w leczeniu przeciwnowotworowym. Wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego obejmuje zapobieganie nawracającym przełomom naczyniowo-okluzyjnym (ang. *vaso-occlusive crisis*, VOC) u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową w wieku 16 lat i starszych w leczeniu skojarzonym z hydroksymocznikiem/hydroksykarbamidem (HU/HC) lub w monoterapii u pacjentów, u których podawanie HU/HC jest nieodpowiednie lub niewystarczające.

Kryzanlizumab jest selektywnym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (mAb) IgG2 kappa, które z dużym powinowactwem wiąże się z P-selektyną i blokuje interakcje z jej ligandami, w tym glikoproteinowym ligandem1 P-selektyny. Adhezja wielu komórek przy udziale P-selektyny jest kluczowym czynnikiem w patogenezie okluzji naczyń i przełomów naczyniowo-okluzyjnych.

Zalecana dawka produktu leczniczego Adakveo to 5 mg/kg mc., podawana w infuzji dożylniej trwającej 30 minut w tygodniu 0., w tygodniu 2., a następnie co 4 tygodnie. Kryzanlizumab może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z HU/HC.

Przed podaniem produktu leczniczego Adakveo należy rozcieńczyć w roztworze chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań lub 5% roztworze dekstrozy. Rozcieńczony roztwór musi być podawany w infuzji dożylniej przez jałowy, niepirogenny filtr o średnicy otworów 0,2 mikrona wbudowany w linię infuzyjną, a czas infuzji to 30 minut. Nie wolno podawać produktu w szybkim wstrzyknięciu dożylnym lub bolusie.

Czas stosowania terapii: nie sprecyzowano.

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Nadwrażliwość na produkty komórek jajnika chomika chińskiego (CHO). Zaleca się unikanie stosowania produktu Adakveo w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.

OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa (ang. *sickle cell disease*, SCD) to **grupa dziedzicznych hemoglobinopatii** (ICD-10: D57.0-D57.8). Najczęstsze genotypy obejmują anemię sierpowatą (Hb-SS), sierpowate beta-talasemie (Hb-S β 0 i Hb-S β +), chorobę z Hb-SC i sierpowatość wrodzoną przetrwałą (S-HPFH).

Zgodnie z definicją epidemiologiczną (częstość występowania 1/50 tys. lub mniejsza) SCD zaliczana jest do chorób ultrazadkich (ORPHA: 232).

Choroba objawia się zwykle po raz pierwszy u niemowląt w wieku około 3–6 miesięcy. Objawy anemii sierpowatokrwinkowej różnią się u pacjentów, ale na ogół są spowodowane okresowymi zdarzeniami okluzyjno-naczyniowymi (VOC) i przewlekłą anemią hemolityczną.

Zdarzenia okluzyjno-naczyniowe powodują niedokrwienie tkanek prowadzące do ostrego i przewlekłego bólu zlokalizowanego głównie w klatce piersiowej, plecach, rękach, stopach i stawach. Zdarzenia te powodują również uszkodzenie narządów wpływające na każdy układ narządów, w tym kości, śledzionę, wątrobę, mózg, płuca, nerki i stawy.

SCD występuje najczęściej u pacjentów pochodzenia afrykańskiego (z uwagi na ochronne działanie postaci heterozygotycznej przeciw malarii). Obecnie częstość jej występowania w UE szacuje się na $\leq 2,1/10000$ mieszkańców.

Zgodnie z danymi badania *Global Burden of Disease* (GBD 2019) zapadalność w Polsce na SCD (D57.0-D57.819) dla roku 2019 wynosi 36 przypadków, w tym 26 kobiet oraz 10 mężczyzn. Szacowana dla roku 2019 chorobowość w Polsce to 622 przypadki (529 kobiet oraz 93 mężczyzn). Chorobowość w grupie wiekowej 15+ to odpowiednio 257 kobiet oraz 26 mężczyzn.

Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa to choroba chronicznie wyniszczająca oraz wpływająca na długość i jakość życia. Ostry zespół piersiowy jest główną przyczyną śmiertelności w niedokrwistości sierpowatokrwinkowej.

Szacowana wartość wskaźnika YLL (ang. *Years of Life Lost*) dla pacjentów z SCD (D57.0-D57.819) w Polsce wynosi 0,35/100 tys.¹.

Zgodnie z danymi GBD 2019 średnie wagi niepełnosprawności (ang. *Disability Weights*, DW) dla SCD (za wyłączeniem cechy sierpowatokrwinkowości, ICD-10: D57.3) [waga (95% CI)] w zależności od stanu ciężkości oraz występowania przełomów naczyniowo-okluzyjnych (VOC) i/lub udarów niedokrwiennych mózgu wynoszą (UNM):

- Brak anemii:
 - VOC: 0,333 (0,231-0,448),
 - VOC+UNM: 0,541 (0,39; 0,685).
- Poważna anemia:
 - VOC: 0,431 (0,309-0,562),
 - VOC+UNM: 0,607 (0,454; 0,747).

Według danych GBD z 2019 roku wskaźniki dla utraconych lat życia (YYL) wraz z 95% przedziałem ufności dla Polski wynosiły (współczynnik na 100 tys.):

- ogółem: 0,35 (95%CI: 0,26; 0,48),
- kobiety: 0,60 (95%CI: 0,43; 0,83),
- mężczyźni: 0,09 (95%CI: 0,06; 0,12).

Obecnie niedokrwistość sierpowatokrwinkową wykrywa się najczęściej podczas rutynowych badań noworodków². Choroba ta występuje najczęściej u pacjentów pochodzenia afrykańskiego. Oczekiwana długość życia u pacjentów z SCD wynosi 42–53 lata dla mężczyzn i 48–58 lat dla kobiet³.

Postępowanie terapeutyczne w niedokrwistości sierpowatokrwinkowej obejmuje stosowanie leków przeciwzapalnych, przeciwbólowych oraz antybiotykoterapię (zapobieganie i leczenie zakażeń), szczepienia ochronne, suplementację kwasu foliowego, transfuzję krwinek, terapie chelatujące żelazo (u pacjentów z nadmiernym obciążeniem żelazem). U wybranych pacjentów można zastosować przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych.

Odnalezione wytyczne *British Society for Haematology* (BSHG 2018) nie odnoszą się do zastosowania kryzalizumabu u pacjentów z SCD (publikacja wytycznych przed rejestracją leku). Projekt rekomendacji *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) stanowi, że lek Adakveo nie jest rekomendowany w przedmiotowym wskazaniu.

Rekomendowaną przez BSHG 2018 oraz wskazywaną w projekcie rekomendacji NICE terapią farmakologiczną mającą na celu zmniejszenie liczby przełomów naczyniowo-okluzyjnych jest **hydroksykarbamid** (hydroksymocznik). Należy mieć na uwadze, iż hydroksykarbamid nie jest dobrze tolerowany przez część pacjentów.

Komisja NICE podczas oceny refundacyjnej zwróciła uwagę, iż oprócz hydroksymocznika jako komparator dla kryzalizumabu należy rozważyć regularne transfuzje krwi. W opinii Komisji allogeniczny przeszczep komórek macierzystych nie jest odpowiednim komparatorem dla ocenianej technologii.

Przedmiotowe wskazanie (zapobieganie nawracającym przełomom naczyniowo-okluzyjnym u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową) nie było poddane wcześniejszej ocenie w AOTMiT.

Hydroksykarbamid jest refundowany zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. we wskazaniach obejmujących niedokrwistość sierpowatokrwinkową (D57).

¹ Global Burden of Disease. Pozyskano z: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp z 14.01.2021 r.

² Andra H. (2015). Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa w czasie ciąży. Pozyskano z: <https://podyplomie.pl/ginekologia/17705.niedokrwistosc-sierpowatokrwinkowa-w-czasie-ciazy>, dostęp z 15.01.2020 r.

³ EMA. CHMP assessment report. Adakveo. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/adakveo-epar-public-assessment-report_en.pdf, dostęp z 17.01.2020 r.

Pacjentom, w zależności od potrzeb, finansowane są leki przeciwzapalne, leki przeciwbólowe i antybiotykoterapia oraz w ramach hospitalizacji i hospitalizacji jednego dnia świadczenia przetoczenia krwi i preparatów krwiopochodnych.

WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Na podstawie dostępnych danych założono, że populacja kwalifikująca się do leczenia produktem Adakveo wynosi:

- w pierwszym roku: 63 pacjentów,
- w drugim roku: 63 pacjentów.

JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

Badanie rejestracyjne (SUSTAIN (SeIG1-00005)) produktu leczniczego Adakveo (kryzanlizumab) stosowanego w zapobieganiu nawracającym przełomom naczyniowo-okluzyjnym (VOC) u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową w wieku 16 lat i starszych w leczeniu skojarzonym z hydroksymocznikiem/hydroksykarbamidem (HU/HC) lub w monoterapii to trójramienne badanie z randomizacją II fazy z zastosowaniem placebo.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był roczny wskaźnik VOC. W badaniu oceniano również roczny odsetek dni hospitalizacji, czas do wystąpienia pierwszego i drugiego VOC oraz roczny odsetek niepowikłanych VOC.

W badaniu pacjenci otrzymywali dożylnie kryzanlizumab przez 52 tygodnie w dawce odpowiednio 5 mg/kg oraz 2,5 mg/kg w każdym z dwóch ramion interwencji (dwie dawki nasycające w odstępie 2 tygodni, a następnie dawki podtrzymujące co 4 tygodnie). W ramieniu kontroli pacjenci otrzymywali placebo.

Populacja badana obejmowała zarówno pacjentów przyjmujących jak i nieprzyjmujących HU/HC. Pacjenci mogli przyjmować produkty lecznicze w celu złagodzenia bólu (tj. paracetamol, NLPZ i opioidy) oraz otrzymywać sporadycznie transfuzje krwi.

Pacjentów randomizowano do grup w stosunku 1:1:1 ze stratyfikacją według liczby kryzysów w poprzednim roku (2–4 lub 5–10) i jednoczesnego stosowania hydroksymocznika (tak lub nie).

Okres obserwacji w badaniu rejestracyjnym wynosił łącznie 58 tygodni. Liczebność próby badanej wynosiła 198 pacjentów.

Badanie rejestracyjne przeprowadzone zostało z zastosowaniem kryzanlizumabu SeIG1. Obecna formuła produktu leczniczego Adakveo to SEG101.

Wiarygodność badania SUSTAIN oceniono według narzędzia Risk of Bias Tool 1.0 The Cochrane Collaboration – zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 6 z 7 domen. Wysokie ryzyko błędu systematycznego zidentyfikowano w domenie kompletności danych.

OCENA SIŁY INTERWENCJI

W badaniu rejestracyjnym nie oceniano wpływu terapii kryzanlizumabem na przeżycie pacjentów.

W badaniu rejestracyjnym (SUSTAIN) nie odnotowano istotnej zmiany (w porównaniu do poziomu wyjściowego na początku badania) w zakresie jakości życia ocenianej przy zastosowaniu kwestionariusza BPI.

U pacjentów leczonych kryzanlizumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z HU/HC zaobserwowano znamiennej statystycznie redukcję rocznego odsetka przełomów naczyniowo-okluzyjnych (pierwszorzędowny punkt końcowy badania) (istotnie statystycznie zmniejszenie mediany rocznego odsetka VOC o 45,3% w porównaniu z placebo; estymator Hodgesa-Lehmana, mediana różnicy bezwzględnej = -1,01 w porównaniu z placebo, 95% CI: -2,00; 0,00, wartość p=0,010) (SUSTAIN).

Stosowanie kryzanlizumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z HU/HC wiązało się z porównywalnym profilem bezpieczeństwa względem placebo. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w badaniu rejestracyjnym wynosiła odpowiednio w grupie badanej (5,0 mg/kg) 86,4% oraz w grupie kontrolnej 88,7%. Występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowano u 25,8% pacjentów otrzymujących kryzanlizumab w dawce 5,0 mg/kg oraz u 27,4% pacjentów w grupie placebo. Częstość zgonów w głównym badaniu w okresie leczenia była podobna w obu grupach, 3% w grupie pacjentów otrzymujących kryzanlizumab w dawce 5,0 mg/kg (2 pacjentów) oraz 3,2% w grupie placebo (2 pacjentów) (SUSTAIN). Podsumowanie najważniejszych wyników przedstawiono w tabeli.

Parametr	Adakveo 5 mg/kg N=67	Placebo N=65	Parametr (95% CI)	Wartość p
<i>Populacja/Okres obserwacji</i>	<i>ITT, 58 tyg.</i>			
Przeżycie całkowite w badanej populacji n/N (%)	65/67 (97,0)	63/65 (96,9)	RR=1,001* (0,942; 1,063)	0,976*
Jakość życia (QoL)	-	-	-	brak istotnych różnic
Roczny odsetek VOC (%)	1,63	2,98	MD=0,596 (0,436-0,814)	0,0010

* obliczenia własne Agencji; RR – ryzyko względne; MD – różnica median.

OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

Z uwagi na istotne ograniczenia danych do modelowania pochodzących z badania rejestracyjnego odstąpiono od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Oszacowany roczny koszt terapii kryzanlizumabem (397 579,0 PLN; oszacowanie własne Agencji) 2,5-krotnie przekracza przyjęty w Polsce próg opłacalności (155 514 PLN).

Zgodnie z analizą *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER 2020) stosowanie kryzanlizumabu wiązało się z uzyskaniem ICER (inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; ang. *incremental cost-effectiveness ratio*) równego 1 100 000 USD/QALY (4 070 000 PLN/AQLY) w porównaniu z optymalną, zwykłą opieką nad pacjentem (ang. *optimal usual care*, OUC). Przy progu opłacalności wynoszącym 1 000 000 USD/QALY prawdopodobieństwo uzyskania efektywności kosztowej kryzanlizumabu wynosi 40%.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dot. stosowania kryzanlizumabu u pacjentów z niedokrwistością sierpowatokrwinkową. W 4 krajach: Wielka Brytania, Niemcy, Niderlandy, Szwecja, rozpoczęto proces oceny refundacyjnej w przedmiotowym wskazaniu lub jest on planowany. Wstępna rekomendacja NICE (ocena w toku, etap: zakończone konsultacje publiczne) stanowi co następuje: „Kryzanlizumab w zapobieganiu przełomom sierpowatokrwinkowym w niedokrwistości sierpowatokrwinkowej nie jest zalecany do stosowania w NHS”. NICE wskazał na niepewność oszacowania skuteczności z uwagi na krótki horyzont czasowy badania i małą liczebność próby oraz znaczące przekroczenie progu efektywności kosztowej dla scenariusza podstawowego.

OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Zidentyfikowano następujące niepewności w ocenie leku, m.in:

- Populacja badania rejestracyjnego obejmująca w większości pacjentów rasy czarnej lub Afroamerykanów (91,9%).
- Niski odsetek pacjentów w wieku 16–18 lat w badaniu rejestracyjnym.
- W badaniu rejestracyjnym interwencja została porównana do placebo (brak porównania z aktywnym komparatorem).
- 58 tygodniowy horyzont czasowy badania rejestracyjnego.
- W badaniu rejestracyjnym nie oceniano wpływu terapii kryzanlizumabem na przeżycie całkowite.
- Znacząca utrata pacjentów z badania rejestracyjnego.
- Niepewność metodologii statystycznej badania rejestracyjnego w odniesieniu do oszacowania efektu leczenia, a także postępowania z brakującymi danymi.
- Brak danych pozwalających na ocenę trwałości obserwowanych w badaniu rejestracyjnym efektów leczenia.
- Ocena bezpieczeństwa leku oparta na danych dotyczących stosowania kryzanlizumabu w dwóch formułacjach (SeIG1 oraz SEG101).

- Brak długoterminowych danych dot. bezpieczeństwa leku.
- Szacowane wartości wskaźnika YLL oraz DALY w raporcie przedstawiono dla wszystkich genotypów SCD (D57.0-D57.819) oraz grup wiekowych niezależnie od występowania VOC. Dodatkowo dla chorych w wieku 15 lat i powyżej przedstawiono wartości bezwzględne YLL oraz DALY.
- Szacowane wagi niesprawności (DW) w raporcie przedstawiono w zależności od występowania VOC oraz UNM dla wszystkich grup wiekowych.
- Szacowane dane dot. chorobowości, zapadalności oraz liczby zgonów w raporcie przedstawiono dla wszystkich genotypów SCD (D57.0-D57.819) oraz grup wiekowych oraz dla chorych w wieku 15 lat i powyżej.
- Prawdopodobne przeszacowanie populacji docelowej (brak oszacowań dot. przeciwwskazania do terapii oraz estymacji udziału w rynku – wartość maksymalna).

2. Arikayce liposomal (mikacyna)

we wskazaniu: leczenie zakażeń płuc wywołanych przez prątki niegruźlicze *Mycobacterium avium* Complex (MAC) u osób dorosłych z ograniczonymi możliwościami leczenia, u których nie występuje mukowiscydoza

CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

Arikayce liposomal (amikacinum) 590 mg dyspersja do nebulizacji.

Kod ATC: J01GB06 – Leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, inne aminoglikozydy.

Produkt leczniczy Arikayce liposomal ma status leku sierocego.

Zalecana dawka to jedna fiołka (590 mg), podawana raz na dobę w postaci inhalacji doustnej. Produkt leczniczy ARIKAYCE liposomal należy stosować w skojarzeniu z innymi lekami przeciwbakteryjnymi działającymi na zakażenia płuc wywołane przez *Mycobacterium avium* Complex.

Podanie wziewne tylko przy użyciu systemu nebulizacyjnego Lamira (nebulizator, głowica i jednostka centralna).

OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Zdefiniowanie stanu klinicznego

Produkt leczniczy Arikayce liposomal jest wskazany do stosowania w leczeniu zakażeń płuc wywołanych przez prątki niegruźlicze (ang. *non-tuberculous mycobacterial*, NTM) *Mycobacterium avium* Complex (MAC) u osób dorosłych z ograniczonymi możliwościami leczenia, u których nie występuje mukowiscydoza.

Kod ICD-10: A31.0 Płucne zakażenia prątkowe.

Niegruźlicze zakażenie płuc, inaczej mykobakterioza, jest wywołane przez prątki NTM. *Mycobacterium avium* Complex (MAC), odpowiedzialne za około 80% tych infekcji, obejmuje dwa gatunki drobnoustrojów – *Mycobacterium intracellulare* i *Mycobacterium avium*.

MAC są szeroko rozpowszechnione w przyrodzie, przede wszystkim znajdują się w glebie oraz zbiornikach wodnych, które stanowią naturalny rezerwuuar dla tych bakterii. Często kolonizują drogi oddechowe, przewód pokarmowy i układ moczowy człowieka. Z powodu małej zjadliwości są patogenne głównie dla osób z upośledzoną odpornością.

Wyróżnia się dwie postacie infekcji NTM: guzkową z rozstrzeniami oskrzeli i włóknisto-jamistą.

Według danych europejskich odnoszących się ogólnie do chorób płuc NTM chorobowość roczna waha się od około 3/100 000 mieszkańców do 6,5/100 000 mieszkańców.

Zgodnie z raportem Państwowego Zakładu Higieny, liczba zachorowań na mykobakteriozy i inne bliżej nieokreślone zakażenia prątkowe (ICD-10: A31) w Polsce w 2018 roku wyniosła 243 (zapadalność 0,63/100 000) a w 2019 roku 233 (zapadalność 0,61/100 000), spośród których hospitalizowano odpowiednio 62,6% oraz 69,1% przypadków.

Wskaźnik 5-letniej śmiertelności u chorych na NTM utrzymuje się na poziomie 27%, charakteryzuje się on dużą zmiennością w zależności od populacji, wynoszącą od 10% do 48%. Grupa ryzyka obejmuje pacjentów w wieku powyżej 65 lat z chorobami współistniejącymi, szczególnie mężczyzn.

Mediana wieku w chwili diagnozy NTM jest oszacowana na 55 lat, w chwili śmierci wynosi 67 lat.

Zgodnie z danymi GBD 2019 średnie wagi niesprawności dla infekcji dolnych dróg oddechowych [waga (95% CI)] w zależności od przebiegu choroby wynoszą:

- infekcja dolnych dróg oddechowych o umiarkowanym przebiegu: 0,051 (0,032–0,074);
- infekcja dolnych dróg oddechowych o ciężkim przebiegu: 0,133 (0,088–0,19).

Według danych GBD z 2019 roku wskaźniki dla utraconych lat życia (YYL) wraz z 95% przedziałem ufności dla Polski wynosiły (współczynnik na 100 tys.):

- ogółem: 532,99 (449,69; 626,48);
- kobiety: 384,65 (308,57; 473,38);
- mężczyźni: 691,03 (553,30; 853,32).

Przebieg mykobakteriozy jest zazwyczaj przewlekły i postępujący. W chwili obecnej u wielu chorych, mimo wysiłków terapeutycznych, nie uzyskuje się odprątkowania. W takich sytuacjach leczenie można kontynuować, by zmniejszyć ryzyko progresji. Natomiast pozostawienie chorego bez leczenia i zlekceważenie progresji lub gdy leczenie jest nieskuteczne może prowadzić do masywnego pogrubienia opłucnej, rozległych rozstrzeni i zmian jamistych.

Terapią pierwszego rzutu w chorobie ze zmianami guzkowymi jest trzylekowy schemat antybiotykowy (makrolid, etambutol i rifamycyna), kontynuowany do momentu, gdy konwersja posiewu płwociny (ujemny posiew płwociny MAC) utrzyma się przez 12 miesięcy. Pomimo długotrwałego leczenia wielolekowego opartego na makrolidach, około 30%–40% pacjentów nie osiąga trwałej konwersji posiewu, a opcje terapeutyczne dla osób opornych na terapię pierwszego rzutu są ograniczone.

Chorzy wymagają długotrwałego monitorowania, ponieważ często dochodzi do nawrotu i kolejnego leczenia. Odsetek nawrotów po leczeniu postaci guzkowo-rozstrzeniowej sięga 40%; badania molekularne wykazały, że w większości przypadków nie jest to prawdziwa wznowa, a zakażenie nowym szczepem MAC.

Wytyczne praktyki klinicznej

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi liposomalna amikacyna przeznaczona do podania wziewnego znajduje zastosowanie u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie zgodne z wytycznymi prowadzone przez co najmniej 6 miesięcy nie odniosło skutku (wytyczne ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020) lub w przypadkach zakażeń ciężkich oraz wywołanych przez MAC oporne na klarytromycynę (wytyczne BTS 2017).

Komparatorem dla ocenianej technologii powinny być schematy leczenia stosowane w analogicznych sytuacjach klinicznych:

- Według wytycznych ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020 jest to azytromycyna lub klarytromycyna + ryfampicyna lub ryfabutyna + etambutol + amikacyna i.v lub streptomycyna stosowane u pacjentów bezskutecznie leczonych zgodnie z wytycznymi przez 6 miesięcy.
- Wytyczne BTS 2017 sugerują:
 - W ciężkich zakażeniach – stosowaną codziennie ryfampicyna + etambutol + azytromycyna lub klarytromycyna + opcjonalnie amikacyna i.v.
 - W zakażeniach MAC opornymi na klarytromycynę – ryfampicynę + etambutol + izoniazyd lub moksyflokscynę + opcjonalnie amikacynę i.v.

Wcześniejsze oceny Agencji

Przedmiotem oceny AOTMiT dotyczącej wskazania: mykobakteriozy płucne, były cztery substancje czynne: ethionamide, clofaziminum, rifabutinum oraz cicloserinum.

W 2018 r. Prezes Agencji i Rada Przejrzystości uznali za zasadne wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych Cicloserina (cicloserinum) oraz Mycobutin (rifabutinum) we wskazaniach: gruźlica płuc wielolekooporna, mykobakterioza płuc, mykobakterioza dróg rodnych.

Natomiast negatywną opinię wydano w sprawie wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Lamprene (clofaziminum) we wskazaniu: mykobakterioza płuc oraz mykobakterioza dróg rodnych, a także leku Trecator (ethionamide) we wskazaniu: mykobakterioza płuc.

Finansowane w Polsce opcje terapeutyczne

Według odnalezionych wytycznych klinicznych, u pacjentów z NTM można zastosować azytromycynę, ryfampicynę, ryfabutynę, etambutol, amikacynę i.v., moksyflokscynę, streptomycynę oraz izoniazyd.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. we wskazaniu – „Gruźlica, w tym również gruźlica wielolekooporna i inne mykobakteriozy” refundowane są: ryfampicyna w skojarzeniu z izoniazydem, ryfampicyna oraz etambutol.

Ponadto, we wskazaniu: „rozsiane lub zlokalizowane zakażenia Mycobacterium avium lub Mycobacterium intracellulare. zlokalizowane zakażenia Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum lub Mycobacterium kansasii” refundowana jest także klarytromycyna.

Dodatkowo, opcje terapeutyczne stanowią także: azytromycyna (finansowana ze środków publicznych w leczeniu szpitalnym i w ramach refundacji aptecznej), amikacyna i.v. (finansowana ze środków publicznych w leczeniu szpitalnym), moksyflokscyna (finansowana ze środków publicznych w leczeniu szpitalnym) oraz streptomycyna (finansowana ze środków publicznych w leczeniu szpitalnym).

WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Uwzględniając współczynniki zapadalności dla mykobakterioz i innych bliżej nieokreślonych zakażeń prątkowych, liczba nowych zachorowań wynosi ~200 rocznie.

Oszacowano, że przy założeniu rocznej terapii lekiem Arikayce liposomal, populacja w pierwszym roku będzie wynosić około 96 pacjentów, natomiast w drugim roku i kolejnych latach ok. 192 rocznie.

Natomiast, przy założeniu, że terapia lekiem Arikayce liposomal potrwa 18 miesięcy, oszacowana populacja w pierwszym roku będzie niezmienna, z kolei w drugim roku wzrośnie do 262 pacjentów, a w okresie stabilnym do 288 pacjentów rocznie.

Ze względu na fakt, że do zachorowań na mykobakteriozy kwalifikowane są zarówno zakażenia MAC jak i zakażenia *M.kansasii*, liczba chorych kwalifikujących się do leczenia może być przeszacowana.

JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

Zidentyfikowano 3 badania rejestracyjne dla Arikayce liposomal.

Badanie INS-212 było wielośrodkowym, randomizowanym badaniem trzeciej fazy prowadzonym metodą otwartej próby. Uczestnicy zostali losowo przypisani do dwóch grup. Pierwszą stanowili pacjenci leczeni wziewną amikacyną i schematem wielolekowym. Drugie ramię badania obejmowało uczestników poddanych terapii tylko schematem wielolekowym. Pacjenci, u których trzy kolejne (pobierane co miesiąc) wyniki posiewu płwociny były ujemne pod względem MAC mogli kontynuować leczenie do 12 miesięcy (licząc od pierwszego z trzech ujemnych wyników kultur bakterii definiowanych jako konwersja posiewu płwociny – SCC).

Osoby, u których wykazano brak konwersji posiewu płwociny w 1 lub 2 próbkach w przeciągu 6 miesięcy również kontynuowały leczenie. Wyniki posiewu płwociny były zaślepione dla ośrodka badawczego i sponsora do wizyty w 8. miesiącu badania. Uczestnicy, którzy pozostali w badaniu, kontynuowali schemat leczenia z randomizacją, dopóki nie ukończyli łącznie 12 miesięcy terapii (EOT). Powrócili oni po wizycie EOT na wizyty kontrolne po 28 dniach, 3., 6. i 12. miesiącach. Wizyta kontrolna po 12 miesiącach od zakończenia leczenia była wizytą końcową badania (EOS). W fazie poza leczeniem nie stosowano żadnej terapii NTM.

Badanie INS-312 było badaniem III fazy prowadzonym metodą otwartej próby, będącym kontynuacją badania INS-212. Miało na celu ocenę bezpieczeństwa i tolerancji dawkowania 590 mg liposomalnej amikacyny do inhalacji (ALIS). Badana substancja lecznicza była podawana raz dziennie łącznie ze schematem wielolekowym. Do badania byli zakwalifikowani uczestnicy, którzy byli oporni na terapię i nie osiągnęli konwersji posiewu płwociny (SCC) w badaniu INS-212.

Badanie TR02-112 było randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem II fazy. Pacjenci zostali przypisani do dwóch grup w oparciu o obecność mukowiscydozy oraz dominującego w pobranym materiale szczepu NTM (*Mycobacterium avium complex* vs. *M.abscessus*). Przeprowadzono randomizację w stosunku 1:1. Pierwsza grupa uczestników otrzymywała wziewną amikacynę, natomiast druga placebo. W obu ramionach badania pacjenci otrzymywali schemat wielolekowy oparty na wytycznych z ATS/ IDSA z 2007 roku.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania INS-212 było uzyskanie trwałej SCC zdefiniowane jako odsetek poddanych randomizacji pacjentów, którzy osiągnęli SCC w 6. miesiącu leczenia i u których nie uzyskano dodatnich wyników posiewów na pożywce stałej lub nie więcej niż dwa posiewy na pożywce bulionowej po 3 miesiącach od zakończenia leczenia.

Natomiast głównym celem badania TR02-112 było porównanie zmian w ilościowych wynikach kultur mykobakterii w płwocinie pacjentów od początku do 84 dnia badania w grupie przyjmującej ALIS z grupą przyjmującą placebo.

Jakość życia w badaniu INS-212 oceniano kwestionariuszem SGRQ. Pomiar wykonano przed podaniem badanego leku – w punkcie wyjściowym badania (dzień 1), w miesiącach 3. 6. 8. i 12. trwania badania, na pierwszej wizycie po zakończeniu leczenia (EOT, ang. *end of treatment*) oraz 3 miesiące po zakończeniu terapii.

Ograniczenia badania INS-212 zidentyfikowane przez Agencję:

- pierwszorzędowny punkt końcowy – konwersja posiewu płwociny nie jest istotnym klinicznie punktem końcowym;
- badanie prowadzone metodą otwartej próby;
- kryterium wyłączenia stanowili pacjenci z zespołem nabytego i pierwotnego niedoboru odporności lub pacjenci HIV-dodatni oraz chorzy ze zdiagnozowaną mukowiscydozę – badanie wykluczało udział części osób będących w grupie ryzyka zakażeń NTM;

- nie jest możliwe dokładne oszacowanie jak przebiegało leczenie pacjentów schematem wielolekowym opartym na wytycznych ATS/ IDSA z 2007 r.;
- konwersja posiewu płwociny jest niejednoznacznym punktem końcowym ze względu na rozpowszechnione występowanie MAC – do zakażenia u osób z obniżoną odpornością lub schorzeniami dróg oddechowych może dojść ponownie.

Ograniczenia badania TR02-112 zidentyfikowane przez Agencję:

- pierwszorzędowy punkt końcowy – zmiana w ilościowych wynikach kultur mykobakterii w płwocinie, nie jest istotnym klinicznie punktem końcowym;
- krótki okres trwania badania;
- badanie II fazy;
- komparatorem było placebo.

OCENA SIŁY INTERWENCJI

W badaniu INS-212 w żadnej z grup nie osiągnięto istotnej statystycznie zmiany w jakości życia. W 6. miesiącu badania wystąpiła różnica w zmianie wyników kwestionariusza SGRQ w stosunku do wartości wyjściowej na korzyść ramienia leczenia samym MDR lecz była ona mniejsza niż 4 punkty (-1,312 pkt). W ramieniu ALIS + MDR nastąpił wzrost o 2,009 punktów.

Skuteczność leku oceniano za pomocą zastępczych punktów końcowych.

W grupie otrzymującej ALIS + MDR i grupie otrzymującej samo leczenie MDR odpowiednio 65/224 (29,0%) i 10/112 (8,9%) pacjentów osiągnęło SCC w 6. miesiącu stosowania terapii ($p < 0,0001$). Trwałe SCC po 3 miesiącach od zakończenia leczenia zostało osiągnięte jedynie w grupie przyjmującej terapię ALIS + MDR i wynosiło 16,1% (36/224), wobec 0% (0/112), wartość $p < 0,0001$.

Wyniki badania INS-212 wykazały, że leczenie produktem Arikayce liposomal może skutkować osiągnięciem trwałego SCC po leczeniu u około 1/8 pacjentów. Różnice w wynikach terapii są jednak niewielkie i nie ma pewności, że grupa kontrolna była leczona w sposób optymalny.

Fakt, że w 6. miesiącu leczenia istotnie więcej pacjentów osiągnęło SCC w grupie przyjmującej ALIS (65/224 vs. 10/112), nie przekłada się na osiągnięcie przez pacjentów istotnych korzyści klinicznych, które mogłyby być związane z tym zdarzeniem.

Według badaczy, mediana czasu do osiągnięcia SCC była niemożliwa do oszacowania, a wynik HR wynoszący 3,92 (95% CI: 2,078-8,570) wskazywał na większe prawdopodobieństwo osiągnięcia SCC do 6 miesiąca leczenia w grupie ALIS + MDR.

Nie osiągnięto istotnej statystycznie różnicy między grupami pod względem zmiany pokonywanego dystansu w czasie 6-minutowego marszu (6MWT) od wartości wyjściowej do wartości osiągniętej w 6 miesiącu badania. Badanie 6MWT nie wykazało także istotnych statystycznie różnic między grupami w zmianie od wartości wyjściowej do wartości osiągniętej 8 miesiącu badania oraz 3 miesiące po zakończeniu leczenia.

Natomiast wstępnie zdefiniowana analiza pierwotna badania TR02-112 wykazała, iż badanie zakończyło się niepowodzeniem.

Wyniki oceny bezpieczeństwa wykazały, że w porównaniu z komparatorem Arikayce liposomal charakteryzuje się gorszym profilem bezpieczeństwa. Wśród osób stosujących produkt leczniczy Arikayce liposomal 83% pacjentów zgłaszało działania niepożądane związane ze stosowanym preparatem. Ciężkie zdarzenie niepożądane wystąpiły u 27% badanych, natomiast w grupie placebo odsetek ten wynosił 17%. Profil działań wskazywał na możliwość działania ogólnoustrojowego leku stosowanego w założeniu miejscowo, w związku z czym wydaje się zasadnym oczekiwanie porównania z amikacyną stosowaną ogólnie (porównanie między sobą dwóch postaci amikacyny).

OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

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

Brak dowodów na trwałe utrzymywanie się efektu zdrowotnego, występowanie istotnych działań niepożądanych, powolny przebieg choroby oraz ██████████ terapii mogą negatywnie wpływać na wykazanie efektywności kosztowej dla produktu Arikayce liposomal.

Koszty terapii

Na podstawie danych z [] obliczono średnią cenę za 1 mg ocenianej technologii lekowej. Oszacowany koszt osiemnastomiesięcznej terapii produktem Arikayce liposomal wyniósł [] PLN.

W oszacowaniach nie uwzględniono kosztów stosowania terapii MDR ponieważ zastosowano ją zarówno w ramieniu aktywnego leczenia jak i komparatora, w związku z czym nie wpływa ona na koszt leczenia produktem Arikayce liposomal.

Tabela 1. Oszacowanie kosztu interwencji – cykl terapii 18 miesięcy

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Powtórzenie dawki na dobę	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Cena za mg [PLN]	Koszt interwencji [PLN]
1	2	3	4	5	6	7	8=2x5x6x7
Oceniana technologia: Arikayce liposomal							
Amikacyna	590	1	548	548	1	[]	[]

Źródło: Opracowanie własne.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne oraz analizy HTA

W wyniku wyszukiwania nie udało się odnaleźć żadnych zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących leku Arikayce liposomal.

W wyniku wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych odnaleziono informacje o dokumentach będących w trakcie realizacji oraz o refundacji ocenianego leku w Niderlandach, w których szacowania rocznych kosztów terapii amikacyną wziewną na pacjenta określono na: 86 523 EUR przy założeniu, że średni czas leczenia wynosi 7,7 miesiąca oraz 107 873 EUR przy okresie leczenia 9,6 miesiąca.

OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSOWANIA

Zidentyfikowane niepewności badań rejestracyjnych dotyczyły oparcia wyników na zastępczych punktach końcowych. Konwersja posiewu płwociny jest niejednoznacznym punktem końcowym ze względu na rozpowszechnione występowanie MAC – do zakażenia u osób z obniżoną odpornością lub schorzeniami dróg oddechowych może dojść ponownie.

Badanie INS-212 było prowadzone metodą otwartej próby, natomiast badanie TR02-112 charakteryzowała wczesna faza (II faza badania), a użytym komparatorem było placebo.

Kryterium wyłączenia w badaniu INS-212 stanowili pacjenci z zespołem nabytego i pierwotnego niedoboru odporności lub pacjenci HIV-dodatni oraz chorzy ze zdiagnozowaną mukowiscydozą – badanie wykluczało udział części osób będących w grupie ryzyka zakażeń NTM.

Dodatkowo nie jest możliwe dokładne oszacowanie jak przebiegało leczenie pacjentów schematem wielolekowym opartym na wytycznych ATS/ IDSA z 2007 r.

Ponadto, istnieje ryzyko przeszacowania populacji kwalifikującej się do leczenia produktem Arikayce liposomal.

Zgodnie z ograniczenia zidentyfikowanymi w EPAR nie ma dobrego uzasadnienia dla dobowej dawki leku, zaleca się wykonanie badania nad ustaleniem optymalnej dawki, które prawdopodobnie musiałyby opierać się na odsetku SCC w trakcie leczenia.

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

3. Ayvakyt (awaprytynib)

we wskazaniu: monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi albo przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal stromal tumour, GIST*) z mutacją D842V w genie kodującym receptor alfa płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. *platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFRA*)

CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

Ayvakyt (avapritinibum), tabletki powlekane.

Kod ATC: L01EX18 – leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej.

Produkt leczniczy Ayvakyt ma status leku sierocznego.

Zalecana dawka początkowa to 300 mg doustnie raz na dobę na czczo. Leczenie można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Produkt leczniczy Ayvakyt jest wskazany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi albo przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal stromal tumour, GIST*) z mutacją D842V w genie kodującym receptor alfa płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. *platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFRA*).

Kod ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48.

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) to grupa nowotworów mezenchymalnych. Atakują zazwyczaj mięśniową warstwę żołądka lub ściany jelita, powstają w komórkach śródmiąższowych Cajala. Czynnikiem odpowiadającym za proces inicjujący powstanie nowotworu jest mutacja w genach kodujących błonowe receptory KIT lub PDGFRA.

Niektóre GIST przebiegają bezobjawowo i są wykrywane przypadkowo podczas badania endoskopowego lub diagnostyki obrazowej. Częściej jednak są związane z niespecyficznymi objawami takimi jak wczesna sytość, wzdęcia, nudności, wymioty, utrata masy ciała i gorączka. U pacjentów z GIST obserwuje się zmęczenie, które ma znaczący wpływ na codzienne funkcjonowanie i może prowadzić do wystąpienia niepokoju i depresji.

OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Częstość występowania GIST w Europie jest szacowana na 1–1,5 przypadków na 100 000 rocznie.

Choroba ta dotyka równie często kobiet jak i mężczyzn. GIST jest najczęściej diagnozowany w wieku od 50 do 80 lat z medianą między 60. a 65. rokiem życia. U dzieci jest rzadko rozpoznawana, a guz pierwotny zwykle umiejscowiony jest w żołądku.

W około 5% przypadków występuje mutacja D842V w PDGFRA powodująca oporność na leczenie imatynibem i innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI).

Z powodu oporności na TKI pacjenci z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi zmianami z mutacją PDGFRA D842V mają złe rokowanie. Oczekiwany czas przeżycia wynosi około 13–15 miesięcy. Dla populacji uogólnionym, zaawansowanym GIST mediana przeżycia całkowitego (OS) jest równa 82 miesiące (pacjenci z mutacjami KIT w eksonie 11. i 9. osiągnęli OS na poziomie 88 miesięcy), prawdopodobieństwo przeżycia 5-letniego wynosi 75%.

Według Global Burden of Disease (GBD) waga niesprawności dla nowotworów żołądka z przerzutami (ang. *metastatic phase of stomach cancer*), nowotworów okrężnicy i odbytnicy z przerzutami (ang. *metastatic phase of colon and rectum cancers*), przerzutów do tkanek miękkich i innych mięsaków zewnątrzkościowych (ang. *metastatic phase of soft tissue and other extraosseous sarcomas*) jest równa 0,451. Oznacza to, że jakość życia pacjenta z zaawansowanym GIST może w przybliżeniu wynosić 0,549.

Według wytycznych ESMO 2018, NCCN 2021 i PTOK 2019 dla pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym GIST w pierwszej linii leczenia zaleca się terapię imatynibem, po niepowodzeniu leczenia lub braku wrażliwości na tę substancję – sunitynibem, w kolejnej linii leczenia rekomendowany jest regorafenib. Dodatkowo wytyczne NCCN 2021 wskazują na możliwość zastosowania ripretynibu po progresji po wcześniejszych liniach leczenia. Jeżeli wszystkie wcześniejsze terapie okażą się nieskuteczne można rozważyć zastosowanie awaprytynibu, kabozantynibu, dazatynibu (dla pacjentów z mutacją D842V PDGFRA), ewerolimusu w kombinacji z TKI, larotrektyribu lub entrektyribu (dla GIST NTRK), nilotynibu, pazopanibu lub sorafenibu. Wytyczne PTOK 2019 podają, że obecnie w Polsce możliwe jest leczenie chorych po progresji po imatynibie i sunitynibie za pomocą sorafenibu, poza wskazaniami rejestracyjnymi w ramach programu lekowego.

Dla pacjentów z mutacją D842V w PDGFRA wytyczne ESMO 2018 i PTOK 2019 zalecają udział w badaniach klinicznych, wytyczne PTOK 2019 wymieniają badanie NAVIGATOR (BLU-285) – badanie rejestracyjne leku Ayvakyt oraz badania nad ripretinibem (badanie DCC-2618) lub crenolanibem. Wytyczne NCCN 2021 wskazują na możliwość zastosowania terapii awaprytynibem u pacjentów z mutacją D842V w PDGFRA w pierwszej linii leczenia oraz jako leczenie ostatniej szansy dla pacjentów, u których wcześniejsze terapie okazały się nieskuteczne.

Produkt leczniczy Ayvakyt nie był wcześniej przedmiotem oceny Agencji. Odnaleziono oceny we wskazaniu GIST obejmowały dwie substancje czynne: regorafenib i sorafenib. W 2015 r. Prezes Agencji i Rada Przejrzystości nie rekomendowali finansowania leku Stivarga (regorafenib) w ramach programu lekowego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48)”. Jednak w roku 2020 uznano za zasadne refundowanie tej substancji leczniczej w ramach RDTL we wskazaniach: rak jelita krętego, dwunastnicy i jelita cienkiego. W przypadku sorafenibu wszystkie oceny były pozytywne, dotyczyły one finansowania leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48) – wskazanie pozarejestracyjne.

Według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. obecnie w Polsce w ramach programu lekowego B.3 „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48)” refundowane są: imatynib, sunitynib i sorafenib. Brak jest opcji aktywnego leczenia w grupie pacjentów z mutacją D842V w PDGFRA, stanowiącej podstawę problemu decyzyjnego.

WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Oszacowana przez analityków Agencji wielkość populacji, w oparciu o dane dotyczące rocznej liczby pacjentów ze zdiagnozowanym GIST w Polsce oraz procentowego udziału przypadków z mutacją D842V w PDGFRA w ogólnej liczbie chorych, wyniosła około 12 pacjentów rocznie.

Szacowany średni czas terapii pacjenta wynosiłby około 24 miesiące, do leczenia w pierwszym roku kwalifikowałoby się 6 osób, w drugim – 18 pacjentów, natomiast w okresie stabilnym – 24 chorych.

JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

Zidentyfikowano dwa badania opisujące stosowanie produktu leczniczego Ayvakyt. NCT02508532 (NAVIGATOR) było badaniem jednoramiennym, I fazy, podzielonym na dwie części. Głównymi założeniami części pierwszej było określenie maksymalnej tolerowanej dawki (ang. *maximum tolerated dose*, MTD) i zalecanej dawki awaprytynibu w drugiej fazie badania (ang. *recommended Phase 2 dose*, RP2D) oraz określenie wstępnego bezpieczeństwa i tolerancji produktu leczniczego. Mediana obserwacji pacjentów była równa 26 miesięcy. Komparator nie był zastosowany. Do badania byli zakwalifikowani uczestnicy po niepowodzeniu leczenia: sunitynibem, regorafenibem, sorafenibem, dazatynibem i pazopanibem. Kryterium włączenia dotyczyło również uczestników opornych na leczenie imatynibem z mutacją D842V w PDGFRA oraz po progresji choroby po leczeniu imatynibem.

Randomizowane badanie III fazy NCT03465722 (VOYAGER) zostało zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa awaprytynibu w porównaniu z regorafenibem u pacjentów poddanych ≥ 3 linii leczenia GIST.

W analizowanych badaniach rejestracyjnych oceniono następujące punkty końcowe odnoszące się do:

- przeżycia – OS w badaniu NCT02508532 (NAVIGATOR) jako dodatkowy punkt końcowy oraz w badaniu NCT03465722 (VOYAGER) jako drugorzędowy punkt końcowy;
- jakości życia – wyniki kwestionariusza EORTC-QLQ-30 w badaniu NCT03465722 (VOYAGER), w badaniu NCT02508532 (NAVIGATOR) nie badano jakości życia;
- zastępczych punktów końcowych – PFS, zdefiniowany jako czas od rozpoczęcia leczenia do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w badaniu NCT02508532 (NAVIGATOR) określony jako punkt drugorzędowy, w badaniu NCT03465722 (VOYAGER) jako punkt pierwszorzędowy; ORR, zdefiniowany jako odsetek pacjentów z częściową lub całkowitą odpowiedzią na leczenie na podstawie centralnej weryfikacji radiologicznej według kryteriów mRECIST w wersji 1.1. w obydwu badaniach; DOR, zdefiniowany jako czas od odpowiedzi (pełnej lub częściowej) do momentu progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w badaniu NCT02508532 (NAVIGATOR).

Zidentyfikowano następujące ograniczenia charakteryzujące badanie NCT02508532 (NAVIGATOR):

- badanie pierwszej fazy;

Opracowanie zbiorcze

- badanie jednoramienne;
- badanie nierandomizowane;
- jakość życia pacjenta nie była badana;
- różnice pod względem wcześniejszych terapii TKI (różne linie leczenia);
- brak dostępnego protokołu badania, kryteria włączenia i wyłączenia z badania przedstawione w EPAR Ayvakyt były niekompletne.

Ograniczenia badania NCT03465722 (VOYAGER):

- mała populacja pacjentów z mutacją D842V w PDGFRA – 13 uczestników;
- brak dostępności wyników z kwestionariusza EORTC-QLQ-30 badającego jakość życia pacjentów;
- badanie prowadzone metodą otwartej próby;
- brak dostępnego protokołu badania, kryteria włączenia i wyłączenia z badania przedstawione w EPAR Ayvakyt były niekompletne.

OCENA SIŁY INTERWENCJI

Wpływ na przeżycie – zgodnie z danymi z badania NCT02508532 (NAVIGATOR) nie osiągnięto mediany całkowitego przeżycia – OS oszacowano na 88,6% (95% CI: 78,0; 99,1) po 18 miesiącach i 70,6% (95% CI: 55,2; 86,0) po 24 i 36 miesiącach. Wyniki z badania NCT03465722 (VOYAGER) nie są dostępne.

Ocena jakości życia – w badaniu NCT02508532 (NAVIGATOR) nie oceniano jakości życia. Z kolei w badaniu NCT03465722 (VOYAGER), za pomocą kwestionariusza EORTC-QLQ-30, badano wpływ choroby na jakość życia pacjentów. Wyniki nie są dostępne.

Zastępcze punkty końcowe:

- PFS – w badaniu NCT02508532 (NAVIGATOR) mediana PFS wyniosła 24 mies. (95% CI: 18,4; NE). W przypadku badania NCT03465722 (VOYAGER) była nieoszacowana (95% CI: 9,7; NE).
- Pozostałe punkty końcowe – w badaniu NCT02508532 (NAVIGATOR) korzyść kliniczna (CBR) została udokumentowana u 97,4% pacjentów. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR), ustalony na podstawie centralnej weryfikacji radiologicznej według kryteriów mRECIST 1.1, zaobserwowano u 94,7%. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) wyniósł 22,1 mies. (95% CI: 14,1; NE). W badaniu NCT03465722 (VOYAGER) wśród pacjentów z mutacją D842V, ORR w grupie awaprytynibu wyniosło 42,9% w stosunku do braku odpowiedzi w grupie regorafenibu. Wszystkie odpowiedzi na leczenie były częściowe.

Bezpieczeństwo – dane z badania NCT02508532 (NAVIGATOR) wykazały, że >99% pacjentów zgłaszało jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, z których 80% było \geq G3 (13% śmiertelnych zdarzeń niepożądanych G5), 65% opisanych przypadków było SAE. Analiza bezpieczeństwa z trzeciej fazy badania NCT03465722 (VOYAGER) jest tożsama z wynikami otrzymanymi w badaniu NCT02508532 (NAVIGATOR). Ogółem 99% pacjentów zgłosiło jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, w tym 75% AE \geq G3 (4% AE G5), 41% SAE. Odsetek pacjentów, u których odstawiono lek z powodu działań niepożądanych wyniósł 27% w badaniu NCT02508532 (NAVIGATOR) i 13% w badaniu NCT03465722 (VOYAGER).

OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

Dane dotyczące kosztów produktu leczniczego Ayvakyt pochodzą z [redacted] i uwzględniają jednakową cenę dla wszystkich dostępnych na rynku dawek leku. W związku z powyższym, do wycień przyjęto cenę za opakowanie, a nie za 1 mg substancji czynnej. Oczekiwany roczny koszt terapii produktem leczniczym Ayvakyt oszacowano na [redacted]. W związku z taką samą ceną opakowań przyjęto różnicę \pm 20% od ceny wyjściowej. Zgodnie z tym założeniem cena minimalna jest równa [redacted], a maksymalna wynosi [redacted].

Na podstawie analizy danych z badania rejestracyjnego NCT02508532 (NAVIGATOR), przyjęto model oparty na czasie do progresji (PFS), który jest parametrem odzwierciedlającym korzyści odnoszone przez pacjentów.

Oszacowań dokonano dla horyzontu dożywotniego.

Oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN) dotyczą populacji w wieku 64 lat (wartość przyjęta za średnią wieku pacjentów w badaniu rejestracyjnym), dla której przewidywane lata życia wynoszą 19,5.

UN oszacowano jako utracone lata życia spowodowane chorobą, które wyniosły 17,98 lat przy braku leczenia (komparator). Przy zastosowaniu terapii Ayvakytem przewidywane lata życia oszacowano na 3,98 (15,17 utraconych lat życia związanych z chorobą), w porównaniu z 1,17 dla komparatora. Z wyliczeń własnych Agencji wynika, że dzięki zastosowaniu ocenianej interwencji pacjent zyska ok. 15% przewidywanej dla populacji generalnej długości życia.

Inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia oszacowany przez analityków Agencji wyniósł 2,81 LYG w horyzoncie dożywotnim.

Oczekiwany koszt terapii produktem leczniczym Ayvakyt w horyzoncie dożywotnim oszacowano na [REDAKTOWANO], cena minimalna jest równa [REDAKTOWANO], a maksymalna – [REDAKTOWANO]. Inkrementalna różnica kosztów pozostała bez zmian z powodu przyjęcia zerowych kosztów komparatora (brak leczenia).

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER wyniósł: [REDAKTOWANO]. Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie [REDAKTOWANO]. Ze względu na to, że w analizie klinicznej nie przeprowadzono oszacowań w wariacie optymistycznym i pesymistycznym, ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu oszacowano tylko dla oczekiwanego LYG – [REDAKTOWANO].

Według oszacowań NICE inkrementalny współczynnik efektywności kosztów awaprytynibu w stosunku do ustalonej praktyki klinicznej był równy 636 068 PLN/QALY, co przekracza próg opłacalności w wysokości 253 800 PLN. W wyliczeniach NICE skrócono czas efektu leczenia po zaprzestaniu terapii awaprytynibem z 60 miesięcy (założenia firmy farmaceutycznej) do 1 miesiąca. Dodatkowo zmieniono procentowy udział stosowanych terapii w ustalonej praktyce klinicznej dla chorych z mutacją D842V w PDGFRA, w stosunku do założonego przez firmę farmaceutyczną.

Analiza wpływu na budżet w USA zakłada, że łączny koszt leczenia pacjentów z mutacją PDGFRA w eksonie 18. (mutacja D842V) w trzecim roku po wprowadzeniu leku do standardu terapii GIST wyniosłby 183 136 PLN. Założono, że do leczenia kwalifikowałyby się mniej niż 0,1 nowych przypadków na milion rocznie. Z kolei koszt terapii pacjentów podanych leczeniu czwartej linii z zastosowaniem awaprytynibu byłby równy 270 287 PLN. Szacowana populacja wyniosłaby 1,2 pacjentów na milion rocznie.

Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Ayvakyt odnaleziono na stronach internetowych agencji HTA z Wielkiej Brytanii, Francji i Niemczech. Zalecenia przedstawione przez NICE zaznaczają, że awaprytynib nie spełnia kryteriów włączenia do Funduszu Leków na Raka (ang. *Cancer Drugs Fund*), ponieważ nie ma potencjału opłacalności przy oferowanej cenie. Zgodnie z dokumentem opublikowanym przez HAS produkt leczniczy Ayvakyt nie podlega ocenie medyczno-ekonomicznej, ponieważ nie ma wpływu na wydatki ubezpieczenia zdrowotnego. IQWiG potwierdziło dodatkowe korzyści płynące ze stosowania preparatu leczniczego Ayvakyt. G-BA rozpoczęło procedurę opiniowania, po której nastąpi ostateczne podjęcie decyzji.

OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Do głównych ograniczeń badania NCT02508532 (NAVIGATOR) należał brak użycia komparatora, wczesna faza badania (I faza), brak oceny jakości życia pacjentów stosujących awaprytynib.

Z kolei badanie NCT03465722 (VOYAGER) obejmowało małą populację pacjentów z mutacją D842V w PDGFRA (N=13), wyniki z kwestionariusza EORTC-QLQ-30, badającego jakość życia pacjentów, są niedostępne.

Dodatkowo brak jest dostępnego protokołu z obu badań, analizując kryteria włączenia i wyłączenia uczestników korzystano z danych udostępnionych w EPAR Ayvakyt.

Przy modelowaniu nie uwzględniono spadku jakości życia pacjentów i założono, że jest ona taka sama jak w przypadku populacji generalnej. Przyjęto, że grupa kontrolna nie otrzymuje leczenia, a więc koszt komparatora jest równy 0 PLN, co może mieć wpływ na niedoszacowanie kosztów komparatora. Nie uwzględniano kosztów dodatkowych takich jak np. koszty hospitalizacji, koszty badań molekularnych w kierunku mutacji D842V w PDGFRA lub leczenia działań niepożądanych terapii. Dodatkowo nie przeprowadzono dyskontowania kosztów.

Kluczowe niepewności:

- wpływ na przeżycie;
- wpływ na jakość życia,
- koszty badań niezbędnych do kwalifikacji;

Opracowanie zbiorcze

- [REDACTED]

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

4. Blenrep (belantamab mafodotin)

we wskazaniu: szpiczak mnogi u pacjentów po co najmniej czterech liniach leczenia (ICD-10 C90.0)

CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

Produkt leczniczy Blenrep (belantamab mafodotin) jest lekiem przeciwnowotworowym z grupy przeciwciał monoklonalnych (kod ATC: L01XC39). Lek został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Posiada status leku sierocego.

Wskazaniem do stosowania leku Blenrep jest monoterapia szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej cztery schematy leczenia, których choroba jest oporna na co najmniej jeden inhibitor proteasomów, jeden lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko CD38, i u których wystąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu.

Zalecane dawkowanie zakłada podawanie 2,5 mg/kg mc. belantamabu mafodotin w postaci infuzji dożylniej co 3 tygodnie, do momentu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

W międzynarodowej klasyfikacji rozpoznaw ICD-10 szpiczak mnogi jest klasyfikowany pod kodem: C.90.0.

OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Choroba dotyczy głównie osób starszych, z medianą wieku rozpoznania 65–70 lat. Przebieg kliniczny szpiczaka mnogiego charakteryzuje się naprzemiennymi okresami remisji uzyskiwanymi za pomocą chemioterapii i nawrotów. W grupie pacjentów potrójnie opornych (ang. triple-class refractory), obejmującej pacjentów z chorobą oporną na co najmniej 1 inhibitor proteasomu, 1 lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne przeciwko CD38 (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym), istnieją ograniczone możliwości leczenia, a mediana całkowitego przeżycia wynosi około 3-5 miesięcy.

Choroba wiąże się z postępującą utratą jakości życia i prowadzi do przedwczesnego zgonu pomimo stosowanego obecnie leczenia. Według danych GBD 2019, w terminalnej fazie choroby średnia waga niepełnosprawności wynosi 0,540 (95% CI: 0,377–0,687). Zgodnie z danymi GBD dla wskazania szerszego niż oceniane (szpiczak mnogi) utracone lata życia (ang. years of life lost, YLLs), współczynnik na 100 tys. oszacowano na ogółem 81,93 (95%CI: 51,39; 100,83), u kobiet 71,13 (95%CI: 41,77; 92,66), natomiast u mężczyzn 93,43 (95%CI: 49,50; 123,34).

Odnaleziono 4 dokumenty opisujące postępowanie w kolejnych liniach leczenia szpiczaka mnogiego, polskie wytyczne PTOK 2020 i PGSz 2018/2019, europejskie wytyczne ESMO 2021 oraz amerykańskie wytyczne NCCN 2021. Spośród wymienionych, wytyczne amerykańskie oraz europejskie powstały po dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego Blenrep, uwzględniają one zastosowanie belantamabu mafodotin w terapii szpiczaka.

Wszystkie z odnalezionych dokumentów podają zalecane schematy leczenia w przypadku chorych z nawrotowym/ opornym szpiczakiem mnogim (kolejne linie leczenia), bez szczegółowego wskazania postępowania w poszczególnych liniach. Wytyczne NCCN podają, że wybór odpowiedniego schematu leczenia powinien być oparty na kontekście klinicznym nawrotu. Dopuszczają również ponowne zastosowanie schematu stosowanego wcześniej. Wśród preferowanych schematów leczenia podano dziewięć schematów trójlekowych (inhibitor proteasomu + lek immunomodulujący + deksametazon lub przeciwciało monoklonalne + inhibitor proteasomu/ lek immunomodulujący + deksametazon), a spośród nich dla siedmiu kategorii dowodów określono jako najwyższą możliwą (pierwszą). Wśród innych rekomendowanych schematów wymieniono m. in. zastosowanie belantamabu mafodotin w zakresie zarejestrowanego wskazania. Wytyczne ESMO 2021 podają, że u pacjentów potrójnie opornych zalecana jest terapia selineksorem w skojarzeniu z deksametazonem lub monoterapia belantamabem mafodotin, o ile leczenie jest dostępne. Oczekiwane są wyniki badań III fazy dla melflufenu, przeciwciała aktywujące limfocyty T (ang. T-cell engagers, TCEs) oraz CAR-T w populacji pacjentów potrójnie opornych.

Żaden z pozostałych odnalezionych dokumentów nie odnosi się wprost do kwestii pacjentów opornych na co najmniej jeden inhibitor proteasomów, jeden lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko CD38. PGSz zaleca, aby wybór sposobu leczenia nawrotu powinien być dokonany z uwzględnieniem czynników takich jak przebyte leczenie i jego skuteczność, czasu utrzymywania się odpowiedzi na ostatnie leczenie, toksyczne następstwa leczenia, stan biologiczny chorego, wiek, choroby współistniejące, wydolność nerek i szpiku oraz preferencje pacjenta. Do leczenia nawrotu należy wybrać lek nowej generacji alternatywny w stosunku do uprzednich linii leczenia i co do zasady w układzie wielolekowym z deksametazonem +/- cytostatyk, o ile nie ma przeciwwskazań. Wytyczne PTOK po wyczerpaniu innych opcji leczenia zalecają

postępowanie paliatywne (radioterapia lub długotrwałe stosowanie małych dawek cyklofosfamidu z prednizonem).

Wszystkie z odnalezionych wytycznych zalecają, aby pacjentom z nawrotowym/ opornym szpiczakiem mnogim proponować udział w badaniach klinicznych.

Według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2020r. w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego aktualnie refundowane są następujące substancje czynne: w ramach refundacji aptecznej m.in. prednizon, deksametazon, cyklofosfamid; w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0)”, biorąc pod uwagę kryteria uczestnictwa w programie lekowym, u pacjentów ze szpiczakiem mnogim po co najmniej 4 schematach leczenia, możliwe jest zastosowanie schematów: lenalidomid/ pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem. W ramach chemioterapii: siarczan bleomycyny, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna pegylowana, epirubicyna, etopozyd, ifosfamid, winkrystyna, chlorowodorek bendamustyny, pleryksafor oraz bortezomib; w ramach importu docelowego: talidomid.

Pacjenci po wyczerpaniu innych opcji leczenia, poza rekomendowaną przez PTOK 2020 i refundowaną terapią paliatywną (cyklofosfamid z prednizonem), mają zapewnione najlepsze leczenie podtrzymujące, obejmujące leki przeznaczone do leczenia zamkniętego (LZ) i inne wykorzystywane rutynowo w ramach praktyki szpitalnej.

Produkt leczniczy Blenrep nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji. AOTMiT wielokrotnie oceniała terapie w szpiczaku mnogim, ale tylko jedno ze zleceń Ministra Zdrowia dotyczyło populacji w ocenianym stanie klinicznym. Było to zlecenie nr 175/2019 dotyczące ratunkowego dostępu do technologii lekowej (karfilzomibu) dla pacjentów, u których nieskuteczne było zastosowanie co najmniej 1 leku immunomodulującego, 1 inhibitora proteasomów oraz przeciwciała monoklonalnego przeciwko CD38. Zdaniem ekspertów, technologią medyczną uważaną za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu jest *Kyproolis (karfilzomib) oraz możliwe, że wszelkie inne, ale nowsze i jeszcze nie dostępne w Polsce (niektóre w Europie), we wskazaniu i stanie pacjenta po wyczerpaniu wszystkich możliwych terapii finansowanych ze środków publicznych*. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali refundację za zasadną, z uwagi na wyczerpanie wszystkich dostępnych możliwości terapeutycznych.

WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Szpiczak mnogi stanowi około 1% wszystkich nowotworów występujących u ludzi oraz 10–15% nowotworów hematologicznych.

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów, w Polsce w 2018 r. ogółem zarejestrowano 1583 nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90), zachorowalność wyniosła 4,12/100 tys. Zachorowalność wśród kobiet wyniosła 4,06/ 100 tys. (odnotowano 806 nowych zachorowań), a wśród mężczyzn 4,18/ 100 tys. (odnotowano 777 nowych zachorowań).

Według danych Global Burden of Disease, chorobowość ogółem w 2019 r. w Polsce wyniosła 2 927, wśród kobiet wyniosła 1 577, a wśród mężczyzn 1 349.

Nie odnaleziono wiarygodnych danych dotyczących liczebności populacji pacjentów, spełniających kryteria rejestracyjne. W raporcie do zlecenia MZ nr 175/2019 dotyczącym ratunkowego dostępu do technologii lekowej (karfilzomibu) dla pacjentów, u których nieskuteczne było zastosowanie co najmniej 1 leku immunomodulującego (lenalidomid, pomalidomid), 1 inhibitora proteasomów (bortezomib) oraz przeciwciała monoklonalnego przeciwko CD38 (daratumumab), czyli w populacji odpowiadającej populacji docelowej dla leku Blenrep, liczebność populacji przyjęto na podstawie opinii eksperta jako 5-20 osób rocznie. Podmiot odpowiedzialny dla produktu leczniczego Blenrep w Niemczech, w złożonej na potrzeby procesu refundacyjnego ocenie kosztów terapii oszacował liczebność populacji docelowej z dużą niepewnością na 184-567 osób rocznie, co mogłoby sugerować około 84-259 pacjentów w Polsce.

JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

Badanie rejestracyjne DREAMM-2 było prospektywnym, randomizowanym, dwuramiennym badaniem klinicznym II fazy prowadzonym w trybie otwartym, porównującym belantamab mafodotin w postaci infuzji dożyłnej co trzy tygodnie, aż do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności w dawce 2,5 mg/kg masy ciała lub 3,4 mg/kg masy ciała w zależności od grupy badanej u dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej otrzymali co najmniej 3 schematy leczenia i którzy wykazywali oporność na lek immunomodulujący, inhibitor proteasomów i przeciwciała skierowane przeciwko CD38 pojedynczo i w skojarzeniu.

Czas trwania badania zaplanowano w protokole do 48 tygodni, jednakże lek został warunkowo dopuszczony do obrotu przed uzyskaniem końcowych wyników (EMA zobowiązała podmiot odpowiedzialny do przedstawienia końcowych wyników badania DREAMM-2).

Przyjęte punkty końcowe odnosiły się m. in. do przeżycia całkowitego (OS stanowił drugorzędowy punkt końcowy), jakości życia, czasu do progresji choroby (PFS), odpowiedzi na leczenie, czasu trwania odpowiedzi (DoR), odsetka osób bez choroby resztkowej (MRD) oraz profilu bezpieczeństwa.

Jakość badania rejestracyjnego, DREAMM-2, analitycy Agencji ocenili za pomocą skali NICE dla badań jednoramiennych, przyznając 7 punktów na 8 możliwych. Odjęto 1 punkt za brak stwierdzenia w opisie badania, że pacjenci byli włączani kolejno.

Główne ograniczenia badania wskazane przez Europejską Agencję Leków (EMA) dotyczyły braku grupy kontrolnej z aktywnym komparatorem oraz przyjęty pierwszy rzędowy punkt końcowy (ORR), na podstawie którego trudno udowodnić korzyść kliniczną (wpływ na przeżycie całkowite lub poprawę jakości życia). Z uwagi na brak alternatywnego leczenia w ocenianej populacji, EMA zaakceptowała powyższe ograniczenia.

Francuska Agencja HAS wśród pozostałych ograniczeń badania wymienia niewielką liczbę pacjentów, krótki czas obserwacji oraz wynikającą z tego niepewność trwałości uzyskanych wyników, brak wiarygodnych danych dotyczących jakości życia oraz krótki okres oceny bezpieczeństwa zwłaszcza w kontekście powikłań ocznych (keratopatie wymagające odpowiedniego monitorowania i reakcji na wlew).

OCENA SIŁY INTERWENCJI

Mediana przeżycia całkowitego (OS) w ocenianej populacji wyniosła 13,7 mies. (95% CI: 9,9 do wartości nie zmierzonej).

Wpływ interwencji na zależną od zdrowia jakość życia pacjentów oceniano za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-MY20. Uzyskane za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wyniki wskazują, że ocena ogólnego stanu zdrowia/ jakości życia w większości punktów czasowych była gorsza niż wyjściowo (największa zmiana w 25. tygodniu obserwacji: $-4,4 \pm 16,52$ w stosunku do wartości wyjściowej). Pacjenci raportowali lepszą jakość życia w większości punktów czasowych w zakresie 4 skal funkcjonowania: funkcjonowania fizycznego, funkcjonowania w rolach społecznych i w pracy, funkcjonowania emocjonalnego oraz funkcjonowania poznawczego. Dodatkowo, pacjenci w większości punktów czasowych ocenili, że terapia miała korzystny wpływ na składowe choroby takie jak: odczuwanie duszności, bezsenność i trudności finansowe. Pogorszenie jakości życia zależnej od zdrowia w większości punktów czasowych pacjenci raportowali w skali funkcjonowania społecznego, a także w skalach objawów: ból oraz nudności/ wymioty. Dla pozostałych parametrów uzyskane w kolejnych punktach czasowych wyniki cechowały się zmiennością.

Wyniki uzyskane za pomocą kwestionariusza specyficznego dla pacjentów ze szpiczakiem mnogim, EORTC QLQ-MY20, wskazują, że pacjenci w większości punktów czasowych zaraportowali korzystny wpływ terapii na postrzeganie perspektyw na przyszłość (największa zmiana w 37. tygodniu obserwacji: $14,8 \pm 23,13$ w stosunku do wartości wyjściowej), wyglądu ciała (największa zmiana w 25. tygodniu obserwacji: $7,4 \pm 24,40$ w stosunku do wartości wyjściowej) oraz występowanie objawów choroby (największa zmiana w 31. tygodniu obserwacji: $-3,0 \pm 11,75$ w stosunku do wartości wyjściowej), a pogorszenie jakości życia w zakresie występowania działań niepożądanych terapii (największa zmiana w 25. tygodniu obserwacji: $3,7 \pm 8,48$ w stosunku do wartości wyjściowej).

Mediana PFS na podstawie oceny niezależnego komitetu wyniosła 2,9 mies. (95% CI: 0,9; wartość nieoszacowana). Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji (PFS) co najmniej 6 miesięcy u pacjentów stosujących zarejestrowaną dawkę leku (2,5 mg/ kg masy ciała) wyniosło 0,32 (95% CI: 0,22; 0,42).

W badaniu DREAMM-2 osiągnięto zakładaną w projekcie badania wielkość efektu dla pierwszorzędnego punktu końcowego. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) w grupie pacjentów otrzymujących dawkowanie zarejestrowane w ChPL wyniósł 32% (95% CI: 22, 44).

W badaniu rejestracyjnym dla leku Blenrep (DREAMM-2) mediana czasu ekspozycji na leczenie wyniosła 9 tyg. (zakres: 2-75), mediana liczby cykli leczenia wyniosła 3 (zakres: 1-17).

Najczęściej obserwowanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były zapalenie płuc (7%), gorączka (7%) i reakcje związane z infuzją (3%). Trwałe przerwanie leczenia w związku z działaniami niepożądanymi nastąpiło u 9% pacjentów otrzymujących Blenrep, przy czym u 3% związane było to działaniami niepożądanymi dotyczącymi oka.

OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

Średnią cenę 1 mg substancji czynnej przyjęto w wysokości 314,93 PLN. Roczny koszt terapii 1 pacjenta oszacowano na 936 931 PLN.

Analiza niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej dotyczy populacji w wieku 64 lat (wartość przyjęta na podstawie średniej wieku pacjentów w badaniu rejestracyjnym), dla której przewidywane lata życia wynoszą 19,15 lat. Przewidywane lata życia w przypadku stosowania ocenianego leku oszacowano na 1,85 roku, a dla pacjentów w grupie komparatora – na 0,48 roku. UN oszacowano jako utracone lata życia spowodowane chorobą, które przy stosowaniu komparatora wynoszą 18,67 lat. Utracone lata życia przy stosowaniu ocenianej technologii wynoszą 17,30 lat.

Oszacowano, że dzięki zastosowaniu ocenianej interwencji pacjent zyska ok. 7% przewidywanej dla populacji generalnej długości życia.

Oszacowany oczekiwany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia (LYG) wyniósł 0,40 LYG w horyzoncie badania i 1,37 LYG w horyzoncie dożywoćnim.

Średni roczny koszt terapii lekiem Blenrep oszacowano na 936 931 PLN. Dodatkowe obliczenia wykonano przyjmując 80% i 120% tej wartości.

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER wyniósł: 1,9 mln PLN/LYG w horyzoncie badania i 1,3 mln PLN/LYG w horyzoncie dożywoćnim, przekraczając próg opłacalności kosztowej odpowiednio o ok. 13 i 8 razy.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. Oszacowana wartość współczynnika efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego przy zmianie kosztów mieści się w zakresie 1,6 mln–2,3 mln PLN/LYG w horyzoncie badania oraz 1 mln–1,5 mln PLN/LYG w horyzoncie dożywoćni i przekracza aktualny próg efektywności kosztowej 7–15 razy.

Oszacowana wartość oczekiwanego współczynnika efektywności kosztów dla stałego kosztu przy zmianie efektów zdrowotnych wyniósł ok. 2 mln PLN/LYG w horyzoncie badania (przekraczając próg efektywności kosztowej trzynastokrotnie) i ok. 1,3 mln PLN/LYG w horyzoncie dożywoćnim, przekraczając próg ośmiokrotnie.

Aby oceniana technologia mogła zostać uznana za efektywną kosztowo, jej cena powinna stanowić ok. 12% ceny rynkowej.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację refundacyjną dotyczącą finansowania leku Blenrep. Francuska Agencja HAS w grudniu 2020 r. wydała wstępną pozytywną rekomendację refundacyjną dla leku Blenrep w zakresie zarejestrowanego wskazania. HAS dokona ponownej oceny leku po zakończeniu badania rejestracyjnego DREAMM-2.

Odnaleziono również informację o 2 toczących się aktualnie procesach oceny produktu leczniczego Blenrep, w Niemczech oraz w Szwecji.

Nie odnaleziono pełnych analiz HTA dla leku Blenrep, a jedynie 1 ocenę kosztów terapii dla leku Blenrep, przedłożoną przez podmiot odpowiedzialny w Niemczech. Przyjęto, że pacjent przyjmie 17 cykli leczenia w ciągu roku, łącznie zużywając 34 fiołki leku Blenrep. Wśród ograniczeń tego założenia podano, że takie założenie jest mało realistyczne, z uwagi na nie uwzględnienie możliwości przerwania terapii, jednak przyjęto ten wariant w oszacowaniach. Koszt zakupu 1 fiołki został przyjęty w wysokości 8 068,82 EUR (80,69 EUR /mg substancji czynnej). Roczny koszt terapii lekiem Blenrep przypadający na 1 pacjenta obliczono jako $34 \times 8\,068,82 = 274\,339,76$ EUR.

Liczebność populacji docelowej z dużą niepewnością oszacowano na 184-567 osób rocznie. Roczny koszt zakupu leku Blenrep w całej populacji oszacowano na 51 036 077,72 – 157 470 113,33 EUR.

OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Lek został zarejestrowany na podstawie niepełnych wyników pochodzących z badania klinicznego II fazy DREAMM-2, bez aktywnego komparatora. Wątpliwości organu rejestracyjnego budził przyjęty pierwszorzędowy punkt końcowy, którym był całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) oraz jego znaczenie kliniczne.

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

Należy wskazać również na pozostałe ograniczenia badania rejestracyjnego jak niewielka liczba pacjentów, krótki okres obserwacji oraz wynikającą z tego niepewność trwałości uzyskanych wyników, brak wiarygodnych danych dotyczących jakości życia oraz krótki okres oceny bezpieczeństwa.

5. Calquence (akalabrutynib)

we wskazaniach:

- **nieleczona wcześniej przewlekła białaczka limfocytowa (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL),**
- **leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL), którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną terapię.**

CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

Produkt leczniczy Calquence (akalabrutynib, AKA) w monoterapii lub w skojarzeniu z obinutuzumabem (AKA+OBI) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia*, CLL), a także w leczeniu dorosłych pacjentów z CLL, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną terapię.

Zalecana dawka Calquence wynosi 100 mg akalabrutynibu dwa razy na dobę. Leczenie produktem Calquence należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.

Produkt leczniczy Calquence nie posiada statusu leku sierociego, jest stosowany w leczeniu przeciwnowotworowym (grupa ATC: L01XE51).

OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Rozpoznanie CLL wymaga obecności $\geq 5\ 000$ monoklonalnych limfocytów B / μl we krwi obwodowej przez co najmniej 3 miesiące. Profil ekspresji genów immunoglobulin w kierunku mutacji oraz nieprawidłowości cyto-genetyczne są istotnymi predyktorami sugerującymi progresję choroby u pacjentów z CLL.

Współczynnik chorobowości CLL na świecie, zgodnie z danymi opublikowanymi przez portal *Orphanet*, jest równy 1-5/10 000.

Zachorowalność na CLL wynosi 4,2 na 100 000 osób rocznie i jest większa u osób rasy kaukaskiej w porównaniu z innymi rasami. Mężczyźni chorują prawie 2-krotnie częściej niż kobiety. Zgodnie z danymi SEER roczny współczynnik zapadalności wśród kobiet wynosi 3,5 / 100 tys., z kolei wśród mężczyzn – 6,8 / 100 tys..

Przebieg CLL charakteryzuje się dużą zmiennością, z przeżywalnością od kilku miesięcy do kilkudziesięciu lat. Mediana wieku w momencie rozpoznania wynosi 70 lat. Przeżycie u osób z CLL różni się w zależności od stadium choroby. Ogółem, wskaźnik przeżycia 5-letniego wynosi 86,1%.

CLL znacząco wpływa na jakość życia chorych. Pacjenci często doświadczają zaburzeń o podłożu psychicznym, jak lęk, depresja, zaburzenia snu, utrudnione funkcjonowanie społeczne, a także somatycznym – nudności, wymioty, utrata apetytu, dolegliwości bólowe.

Zgodnie z danymi GBD 2019 średnie wagi niepełnosprawności dla CLL [waga (95% CI)] w zależności od fazy choroby wynoszą:

- diagnoza i pierwsza faza terapii przewlekłej białaczki limfocytowej: 0,288 (0,193; 0,399),
- faza przerzutowa przewlekłej białaczki limfocytowej: 0,451 (0,307; 0,6),
- terminalna faza przewlekłej białaczki limfocytowej: 0,54 (0,377; 0,687),
- kontrolowana faza przewlekłej białaczki limfocytowej: 0,049 (0,031; 0,072).

Według danych GBD z 2019 roku wskaźniki dla utraconych lat życia (YVL) wraz z 95% przedziałem ufności dla Polski wynoszą (współczynnik na 100 tys.):

- ogółem: 54,88 (42,63; 77,01),
- kobiety: 40,04 (30,31; 58,43),
- mężczyźni: 70,68 (38,15; 104,79).

W ostatnich latach wydano szereg rekomendacji we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa, obejmujących wiele substancji czynnych (tj. wenetoklaks, ibrutynib, obinutuzumab, ofatumumab, idelalizyb). Lekiem

o podobnym mechanizmie działania do akalabrutynibu jest ibrutynib, który był przedmiotem analiz oraz wydano dla niego pozytywną rekomendację w opornej/nawrotowej CLL.

POPULACJA PACJENTÓW WCZEŚNIEJ NIELECZONYCH (1 LINIA LECZENIA)

Wytyczne rekomendują stosowanie akalabrutynibu w 1 linii leczenia:

- Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ang. *European Society for Medical Oncology*, ESMO): u pacjentów z grupy unfit z brakiem mutacji TP53 lub delecji 17p (bez względu na status IGHV) oraz u pacjentów z obecnością mutTP53 lub del17p,
- Wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN): AKA±OBI bez względu na obecność mutacji TP53 lub delecji 17p.

Zgodnie z wytycznymi postępowania do opcji terapeutycznych dla akalabrutynibu należy zaliczyć: ibrutynib ± rytuksymab, idelalizyb ± rytuksymab, wenetoklaks ± obinutuzumab, fludarabina + cyklofosfamid + rytuksymab / kładrybina + cyklofosfamid + rytuksymab (FCR/CCR), bendamustyna + rytuksymab (BR), duże dawki metyloprednizolonu (HDMP) + rytuksymab, obinutuzumab + chlorambucyl (I) (OBI+CLB),

Biorąc pod uwagę zalecenia kliniczne w zakresie leczenia CLL oraz dostępność terapii w Polsce, jako komparatory dla akalabrutynibu należy rozważyć: obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem (OBI+CLB), FCR/CCR, BR, HDMP + rytuksymab.

WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Szacowana populacja pacjentów wcześniej nieleczonych (1 linia leczenia): 1 200–2 000 pacjentów (oszacowania obarczone dużą niepewnością).

JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

Wnioskowanie nt. skuteczności i bezpieczeństwa akalabrutynibu w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych przeprowadzono na podstawie wyników wieloośrodkowego badania z randomizacją 3 fazy, otwartego (*open-label*), o akronimie ELEVATE TN (NCT02475681). W badaniu stosowano akalabrutynib w skojarzeniu z obinutuzumabem (AKA+OBI) oraz w monoterapii (AKA), natomiast ramię kontrolne stanowił obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem (OBI+CLB).

W badaniu rejestracyjnym oceniano punkty końcowe odnoszące się do przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji (PFS), obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), czasu do następnej terapii (TTNT). Nie oceniono wpływu leczenia na jakość życia.

Okres obserwacji w badaniu rejestracyjnym wyniósł 28,3 miesiąca.

Dokonano oceny wiarygodności badania ELEVATE TN według *The Cochrane Collaboration*. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu w większości domen (4 z 7). W zakresie domeny „Zaślepienie badaczy i pacjentów” ryzyko oceniono jako wysokie, natomiast dla domen „Selektywne raportowanie wyników” oraz „Inne czynniki” jako nieznanne.

Terapia OBI+CLB, która stanowiła ramię kontrolne w badaniu rejestracyjnym, jest opcją terapeutyczną w 1. linii leczenia rekomendowaną zarówno przez wytyczne krajowe, jak i międzynarodowe, refundowaną w ramach programu lekowego B.79. – „Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD 10: C.91.1)”, możliwą do stosowania tylko u pacjentów nieleczonych wcześniej terapią systemową w CLL.

W zaleceniach krajowych i międzynarodowych u pacjentów z CLL w 1. linii rekomenduje się również zastosowanie – ibrutynibu, idelalizybu, alemtuzumabu, wenetoklaksu (± obinutuzumab). W badaniu nie uwzględniono jako komparatora ibrutynibu, leku o podobnym do akalabrutynibu mechanizmie działania. Jednak ibrutynib, idelalizyb, alemtuzumab oraz wenetoklaks (± obinutuzumab) nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce w rozpatrywanej populacji chorych. Wybór OBI+CLB jako ramię kontrolne w badaniu stanowiącym podstawę wniosku wydaje się uzasadniony.

Źródła niepewności:

- brak zaślepienia badania (*open-label*),
- wysoki odsetek pacjentów, którzy przeszli do ramienia przyjmującego AKA po stwierdzeniu progresji – 45 (25%) osób w badaniu ELEVATE TN, co może mieć wpływ na interpretację finalnych wyników w zakresie przeżycia całkowitego,
- biorąc pod uwagę naturalny przebieg choroby, okres obserwacji pacjentów w badaniu ELEVATE TN jest krótki (28,3 mies.) – ocena długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa obarczona niepewnością.

OCENA SIŁY INTERWENCJI

Wyniki badania nie pozwalają na wnioskowanie o wpływie AKA oraz AKA+OBI na przeżycie całkowite (wyniki niedojrzałe, mediany nie osiągnięte). 25% pacjentów przeszło z ramienia kontrolnego do ramienia przyjmującego AKA, co może mieć wpływ na interpretację finalnych wyników w zakresie przeżycia całkowitego.

W przypadku leczenia AKA+OBI, zaobserwowano znamiennej statystycznie poprawę PFS (ocenionego przez niezależną komisję) względem OBI+CLB (HR=0,1; 95% CI: 0,06; 0,17; p<0,0001). Zbliżone korzyści wykazano w przypadku porównania AKA vs OBI+CLB (HR=0,2; 95% CI: 0,13; 0,3; p<0,0001).

Mając na uwadze wyniki badania rejestracyjnego (ELEVATE TN) wskazujące na wyższą skuteczność kliniczną zarówno monoterapii AKA, jak i terapii złożonej AKA+OBI względem OBI+CLB można wnioskować, że zastosowanie OBI+CLB nie zaspokaja w pełni potrzeby zdrowotnej u pacjentów wcześniej nieleczonych.

Zastosowanie AKA+OBI lub AKA w monoterapii u pacjentów wcześniej nieleczonych wiąże się ze zbliżonym profilem bezpieczeństwa do OBI+CLB, przy czym najwięcej zgonów wystąpiło w grupie kontrolnej (10 vs 4 [AKA+OBI] vs 6 [AKA] – brak istotności statystycznej). AKA w monoterapii może wykazywać mniejszą toksyczność niż AKA+OBI (znamiennej statystycznie różnica w zakresie TEAE ≥ 3 stopnia).

Odsetek TEAE prowadzących do przerwania leczenia był porównywalny w obu grupach przyjmujących AKA (AKA+OBI: 10,7%, AKA: 9,5%). W przypadku OBI+CLB odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu TEAE wyniósł 5,9%. Spośród 33 zgonów, 4 zgony odnotowano w ramieniu AKA+OBI, 6 w ramieniu AKA i 10 w ramieniu OBI+CLB.

Biorąc pod uwagę metodykę badania rejestracyjnego ELEVATE TN (RCT, *open-label*), sposób analizy wyników (ITT), niewielką utratę z badania (po 1 pacjencie w każdym z ramion) oraz wielkość próby badanej (AKA: 179 pacjentów, AKA+OBI: 179 pacjentów) niepewność wnioskowania w zakresie efektywności klinicznej akalabrutynibu w populacji pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL jest niska.

OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

Tabela 2. Koszty terapii rocznej dla leku i komparatora na podstawie danych z badania ELEVATE TN

Typ terapii	jednorazowa/cykl	ciągła		
		x		
Mediana czasu obserwacji [lata]		2,33		
		AKA	AKA+OBI	komparator (OBI+CLB)
Koszt terapii [roczny]	minimalny			98 427 zł
	średni			98 427 zł
	maksymalny			98 427 zł
próg		155 514 zł		

Źródło: opracowanie własne.

Tabela 3. Dane wejściowe do modelu z badania rejestracyjnego ELEVATE TN

Dane wejściowe do modelu		lek	komparator/przebieg naturalny
Mediana czasu obserwacji		28	
Mediana wieku dla zgonów [lata] lub			72,50
Mediana wieku (początek badania)		67	67
Mediana do progresji [lata]		4,88	
Odsetek zgonów/rok			
Odsetek:	Kobiet	50%	50%

	Mężczyzn	50%	50%
--	----------	-----	-----

Źródło: opracowanie własne.

Niezaspokojoną potrzebę zdrowotną oszacowano jako utracone lata życia spowodowane chorobą, które wyniosły w badaniu ELEVATE TN dla leku AKA: 1,03 roku; dla kombinacji AKA+OBI: -0,77 roku, dla komparatora: 8,00 lat.

Zyskane lata życia (LYG) obliczono w horyzoncie dożywnym.

Na podstawie danych z badania ELEVATE TN w horyzoncie dożywnym średni LYG dla AKA wyniósł 6,97, natomiast dla AKA+OBI: 8,77.

Tabela 4. Koszt terapii w horyzoncie dożywnym na podstawie danych z badania ELEVATE TN

Horyzont dożywni	AKA	AKA+OBI	komparator (OBI+CLB)	LYG (AKA)	LYG (AKA+OBI)
minimalny			1 576 236		
oczekiwany			1 576 236		
maksymalny			1 576 236		

Źródło: opracowanie własne.

Na podstawie badania ELEVATE TN w horyzoncie dożywnym oszacowany ICER wyniósł odpowiednia dla leku ACLA i leku ACLA w skojarzeniu z OBI: zł i zł

Tabela 5. Wyniki ICER i korzyść zdrowotna w horyzoncie dożywnym na podstawie danych z badania ELEVATE TN

		Współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego (oczekiwany/średni LYG)		Współczynnik efektywności kosztów dla stałego kosztu (oczekiwany koszt)				
Horyzont dożywni		ICER	ICER/próg	Horyzont dożywni	ICER	ICER/próg	korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku - efektywne kosztowo
AKA	minimalny koszt			optymistyczny LYG				
	oczekiwany koszt			oczekiwany LYG				
	maksymalny koszt			pesymistyczny LYG				
AKA+OBI	minimalny koszt			optymistyczny LYG				
	oczekiwany koszt			oczekiwany LYG				
	maksymalny koszt			pesymistyczny LYG				

Źródło: opracowanie własne.

Zidentyfikowano 1 dokument agencji HTA (CADTH 2021) dla stosowania akalabrutynibu w grupie pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL, u których schemat oparty na fludarabinie jest nieodpowiedni. Wyniki analizy użyteczności kosztów (ang. *cost-utility analysis*, CUA) dla porównania AKA oraz AKA+OBI względem CLB+OBI:

- monoterapia AKA: wyższe koszty (237 754 USD) i wyższe QALY (2,79), ICER na poziomie 85 147 USD za QALY; w ponownej analizie CADTH (uwzględniającej poprawki do modelu) otrzymano odpowiednio: wyższe koszty (147 524 USD) i wyższe QALY (2,25), co skutkuje ICER=65 672 USD za QALY. Prawdopodobieństwo opłacalności (ang. *cost effective*) akalabrutynibu na 37% przy proggu skłonności do płacenia (ang. *willingness to pay*, WTP) wynoszącym 50 000 USD za QALY,

- w skojarzeniu z obinutuzumabem (AKA+OBI): ICER na poziomie 58 563 USD za QALY w porównaniu z terapią CLB+OBI.

CADTH wydała rekomendację warunkowo pozytywną dla AKA w monoterapii u dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL, u których schemat oparty na fludarabinie jest nieodpowiedni oraz rekomendację negatywną dla leczenia AKA+OBI, jako że monoterapia AKA w porównaniu z terapią skojarzoną AKA+OBI, ma podobną korzyść w odniesieniu do PFS, ale mniejszą toksyczność i koszt oraz wygodniejszy sposób podania.

OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Badanie rejestracyjne stanowi próbę otwartą (brak zaślepienia).

Wysoki odsetek pacjentów przeszedł do ramienia przyjmującego AKA po stwierdzeniu progresji – 45 (25%) osób, co może mieć wpływ na interpretację finalnych wyników w zakresie przeżycia całkowitego.

Biorąc pod uwagę naturalny przebieg choroby, okres obserwacji pacjentów w badaniu ELEVATE TN jest krótki (28,3 mies.) – ocena długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa obarczona jest niepewnością.

Nie uwzględniano kosztów dodatkowych, takich jak np. koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji.

POPULACJA PACJENTÓW STOSUJĄCYCH WCZEŚNIEJ CO NAJMNIEJ 1 TERAPIĘ (≥2 LINIA LECZENIA)

Wytyczne rekomendują stosowanie akalabrutynibu w leczeniu choroby opornej/nawrotowej:

- ESMO: u pacjentów z mutTP53 lub del17p, przy wczesnym nawrocie oraz późnym nawrocie, przy jednoczesnym braku mutTP53 lub del17p,
- NCCN: AKA bez względu na obecność mutacji TP53 lub delecji 17p.

Zgodnie z wytycznymi postępowania do opcji terapeutycznych dla akalabrutynibu należy zaliczyć: ibrutynib (opcja preferowana, wskazywany wymiennie z akalabrutynibem), wenetoklaks ± rytuksymab, idelalizyb + rytuksymab, inne m.in. FCR/CCR, BR, HDMP + rytuksymab.

Biorąc pod uwagę zalecenia kliniczne w zakresie leczenia CLL oraz dostępność terapii w Polsce, jako komparatory dla akalabrutynibu należy rozważyć: ibrutynib, wenetoklaks ± rytuksymab, FCR/CCR, BR, HDMP + rytuksymab.

W związku z dostępnością w Polsce terapii ibrutynib i WEN±RTX, AKA nie spełnia kryterium niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej u pacjentów stosujących wcześniej co najmniej 1 linię leczenia.

WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Szacowana populacja pacjentów stosujących wcześniej co najmniej 1 terapię (≥2 linia leczenia): 1 300–2 000 pacjentów (oszacowania obarczone dużą niepewnością).

JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

Wnioskowanie nt. skuteczności i bezpieczeństwa akalabrutynibu w populacji pacjentów stosujących wcześniej co najmniej jedną terapię przeprowadzono na podstawie wyników wielośrodkowego badania z randomizacją 3 fazy, otwartego (*open-label*), o akronimie ASCEND (NCT02970318). W badaniu stosowano akalabrutynib w monoterapii, natomiast ramię kontrolne stanowiła terapia wybrana przez lekarza – idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem lub bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem (IR/BR).

W badaniu rejestracyjnym oceniano punkty końcowe odnoszące się do przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji (PFS), obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), czasu trwania odpowiedzi (DOR), czasu do następnej terapii (TTNT). Nie oceniono wpływu leczenia na jakość życia.

Dokonano oceny wiarygodności badania ASCEND według *The Cochrane Collaboration*. W przypadku 5 z 7 domen ryzyko błędu określono jako niskie. W domenie „Zaślepienie badaczy i pacjentów” ryzyko określono jako wysokie, natomiast w domenie „Inne czynniki” jako nieznanne.

Okres obserwacji w badaniu rejestracyjnym wynosił około 16,1 mies. (ocena niezależnego komitetu), maksymalnie około 22,1 mies. - w przypadku danych z dłuższego okresu obserwacji z datą odcięcia 1.08.2019 r. (ocena badacza).

Idelalizyb w skojarzeniu z rytuksymabem, interwencja stosowana w ramach ramienia kontrolnego w badaniu, nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce. Terapia bendamustyną w skojarzeniu z rytuksymabem objęta jest refundacją.

Źródła niepewności:

- brak zaślepienia badania (*open-label*),
- wysoki odsetek pacjentów, którzy przeszli do ramienia przyjmującego AKA po stwierdzeniu progresji – 35 osób (23%) w badaniu ASCEND, co może mieć wpływ na interpretację finalnych wyników w zakresie przeżycia całkowitego,
- w badaniu ASCEND, w przypadku danych z dłuższego okresu obserwacji (z datą odcięcia 1.08.2019 r.), ocena skuteczności została dokonana jedynie przez badaczy, ocena przez niezależną komisję została przeprowadzona jedynie dla wyników z wcześniejszej daty odcięcia,
- biorąc pod uwagę naturalny przebieg choroby, okres obserwacji pacjentów w badaniu jest krótki (ASCEND – 16,1 mies., maksymalnie 22,1 mies. - w przypadku danych z dłuższego okresu obserwacji z datą odcięcia 1.08.2019 r.) – ocena długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa obarczona niepewnością,
- brak porównania skuteczności AKA względem ibrutynibu (technologią o podobnym mechanizmie działania [inhibitor BTK]) – w populacji pacjentów z oporną/nawrotową CLL ibrutynib stanowi podstawową opcję leczenia.

OCENA SIŁY INTERWENCJI

Wyniki badania nie pozwalają na wnioskowanie o wpływie AKA na przeżycie całkowite (wyniki niedojrzałe, mediany nie zostały osiągnięte). 23% pacjentów przeszło do ramienia przyjmującego AKA, co może mieć wpływ na interpretację finalnych wyników w zakresie przeżycia całkowitego.

Stosowanie AKA w monoterapii wiązało się ze znamiennej statystycznie poprawą w zakresie PFS w porównaniu ze stosowaniem IR lub BR (HR=0,31; 95% CI: 0,20; 0,49; p <0,0001) dla mediany okresu obserwacji 16,1 mies.);




AKA wykazuje zbliżony profil bezpieczeństwa do BR oraz mniejszą toksyczność niż IR (na podstawie TEAE \geq 3 i SAE) u pacjentów wcześniej leczonych co najmniej 1 linią. SAEs zaraportowano u 28,6%, 55,9% i 25,7% pacjentów, którzy otrzymali odpowiednio AKA, IR i BR.

Ogółem odnotowano 15 i 18 zgonów, odpowiednio w grupie AKA i IR/BR. W grupie pacjentów przyjmujących AKA w monoterapii, przerwanie terapii z powodu AEs wystąpiło u 18,8%. Odsetek pacjentów, u których przerwano leczenie z powodu TEAE, wyniósł 10,4% u pacjentów przyjmujących AKA, w przypadku pacjentów przyjmujących IR odsetek ten wynosił 8,5% a w przypadku BR – 8,6%.

Biorąc pod uwagę metodykę badania rejestracyjnego ASCEND (RCT, open-label), sposób analizy wyników (ITT), niewielką utratę z badania (1 pacjent z ramienia kontrolnego) oraz wielkość próby badanej (n=155 pacjentów), niepewność wnioskowania w zakresie efektywności klinicznej akalabrutynibu w populacji pacjentów z CLL, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną terapię jest umiarkowana. Za ograniczenie uznaje się brak bezpośredniego porównania efektywności klinicznej AKA względem ibrutynibu w rozpatrywanej populacji pacjentów.

OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

Tabela 6. Koszty terapii rocznej dla leku i komparatora na podstawie danych z badania ASCEND

Typ terapii	jednorazowa/cykl	ciągła	
			x
Mediana czasu obserwacji [lata]		2,33	
		ACLA	BR
Koszt terapii [roczny]	minimalny		55 452 zł
	średni		55 452 zł
	maksymalny		55 452 zł
próg		155 514 zł	

Źródło: opracowanie własne.

Tabela 7. Dane wejściowe do modelu z badania rejestracyjnego ASCEND

Dane wejściowe do modelu		lek	komparator/przebieg naturalny
Mediana czasu obserwacji		28	
Mediana wieku dla zgonów [lata] lub			73,50
Mediana wieku wystąpienia choroby [lata]		68	68
Mediana do progresji [lata]		5,64	
Odsetek zgonów/rok			
Odsetek:	Kobiet	50%	50%
	Mężczyzn	50%	50%

Źródło: opracowanie własne.

Niezaspokojoną potrzebę zdrowotną oszacowano jako utracone lata życia spowodowane chorobą, które wyniosły w badaniu ASCEND: 2,99 lat dla leku i 6,76 dla komparatora.

Zyskane lata życia (LYG) obliczono w horyzoncie dożywoć.

Na podstawie danych z badania ASCEND w horyzoncie dożywoć średni LYG wyniósł 3,77.

Tabela 8. Koszt terapii w horyzoncie dożywoć na podstawie danych z badania ASCEND

Horyzont dożywoć	AKA	komparator (IR/BR)	różnica
minimalny		55 452	
oczekiwany		55 452	
maksymalny		55 452	

Źródło: opracowanie własne.

Na podstawie badania ASCEND w horyzoncie dożywoć oszacowany ICER wyniósł zł.

Tabela 9. Wyniki ICER i korzyść zdrowotna w horyzoncie dożywoć na podstawie danych z badania ASCEND

Współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego (oczekiwany/średni LYG)			Współczynnik efektywności kosztów dla stałego kosztu (oczekiwany koszt)				
Horyzont dożywoć	ICER	ICER/próg	Horyzont dożywoć	ICER	ICER/próg		
minimalny koszt			optymistyczny LYG				
oczekiwany koszt			oczekiwany LYG				
maksymalny koszt			pesymistyczny LYG				

Źródło: opracowanie własne.

Zgodnie z analizą CADTH, stosowanie akalabrutynibu w grupie pacjentów, którzy otrzymali wcześniej minimum jedną terapię systemową wiązało się z uzyskaniem (CADTH 2020):

- w porównaniu z IBR (terapia dominująca) – niższych kosztów (1 187 USD) i wyższego QALY (0,13), a prawdopodobieństwo, że AKA będzie kosztowo efektywny (ang. cost effective) wyniosło 58% przy WTP równym 50 000 USD za QALY; natomiast w ponownej analizie CADTH (uwzględniającej poprawki do modelu) otrzymano odpowiednio: niższe koszty (2 644 USD), wyższe QALY (0,12), prawdopodobieństwo 54%;

- w porównaniu z IDELA-RTX /BEN-RTX – wyższych kosztów (202 075 USD) i wyższego QALY (1,49), z ICER na poziomie 135 812 USD za QALY; natomiast w ponownej analizie CADTH uzyskano ICER wynoszący 142 169 USD za QALY,
- w porównaniu z VEN-RTX (terapia zdominowana) – wyższych kosztów (268 542 USD) oraz niższego QALY (1,26); natomiast w ponownej analizie CADTH stwierdzono, że konieczna jest obniżka ceny AKA o co najmniej 82%, aby VEN-RTX uzyskał ICER w wysokości 50 000 USD za QALY w porównaniu z AKA, w grupie pacjentów z nawrotową postacią CLL (Vreman 2019).

W analizie Vreman 2019 dla stosowania AKA w populacji pacjentów leczonych wcześniej co najmniej 1 terapię wykazano: w porównaniu z IBR – wyższe koszty (213 339 GBP) i wyższe QALY (3,44) (IBR: koszt = 317 853 GBP i QALY=5,88; AKA: koszt = 531 192 GBP i QALY=9,33), z ICER wynoszącym 61 941 GBP za QALY.

Ponadto na podstawie analizy probabilistycznej w badaniu Vremana 2019 wskazano, że wykazanie wyższej skuteczności AKA wiązałyby się ze zmniejszeniem prawdopodobieństwa opłacalności z 63% przy braku efektu (przy WTP na poziomie 50 000 GBP/QALY) do 2% przy maksymalnej skuteczności. Natomiast analizy scenariuszy wykazały, że redukcja PFS nie powodowała dużych różnic w zakresie QALY (inkrementalny QALY od -8 do -14%), ale znacznie wpłynęła na koszty (od -47 do -122% GBP), a w przypadku OS odwrotnie (od -89 do -93% QALY i od -7 do -39% GBP).

CADTH wydała rekomendację warunkowo pozytywną dla AKA w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie CLL, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię, pod warunkiem poprawy opłacalności do akceptowalnego poziomu.

OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Badanie rejestracyjne stanowi próbę otwartą (brak zaślepienia).

Wysoki odsetek pacjentów przeszedł do ramienia przyjmującego AKA po stwierdzeniu progresji – 35 (23%) osób, co może mieć wpływ na interpretację finalnych wyników w zakresie przeżycia całkowitego.

Biorąc pod uwagę naturalny przebieg choroby, okres obserwacji pacjentów w badaniu ASCEND jest krótki (16,1 mies., maksymalnie 22,1 mies. - w przypadku danych z dłuższego okresu obserwacji z datą odcięcia 1.08.2019 r.) – ocena długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa obarczona jest niepewnością.

Nie dokonano porównania skuteczności AKA względem ibrutynibu (technologią o podobnym mechanizmie działania [inhibitor BTK]) – w populacji pacjentów z oporną/nawrotową CLL ibrutynib stanowi podstawową opcję leczenia.

Nie uwzględniano kosztów dodatkowych, takich jak np. koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji.

6. Daurismo (glasdegibum)

we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (AML, ang. acute myeloid leukaemia) występującą de novo lub wtórną, których nie można poddać standardowej chemioterapii indukującej

CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

Przedstawienie informacji o produkcie leczniczym

Daurismo (glasdegibum) 25 mg tabletki powlekane 60 tabl. w blistrze.

Daurismo (glasdegibum) 100 mg tabletki powlekane 30 tabl. w blistrze.

Kod ATC: L01XX63 – Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe.

Produkt leczniczy Daurismo ma status leku sierocego i onkologicznego.

Zalecana dawka to 100 mg glasdegibu raz na dobę w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce. Stosowanie glasdegibu należy kontynuować, dopóki pacjent odnosi korzyść kliniczną.

OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Zdefiniowanie stanu klinicznego (oceniane wskazanie) przyjęte w opracowaniu

Produkt leczniczy Daurismo w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) występującą *de novo* lub wtórną, których nie można poddać standardowej chemioterapii indukującej. Kod ICD-10: C92.0 Ostra białaczka szpikowa.

Ostre białaczki szpikowe (AML) są nowotworami złośliwymi układu białokrwinkowego powstającymi wskutek proliferacji (niepodlegającej fizjologicznym mechanizmom regulacji) klonu stransformowanych komórek wywodzących się z wczesnych stadiów mielopoety. Komórki te dominują w szpiku i we krwi, a także mogą tworzyć nacieki w różnych narządach, co upośledza ich czynność⁴. AML może być rozpoznawana *de novo* (ok. 80% przypadków) lub jako wtórna ostra białaczka szpikowa⁵. Wtórny charakter choroby jest związany z wcześniej przebyłym zespołem mielodysplastycznym (ang. *myelodysplastic syndrome*, MDS) lub zespołem mieloproliferacyjnym; może stanowić także konsekwencję wcześniej przebytej chemioterapii/radioterapii lub ekspozycji na karcynogeny występujące w środowisku^{6,7}.

Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Zapadalność na AML na świecie u osób rasy białej wynosi średnio 3,66/100 000 mieszkańców/rok i zwiększa się znacząco wraz z wiekiem (10/100 000 mieszkańców/rok u osób >60. r.ż. oraz 25/100 000 mieszkańców/rok u osób >80. r.ż.). Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety (4,56 vs. 3,0/100 000 mieszkańców/rok).

Zgodnie z dostępnymi danymi dla populacji polskiej, współczynnik zapadalności rejestrowanej na ostre białaczki szpikowe (AML) wyniósł w 2014 roku 4,1/100 tys., a wskaźnik chorobowości rejestrowanej — 10,9/100 tys.

Zgodnie z danymi NFZ w latach 2016–2018 populacja pacjentów ≥18 r.ż. z rozpoznaniem wg ICD-10: C92.0 wynosiła około 3,5 tys. osób rocznie.

Mediana wieku w chwili rozpoznania AML wynosi ok. 65 lat.

Zgodnie z danymi GBD 2019 średnie wagi niesprawności dla AML [waga (95% CI)] w zależności od fazy choroby wynoszą:

- diagnoza i pierwsza faza terapii ostrej białaczki szpikowej: 0,288 (0,193–0,399);
- faza przerzutowa ostrej białaczki szpikowej: 0,451 (0,307–0,6);

⁴ Szczeklik 2019/20. Mały podręcznik, s. 1007.

⁵ A. Murati, M. Brecqueville, R. Devillier, M.J. Mozziconacci i inni. Myeloid malignancies: mutations, models and management. „BMC Cancer”. 12, s. 304, 2012

⁶ Richard A. Larson, Is secondary leukemia an independent poor prognostic factor in acute myeloid leukemia?, Best Pract Res Clin Haematol, 2007, Mar; 20(1):29-37

⁷ [https://journals.viamedica.pl/hematologia/article/view/37131/34412#:~:text=Wt%C3%B3rna%20ostra%20bia%C5%82aczka%20szpikowa%20\(s.nowotworowej\)%20%5B1%2C%20%5D](https://journals.viamedica.pl/hematologia/article/view/37131/34412#:~:text=Wt%C3%B3rna%20ostra%20bia%C5%82aczka%20szpikowa%20(s.nowotworowej)%20%5B1%2C%20%5D) [dostęp: 25.01.2021].

- terminalna/końcowa faza ostrej białaczki szpikowej: 0,54 (0,377–0,687);
- kontrolowana faza ostrej białaczki szpikowej: 0,049 (0,031–0,072).

Według danych GBD z 2019 roku wskaźniki dla utraconych lat życia (YYL) wraz z 95% przedziałem ufności dla Polski wynosiły (współczynnik na 100 tys.):

- ogółem: 81,93 (51,39; 100,83);
- kobiety: 71,13 (41,77; 92,66);
- mężczyźni: 93,43 (49,50; 123,34).

Mediana OS chorych zarejestrowanych w systemie NFZ w latach 2009–2015 z rozpoznaniem AML wynosiła 6 miesięcy, a szacowane 3- i 5-letnie OS osiągnęło odpowiednio 26,5% i 23,4% chorych.

Nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2–3 miesięcy od rozpoznania. U chorych otrzymujących standardowe leczenie indukujące odpowiedź całkowitą (ang. *complete response*, CR) uzyskuje się w 50–80% przypadków. Odsetek uzyskiwanych remisji jest niższy u osób w starszym wieku. U 60–85% chorych w ciągu 2–3 lat od uzyskania remisji występuje nawrót białaczki.

Wytyczne praktyki klinicznej

Polskie wytyczne PTOK 2020 nie uwzględniają w zaleceniach stosowania ocenianej technologii. Wytyczne ESMO 2020 i NCCN 2021 wskazują, że w USA *glasdegib* w połączeniu cytarabiną w niskiej dawce (ang. *Low-Dose Cytarabine*, LDAC) jest zatwierdzony do stosowania u nowo zdiagnozowanych pacjentów z AML w wieku ≥ 75 lat lub z chorobami współistniejącymi, które wykluczają stosowanie intensywnej indukcyjnej chemioterapii oraz że w większości krajów europejskich terapie te oczekują na zatwierdzenie. Wytyczne NCCN 2021 rekomendują stosowanie *glasdegibu* w połączeniu z LDAC jako jedną z opcji terapii indukcyjnej o niższej intensywności, u pacjentów powyżej 60 r.ż. bez mutacji o istotnym znaczeniu, a także jako kontynuację leczenia tym schematem w terapii poindukcyjnej do czasu wystąpienia progresji.

Zastosowanie niskich dawek cytarabiny (LDAC) wg wytycznych PTOK 2020 jest jedną z opcji leczenia pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej terapii indukującej. W pierwszej linii leczenia dla populacji pacjentów zgodnej z ocenianą, wytyczne PTOK 2020 oraz ESMO 2020 wskazują na zastosowanie azacytydyny i decytabiny (leki hipometylujące, HMA). Zgodnie z wytycznymi PTOK 2020 i ESMO 2020, LDAC pozostaje alternatywą dla azacytydyny i decytabiny w leczeniu pierwszej linii pacjentów z AML, którzy nie kwalifikują się do leczenia indukującego i konsolidacyjnego z wykorzystaniem standardowej chemioterapii, z wyjątkiem pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym, gdzie LDAC ma bardzo słabą aktywność. Dodatkowo, wytyczne wskazują, że praktyczną zaletą LDAC jest dłuższa stabilność po rozpuszczeniu, co pozwala na podawanie leku w domu w przeciwieństwie do azacytydyny i decytabiny.

Pozostałe opcje terapeutyczne wymieniane w wytycznych to: wenetoklaks w skojarzeniu z HMA lub LDAC oraz BSC (*Best Supportive Care*) z zastosowaniem 6 merkaptopuryny lub małej dawki melfalanu bądź hydroksykarbamidu, jeśli nie ma dostępnych żadnych badań klinicznych.

Ze względu na rekomendowaną w wytycznych terapię lekami hipometylującymi jako leczenie pierwszego wyboru dla ocenianej populacji, wątpliwości budzi wybór LDAC jako komparatora w badaniu rejestracyjnym (NCT01546038).

Wcześniejsze oceny Agencji

Przedmiotem oceny AOTMiT dotyczącej wskazania AML były dwie substancje czynne: venetoclaxum oraz azacytydyna.

W 2017 r. Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna), we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (AML) z $>30\%$ blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO, w grupie chorych powyżej 65. r.ż. z dużym ryzykiem cytogenetycznym, niekwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych, w ramach istniejącej grupy limitowej, jako leku stosowanego w ramach chemioterapii i wydawanie go bezpłatnie.

W 2020 r. wydano pozytywną opinię w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Venclxyto (venetoclaxum), we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Finansowane w Polsce opcje terapeutyczne

Według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia

2021 r. we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową występującą *de novo* lub wtórną, których nie można poddać standardowej chemioterapii indukującej refundacji nie podlega żadna substancja czynna.

Refundacji w zawężonym, jednak zbieżnym z ocenianym wskazaniem (w ramach chemioterapii) podlega azacytadyna.

Dodatkowo w ramach chemioterapii refundowane są następujące substancje czynne, rekomendowane przez wytyczne jako dodatkowe opcje terapeutyczne: cytarabina, hydroksykarbamid, melfalam oraz merkaptopuryna.

WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Szacowana wielkość populacji

Oszacowano, że populacja w pierwszym roku będzie wynosić około 430 pacjentów, natomiast w drugim roku i kolejnych latach ok. 850 rocznie.

Ze względu na fakt, że choroba rzadziej dotyka osoby w młodszym wieku i w stosunkowo dobrym stanie ogólnym, liczba pacjentów kwalifikujących się do standardowej terapii intensywnej nie jest duża. Dodatkowo, osoby poddane takiemu leczeniu w przypadku jego nieskuteczności też mogłyby być kwalifikowane do terapii ocenianym lekiem.

JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Zidentyfikowano 1 badanie rejestracyjne dla Daurismo (BRIGHT AML 1003 – NCT01546038) w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową występującą *de novo* lub wtórną, których nie można poddać standardowej chemioterapii indukującej.

Było to wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne fazy II z randomizacją, którego mediana czasu obserwacji wyniosła ok. 20 miesięcy dla dwóch ramion.

Skuteczność leczenia oceniano na podstawie wydłużenia czasu całkowitego przeżycia (liczonego od dnia randomizacji do zgonu pacjenta z dowolnej przyczyny) w grupie otrzymującej produkt Daurismo w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce (LDAC), w porównaniu z grupą otrzymującą cytarabinę w małej dawce w monoterapii.

W badaniu rejestracyjnym BRIGHT AML 1003 (NCT01546038) skuteczność leczenia oceniano na podstawie wydłużenia czasu całkowitego przeżycia (liczonego od dnia randomizacji do zgonu pacjenta z dowolnej przyczyny) w grupie otrzymującej produkt Daurismo w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce (LDAC), w porównaniu z grupą otrzymującą cytarabinę w małej dawce w monoterapii. W ramach drugorzędowych punktów końcowych (które są jednocześnie zastępczymi punktami końcowymi) badano wystąpienie remisji oraz odpowiedzi na leczenie, które oceniano przez badacza przy użyciu określonych kryteriów dla MDS i AML.

W badaniu nie raportowano wyników w zakresie jakości życia.

Do ograniczeń próby klinicznej należą przede wszystkim brak zaślepienia oraz nieliczna, zróżnicowana populacja wynikająca z rozpowszechnienia choroby (tj. jej rzadkości). Ponadto, wątpliwości budzi jakość randomizacji (nierówność kwalifikowanych kobiet i mężczyzn) – w raporcie EMA nie podano procentowych udziałów płci. Udział kobiet w ramieniu leku badanego był o połowę mniejszy niż w grupie komparatora.

W badaniu publikowano 80%CI zamiast 95% CI oraz nie podano przedziałów ufności dla analiz Kaplana-Meiera.

Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych, istnieje również niepewność związana z wyborem cytarabiny w małej dawce w monoterapii jako komparatora dla ocenianej technologii.

OCENA SIŁY INTERWENCJI

Podsumowanie siły interwencji

Leczenie 78 pacjentów w badaniu rejestracyjnym BRIGHT AML 1003 nie dostarczyło dowodów statystycznych na występowanie różnic w medianach przeżycia obu ramion. Mediana OS dla LDAC wyniosła 4,3 mies. (95% CI: 1,9; 5,7), natomiast dla giasdegibu + LDAC 8,3 mies. (95% CI: 4,7; 12,2), HR = 0,463 (95% CI: 0,299; 0,717), p=0,0002.

W badaniu nie raportowano wyników w zakresie jakości życia.

Najczęściej ($\geq 20\%$) zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących produkt Daurismo były: niedokrwistość (45,2%), krwotoki (45,2%), gorączka neutropeniczna (35,7%), nudności (35,7%), zmniejszenie łaknienia (33,3%), zmęczenie (30,9%), skurcze mięśni (30,9%), małopłytkowość (30,9%), gorączka (29,7%),

biegunka (28,5%), zapalenie płuc (28,5%), zaburzenia smaku (26,1%), obrzęk obwodowy (26,1%), zaparcia (25,0%), ból brzucha (25,0%), wysypka (25,0%), duszność (25,0%), wymioty (21,4%) i zwiększenie masy ciała (20,2%).

Liczbowo większy odsetek odpowiedzi całkowitych (CR) uzyskano u pacjentów z AML leczonych produktem Daurismo w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce (17,9% [95% CI: 9,4%; 26,5%]) niż u pacjentów leczonych samą cytarabiną w małej dawce (2,6% [95% CI: 0,0%; 7,7%]).

Analizy opisowe wykazały wyższe wskaźniki CRi (6,4% vs. 2,6%), MLFS (2,6% vs. 0%), PR (6,4% vs. 2,6%), PRI (1,3% vs. 0%) w ramieniu glasdegib + LDAC w porównaniu z samym LDAC, co może wyjaśniać mniejsze odsetki MR (6,4% vs. 10,5%) i SD (15,4% vs. 21,1%) w grupie leczonych produktem Daurismo w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce w porównaniu z ramieniem z cytarabiną w małej dawce w monoterapii.

8/78 pacjentów w ramieniu glasdegib + LDAC miało całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (vs. 0/38 w ramieniu LDAC w monoterapii), natomiast CR molekularną osiągnęło 12/78 pacjentów w ramieniu glasdegib + LDAC i 1/38 pacjentów w ramieniu z cytarabiną w małej dawce w monoterapii.

Zgromadzone dane sugerują, że pacjenci stosujący terapię lekiem Daurismo mogliby odnosić korzyści zdrowotne (brak jednoznacznych dowodów statystycznych). Natomiast wymienione zdarzenia niepożądane mogą wskazywać na istotne pogorszenie jakości życia, co nabiera szczególnego znaczenia przy stosowaniu leków u osób w starszym wieku. W przypadkach wielochorobowości możliwości zastosowania interwencji w związku z wystąpieniem działań niepożądanych mogą być ograniczone.

OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

Koszty terapii

Na podstawie danych z [redacted], obliczono średnie ceny za 1 mg poszczególnych technologii lekowych. Oszacowany roczny koszt leczenia wyniósł [redacted] dla interwencji oraz 460 PLN dla komparatora.

Tabela 10. Oszacowanie kosztów terapii

Wariant	Lek [PLN]	Komparator [PLN]	Różnica [PLN]
Minimalny (-20% GLAS)	[redacted]	460	[redacted]
Średni	[redacted]	460	[redacted]
Maksymalny (+20% GLAS)	[redacted]	460	[redacted]

Źródło: Opracowanie własne.

Ocena farmakoeconomiczna

Na podstawie analizy danych z badania rejestracyjnego BRIGHT AML 1003 (NCT01546038), przyjęto model oparty na przeżyciach. Oszacowań dokonano dla horyzontu badania i horyzontu dożywotniego.

Jako wiek wystąpienia choroby przyjęto 75 lat, będący średnią wieku pacjentów w grupie badanej i kontrolnej.

Na podstawie wykresu Kaplana-Meiera z badania rejestracyjnego, odczytano prawdopodobieństwo OS w wybranych punktach czasowych. Ze względu na niedojrzałość danych i nieliczne obserwacje w końcowym okresie obserwacji, za punkt odcięcia przyjęto 20. miesiąc.

Założono, że jakość życia w trakcie leczenia (oceniając technologią i komparatorem) jest w przybliżeniu taka, jak w populacji generalnej (ICER=ICUR). Nie uwzględniono spadku jakości życia związanego z wystąpieniem działań niepożądanych i objawów choroby (np. obniżenie jakości życia w związku ze świadomością trwania choroby nowotworowej).

Założono, że różnice pomiędzy populacją badaną i populacją polską nie powinny istotnie wpływać na wyniki oszacowań dotyczących skuteczności leczenia czy utraconych lat życia.

Oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN) dotyczą populacji w wieku 75 lat, dla której przewidywane lata życia wynoszą 11,63 lat. UN oszacowano jako utracone lata życia spowodowane chorobą, które wyniosły 11,18 lat przy stosowaniu komparatora. Przewidywane lata życia pacjentów leczonych Daurismo oszacowano na 1,15 (10,48 utraconych lat życia związanych z chorobą), w porównaniu z 0,45 lat dla komparatora. Oszacowano, że dzięki zastosowaniu ocenianej interwencji pacjent zyska ok. 6% przewidywanej dla populacji generalnej długości życia.

Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie badania wyniósł:

- w wariancie oczekiwanym: 0,39 LYG (95%CI: 0,31–0,37);
- w wariancie optymistycznym: 0,77 LYG;
- w wariancie pesymistycznym: -0,09 LYG,

natomiast w horyzoncie dożywotnym:

- w wariancie oczekiwanym: 0,70 LYG (95%CI: 0,34–0,78);
- w wariancie optymistycznym: 1,24 LYG;
- w wariancie pesymistycznym: -0,12 LYG.

Należy zwrócić uwagę na wyniki analizy niepewności i konsekwencje modelowania wartości, dla których 95% przedziały ufności nachodzą na siebie – w wariancie pesymistycznym oceniany lek jest gorszy od komparatora.

Wyniki oszacowania AOTMiT są podobne do oszacowań CADTH (0,36 QALYG), choć należy zwrócić uwagę na to, że do oszacowań AOTMiT użyto optymistycznych założeń, z których najważniejszym jest założenie bardzo dobrej jakości życia w trakcie terapii. Wartość liczbowa zyskanych lat życia skorygowanych jakością (QALYG) jest zawsze niższa od liczby zyskanych lat życia (LYG), dlatego prawdopodobnie obliczenia Agencji przeszacowują korzyść zdrowotną wynikającą ze stosowania ocenianej technologii.

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER wyniósł: [redacted] w horyzoncie badania i [redacted] w horyzoncie dożywotnym, [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 badania i [redacted]. W horyzoncie dożywotnym współczynnik ten mieścił się w zakresie [redacted].

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

Przeprowadzane analizy farmakoekonomiczne przez inne agencje [redacted] wskazują na brak efektywności kosztowej.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne oraz analizy HTA

Produkt leczniczy Daurismo był oceniany w Kanadzie. Zgodnie z przeprowadzonymi analizami HTA, stosowanie GLAS + LDAC wiązało się z uzyskaniem ICER równego 177 065 CAD/QALY (515 260 PLN/QALY) [0,41 QALYG; inkr. koszt: 72 695 CAD (211 542 PLN)] w porównaniu z LDAC w monoterapii dla populacji głównej w analizie wnioskodawcy oraz ICER równego 229 622 CAD/QALY (668 200 PLN/QALY) [0,36 QALYG; inkr. koszt: 83 126 CAD (241 897 PLN)] w porównaniu z LDAC w monoterapii dla populacji głównej w analizie CADTH.

Przegląd rekomendacji refundacyjnych z innych krajów wskazuje, że w Kanadzie (CADTH) nie zaleca się refundacji produktu leczniczego Daurismo, NICE nie podjęło decyzji w sprawie refundacji, natomiast w Ontario, Niemczech i Niderlandach nadal trwa weryfikacja.

OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Niepewności wnioskowania

Do głównych ograniczeń badania BRIGHT AML 1003 (NCT01546038) należała niepewność związana z wyborem cytarabiny w małej dawce jako komparatora, nieliczna, zróżnicowana populacja, wczesna faza badania (II faza) oraz brak oceny jakości życia pacjentów. Ponadto dane pochodzące z badania nie opierają się na istotnych statystycznie dowodach (brak znamienności statystycznej różnic OS, median).

Opracowanie zbiorcze

W analizie ekonomicznej nie uwzględniono działań niepożądanych oraz możliwości przerywania leczenia przed śmiercią (prawdopodobnie czas leczenia będzie krótszy niż czas przeżycia). Nie uwzględniono również zmian jakości życia pacjentów w trakcie terapii oraz innych kosztów poza kosztami leków.

Dodatkowo, modelowanie ograniczono do okresu 20 miesięcy ze względu na małą populację osób pozostających w obserwacji po tym okresie. Oznacza to, że zastosowany model może niedoszacowywać efektu klinicznego.

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

7. Givlaari (giwosyran sodowy)

we wskazaniu: ostra porfiria wątrobowa u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat

CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

Produkt leczniczy Givlaari (giwosyran, GIV) jest wskazany do stosowania w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej (AHP, ang. *acute hepatic porphyria*) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat.

Zalecana dawka produktu leczniczego Givlaari wynosi 2,5 mg/kg mc. raz na miesiąc we wstrzyknięciu podskórnym.

Produkt leczniczy Givlaari posiada status leku sierocoego, nie jest stosowany w leczeniu przeciwnowotworowym (grupa ATC nie jest jeszcze przydzielona).

OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Rozróżnia się 4 podtypy AHP - ostrą przerywaną porfirię (AIP), dziedziczną koproporfirię, porfirię mieszaną oraz porfirię z niedoborem dehidrazy kwasu aminolewulinowego. Najczęściej występującym typem ostrej porfirii wątrobowej jest AIP, stanowiąca około 80% wszystkich przypadków.

Pacjenci z AHP mogą doświadczać obezwładniających napadów neurowisceralnych. Ostry atak jest zdarzeniem potencjalnie zagrażającym życiu, ze śmiertelnością sięgającą 5%. W przypadku pomyślnego zapobiegania ostrym napadom porfirii, oczekiwana długość przeżycia u pacjentów z porfirią nie odbiega od standardowej długości życia. Osoby z AHP są narażone na zwiększone ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego, przewlekłej choroby nerek i raka wątrobowokomórkowego.

Większość pacjentów z ciężkim AHP ma nawracające, często wymagające hospitalizacji ataki (≥ 4 na rok), trwające zwykle od 5 do 7 dni (do nawet kilku tygodni lub dłużej).

Średni czas do rozpoznania AHP wynosi 15 lat, do czego przyczynia się rzadkość schorzenia i występowanie niespecyficznych objawów (np. rozlany ból brzucha i nudności), którym nie zawsze towarzyszą nieprawidłowości w badaniu przedmiotowym lub rutynowych badaniach laboratoryjnych.

Dla Polski współczynnik chorobowości dla AIP i porfirii mieszanej (VP) wynosi odpowiednio 7,2 (95%CI: 3,6; 12,2) i 0,40 (95% CI: <0,1; 2,0) na milion mieszkańców.

Zgodnie z danymi orpha.net, w większości krajów europejskich chorobowość dla ostrych porfirii wątrobowych wynosi około 1 na 75 000 osób (co daje około 1,33 na 100 000 osób). 80% przypadków to kobiety, większość w wieku od 20 do 45 lat.

Szacuje się, że dla Europy współczynnik zapadalności wynosi 0,13 (95%CI: 0,11; 0,16) i 0,08 (95% CI: 0,06; 0,10) na milion osób, odpowiednio dla AIP i VP, natomiast dla Polski jest to odpowiednio: 0,16 (95% CI: 0,08; 0,27) i 0,01 (95% CI: <0,001; 0,05).

Wg danych dla Europy, wiek w momencie diagnozy podtypów AHP wynosi:

- AIP (mediana) - kobiety: 30 lat, mężczyźni: 41,5 lat, nawracająca AIP (mediana): kobiety: 36 lat, mężczyźni: 43,5 lat,
- VP (mediana) - kobiety: 40 lat, mężczyźni: 33,5 lat,
- HCP (mediana) - kobiety: 32,5 lat, mężczyźni: 38 lat.

W materiałach GBD brak dostępnych informacji nt. wskaźników niepełnosprawności oraz DALY dla ostrej porfirii wątrobowej.

Zidentyfikowano wytyczne *Porphyrias Consortium of the Rare Diseases Clinical Research Network 2017, British and Irish Porphyria Network* z 2013 roku – brak rekomendacji dla leczenia giwosyranem, wytyczne zostały opublikowane przed dopuszczeniem do obrotu leku Givlaari. Na stronie internetowej organizacji wskazuje się, że w przypadku pacjentów z nawracającymi napadami AIP, częściej niż 2 razy w roku i/lub z przewlekłymi objawami należy zaproponować udział w badaniu z zastosowaniem giwosyranu. Podkreśla się, że u pacjentów z AIP z częstymi napadami, giwosyran okazał się wysoce skuteczny w zmniejszaniu liczby i ciężkości ostrych napadów oraz redukcji potrzeby hospitalizacji i podania heminy.

Wytyczne rekomendują stosowanie heminy w leczeniu ostrych napadów porfirii. Dopuszcza się profilaktyczne stosowanie heminy, przy czym dane dotyczące skuteczności profilaktycznego przyjmowania heminy są ograniczone. Wskazanie rejestracyjne obejmuje wyłącznie leczenie ostrych napadów porfirii. Długookresowe

podawanie leku niesie ryzyko nadmiernego nagromadzenia żelaza w organizmie, a także zapaleń żył w przypadku infuzji w niedostatecznie dużym naczyniu. Przy wielokrotnym podaniu heminy istnieje wysokie ryzyko zakażeń w obrębie umieszczonych na stałe cewników żylnych. Celem leczenia givosyranem jest zapobieganie ostrym napadom porfirii poprzez zmniejszenie stężenia w osoczu toksycznych metabolitów – kwasu aminolewulinowego (ALA) i porfobilinogenu (PBG). Givosyran w mechanizmie interferencji RNA działa w hepatocytach na wcześniejszym etapie niż hemina, redukując tym samym ryzyko ataku porfirii. Analiza wytycznych postępowania w rozpatrywanym wskazaniu wskazuje na brak opcji terapeutycznych dla produktu leczniczego Givlaari.

Hemina dostępna jest w ramach leczenia zamkniętego.

WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Szacowana populacja pacjentów z ostrą porfirią wątrobową w Polsce to 400–500 osób, przy zawężeniu do pacjentów z nawracającą postacią choroby: **50–65** osób.

JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

Wnioskowanie nt. skuteczności i bezpieczeństwa givosyranu w AHP przeprowadzono na podstawie wyników wielośrodkowego, podwójnie zaślepionego (DB) badania z randomizacją 3 fazy, kontrolowanego placebo (PLB), o akronimie ENVISION, z kontynuacją prowadzoną metodą otwartej próby. Wybór placebo jako ramienia kontrolnego w badaniu wydaje się uzasadniony (hemina nie stanowi opcji terapeutycznej, stosowana jest w obu ramionach badania w przypadku wystąpienia ciężkiego ataku, również po nieskuteczności givosyranu). Spośród wszystkich pacjentów włączonych do badania, 94% stanowili pacjenci z AIP. W ramach analizy bezpieczeństwa wnioskowano w oparciu o analizę zbiorczą badania ENVISION oraz badań 001C (ALN-AS1-001, 1 fazy) i 002 (ALN-AS1-002, 2 fazy).

Do badania ENVISION włączano pacjentów z co najmniej 2 napadami porfirii wymagającymi hospitalizacji, pilnej wizyty lekarskiej lub leczenia heminą dożylną w domu w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym. Mediana częstości występowania ataków porfirii u pacjentów włączonych do badania na wizycie początkowej wynosiła 8/rok. Populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym jest szersza od rzeczywistej populacji badania. Wskazanie rejestracyjne obejmuje pacjentów od 12 r.ż., przy czym w badaniu rejestracyjnym finalnie nie uczestniczyli pacjenci poniżej 18. r.ż. (w opinii CHMP oczekiwany jest podobny efekt farmakodynamiczny między różnymi kategoriami masy ciała). Ponadto populacja ze wskazania rejestracyjnego nie została ograniczona ewentualnym obciążeniem w zakresie czynności wątroby, natomiast do badania rejestracyjnego nie kwalifikowano pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dobór punktów końcowych badania rejestracyjnego jest zgodny z celem leczenia. Nie oceniono wpływu na przeżycie całkowite pacjentów. Punkty końcowe obejmują natomiast:

- jakość życia – sumaryczna komponenta fizyczna (PCS) SF-12, najgorszy dobowy wynik w skali bólu (BPI-SF), nudności (NRS) oraz zmęczenia (BFI-SF),
- roczny wskaźnik napadów (AAR) – złożony punkt końcowy w postaci napadów porfirii wymagających hospitalizacji, pilnej wizyty u lekarza lub podania heminy dożylniej w domu u pacjentów z AIP (I-rzędowy p.k.) oraz z AHP (II-rzędowy p.k.) w ciągu 6-miesięcznego okresu DB; zgodnie z opinią CHMP złożony punkt końcowy ARR jest istotnym klinicznie punktem końcowym,
- roczna liczba dni stosowania heminy u pacjentów z AIP,
- redukcja poziomów ALA/PBG w moczu u pacjentów z AIP.

Źródła niepewności:

- pierwszorzędowy punkt końcowy stanowi złożony punkt końcowy – roczny wskaźnik napadów (AAR),
- okres obserwacji w badaniu rejestracyjnym jest krótki (6 mies. w okresie DB, 30 mies. w okresie OLE (badanie w toku)) – ocena długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa obarczona niepewnością,
- w badaniu nie uczestniczyli pacjenci <18 r.ż., wskazanie rejestracyjne obejmuje pacjentów od 12 r.ż., zgodnie z predefiniowanymi kryteriami włączenia do badania rejestracyjnego,
- niemal 94% pacjentów biorących udział w badaniu z typem AIP, jedynie u 5 pacjentów inny typ AHP – istnieje niepewność co do możliwości wnioskowania o efektywności givosyranu stosowanego u pacjentów z typem AHP innym niż AIP.

OCENA SIŁY INTERWENCJI

W badaniu odnotowano znamiennej statystycznie różnicę na korzyść giwosyranu w zakresie:

- jakości życia pacjentów, wyrażonej w sumarycznej komponentce fizycznej (PCS) SF-12 w 6. miesiącu (różnica w średniej LS: 3,9, 95% CI: 0,6; 7,3, $p=0,0216$); jak również w domenach: bólu (MD LS: 7,2, 95% CI: 3,2; 11,2), ról społecznych/zdrowia fizycznego (MD LS: 4,4, 95% CI: 1,3; 7,5) oraz funkcjonowania społecznego (MD LS: 5,1, 95% CI: 1,6; 8,7).
- rocznego wskaźnika napadów (AAR) u pacjentów AIP (RR=0,26; 95% CI: 0,16; 0,41; $p<0,001$; NNT=3) oraz u pacjentów z AHP (RR=0,27; 95% CI: 0,17; 0,43; $p<0,0001$).
- liczby dni stosowania heminy rocznie (współczynnik=0,23; 95% CI: 0,11; 0,45; $p<0,001$).

Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy w zakresie jakości życia w następujących domenach SF-12: ogólnego stanu zdrowia, funkcjonowania fizycznego, ról społecznych/zdrowia emocjonalnego, witalności i zdrowia psychicznego.

Dane z dłuższego okresu obserwacji (18-mies.) wskazują na utrzymującą się skuteczność giwosyranu – otwarta faza badania zwiększa niepewność wnioskowania.

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa wykazały wysoki odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej 1 AE zarówno w grupie GIV i PLB (odpowiednio 90% i 80%), przy niskim odsetku pacjentów z AEs związanych z leczeniem: 6,3% vs 2,2%. Co najmniej 1 SAE wystąpiło u 20,8% pacjentów w grupie GIV i 8,7% pacjentów w grupie PLB (brak istotnej statystycznie różnicy, RR=2,40; 95% CI: 0,81; 7,10; $p=0,1151$).

Dyskontynuacja leczenia w fazie zaślepienia badania została odnotowana u 1 pacjenta z ramienia badanego (z powodu AEs - podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych ($>8 \times \text{GGN}$)). Natomiast w przypadku analizy zbiorczej, dyskontynuacja leczenia (badanie ENVISION oraz badań 001C i 002, $n=111$) została odnotowana u 4 pacjentów w ramieniu badanym (3 z powodu wystąpienia SAEs).

W toku badania ENVISION nie odnotowano żadnego zgonu, natomiast w badaniu 001C (1 fazy, określające dawkę) wystąpił 1 przypadek śmiertelny (krwotoczne zapalenie trzustki) podczas leczenia giwosyraniem w miesięcznej dawce 5 mg/kg (obecność szlamu żółciowego w historii medycznej) – 2-krotnie wyższej niż zarejestrowana dawka GIV.

Ocena wiarygodności badania ENVISION według *The Cochrane Collaboration* wskazuje na niskie ryzyko błędu systematycznego (5 z 7 domen). Niepewność wnioskowania zwiększa natomiast okres obserwacji badania, nie pozwalający na ocenę efektów długoterminowych leczenia.

OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

Tabela 11. Koszty terapii rocznej GIV (+ hemina) i Heminą w wariacie oczekiwany i alternatywnym

Typ terapii	jednorazowa/cykl	ciągła		
		x		
	wariant oczekiwany		wariant alternatywny	
	GIV (+ hemina)	Hemina	GIV (+ hemina)	Hemina
Koszt terapii GIV [rok]	██████ zł		██████ zł	
Koszt terapii heminą [dzień]	3 103 zł	3 103 zł	2 962 zł	2 962 zł
Liczba dni napadów rocznie	20	78	7	30
Koszt terapii heminą [rok]	62 068 zł	242 064 zł	20 731 zł	88 845 zł
Koszt terapii rocznie	██████ zł	242 064 zł	██████ zł	88 845 zł
	próg	155 514 zł		

Źródło: opracowanie własne.

Na podstawie analizy danych z badania rejestracyjnego ENVISION, przyjęto model uwzględniający wpływ ilości napadów wymagających podania heminy na jakość życia.

Oszacowań dokonano dla horyzontu dożywnotnego.

Tabela 12. Dane wejściowe do modelu z badania rejestracyjnego

Dane wejściowe do modelu		GIV (+ hemina)	Hemina
Mediana wieku wystąpienia choroby [lata]	Kobiet	36	36
	Mężczyzn	43,5	43,5
średni wiek (M i K)		40	40
Odsetek:	Kobiet	85%	85%
	Mężczyzn	15%	15%
Średnia waga pacjenta [kg]	wariant oczekiwany	70	70
	wariant alternatywny	66,8	66,8

Źródło: opracowanie własne.

Tabela 13. Dane wejściowe - jakość życia

Jakość życia	Disability weight	
<i>Terminal phase of liver cancer due to other causes</i>	0,54	
<i>Controlled phase of other leukemia</i>	0,049	
	GIV (+ hemina)	Hemina
QoL w napadzie	0,46	0,46
QoL bez napadu	0,951	0,951

Źródło: opracowanie własne.

Niezaspokojoną potrzebę zdrowotną oszacowano jako utracone lata życia spowodowane chorobą, które wyniosły 3,00 lata dla GIV i 6,08 dla Heminy.

Różnica zyskanych lat życia skorygowanych o jakość życia (QALYG) w horyzoncie rocznym wyniosły 0,08 dla wariantu oczekiwanego i 0,03 dla wariantu alternatywnego.

Różnica zyskanych lat życia skorygowanych o jakość życia (QALYG) w horyzoncie dożywotnim wyniosły 3,08 dla wariantu oczekiwanego i 1,22 dla wariantu alternatywnego.

Koszty rocznej terapii w wariantcie oczekiwanym dla GIV (+ hemina) wyniosły ██████████ zł, dla samej Heminy 242 064 zł. W wariantcie alternatywnym koszty rocznej terapii dla GIV (+ hemina) wyniosły ██████████ zł, dla samej Heminy 88 845 zł.

Różnice w koszcie terapii rocznej dla wariantu oczekiwanego w horyzoncie rocznym wyniosły ██████████ zł, natomiast w horyzoncie dożywotnim ██████████ zł.

Dla wariantu alternatywnego różnice kosztów w horyzoncie rocznym wyniosły ██████████ zł, natomiast w horyzoncie dożywotnim ██████████ zł (Tabela 14).

Oszacowany ICUR w horyzoncie rocznym wyniósł ██████████ zł/QALYG, zaś w horyzoncie dożywotnim ██████████ zł/QALYG (Tabela 15).

Tabela 14. Koszt terapii i różnice kosztów terapii GIV i Hemina

Horyzont roczny				Horyzont dożywotni			
koszt terapii	GIV	Hemina	różnica kosztów	koszt terapii	GIV	Hemina	różnica kosztów
oczekiwany	██████████	242 064	██████████	oczekiwany	██████████	8 097 052	██████████

Horyzont roczny				Horyzont dożywotni			
koszt terapii	GIV	Hemina	różnica kosztów	koszt terapii	GIV	Hemina	różnica kosztów
alternatywny		88 845		alternatywny		3 198 055	

Źródło: opracowanie własne.

Tabela 15. Wyniki ICER i korzyść zdrowotna terapii GIV i Hemina

Współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu (oczekiwany/średni QALYG)			Współczynnik efektywności kosztów dla stałego kosztu (oczekiwany koszt)				
Horyzont roczny	ICUR	ICUR/próg	Horyzont roczny	ICUR	ICUR/próg	korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku - efektywne kosztowo
oczekiwany koszt			oczekiwany QALYG				
alternatywny koszt							
Horyzont dożywotni	ICUR	ICUR/próg	Horyzont dożywotni	ICUR	ICUR/próg	korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku - efektywne kosztowo
oczekiwany koszt			oczekiwany QALYG				
alternatywny koszt							

Źródło: opracowanie własne.

Analiza ekonomiczna HAS 2020 zakładała: 20-letni horyzont czasowy, modelowanie w oparciu o model Markowa zakładający 4 stany zdrowia: stan śmierci oraz 3 stany oparte na nasileniu choroby (bezobjawowa, objawowa, nawracająca). Wyniki analiz (przy zaznaczeniu dużej niepewności): QALY: 4,13, LYG: 0,32, ICER: 870 537 EUR/QALY w 20-letnim horyzoncie czasowym.

Francuska agencja HAS wydała: pozytywną rekomendację dla subpopulacji pacjentów ≥ 18 lat z AHP i czynną chorobą (co najmniej 2 napady porfirii wymagające hospitalizacji, pilnej wizyty lekarskiej lub leczenia hemina dożylną w domu w ciągu ostatnich 6 miesięcy) oraz negatywną rekomendację dla pacjentów w pozostałych sytuacjach klinicznych objętych wskazaniem rejestracyjnym, a także u pacjentów w wieku od 12 do 18 lat, ze względu na brak danych.

G-BA / IQVIG wydało pozytywną rekomendację dla całej populacji objętej wskazaniem rejestracyjnym.

Agencje NICE oraz *Zorginstituut Nederland* są w trakcie przygotowywania oceny (na dzień: 15.01.2021).

NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowi złożony punkt końcowy - roczny wskaźnik napadów (AAR) w postaci napadów porfirii wymagających hospitalizacji, pilnej wizyty u lekarza lub podania heminy dożylną w domu u pacjentów z AIP.

Okres obserwacji w badaniu rejestracyjnym (6 mies. w okresie DB, 30 mies. w okresie OLE (badanie w toku)) - ocena długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa obarczona niepewnością.

W badaniu nie uczestniczyli pacjenci < 18 r.ż., wskazanie rejestracyjne obejmuje pacjentów od 12 r.ż. (zgodnie z predefiniowanymi kryteriami włączenia do badania rejestracyjnego) – w opinii CHMP oczekiwany efekt farmakodynamiczny jest podobny między różnymi kategoriami masy ciała.

Niemal 94% pacjentów biorących udział w badaniu z typem AIP, jedynie u 5 pacjentów inny typ AHP. Istnieje niepewność co do możliwości wnioskowania o efektywności givosyranu stosowanego u pacjentów z typem AHP innym niż AIP. Niemniej jednak CHMP uznał ekstrapolację na wszystkie podtypy AHP na podstawie wspólnej patofizjologii oraz danych farmakokinetycznych/farmakodynamicznych i bezpieczeństwa givosyranu.

Opracowanie zbiorcze

Założono, że jakość życia w napadzie jest analogiczna jak w terminalnym stadium nowotworu, w okresie bez napadu – analogiczna jak w białaczce w remisji.

Nie uwzględniano kosztów dodatkowych, takich jak np. koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji.

8. Hepcludex (bulewirtyd)

we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu D (HDV)

CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

Hepcludex (substancja czynna: bulewirtyd) jest wskazany do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu D (HDV) u dorosłych pacjentów z pozytywnym wynikiem badania na obecność RNA HDV w osoczu (lub surowicy) i wyrównaną chorobą wątroby.

Hepcludex należy do grupy: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnoustrojowego, inne leki przeciwwirusowe (kod ATC: J05AX28).

Wirusowe zapalenie wątroby typu D wywołane zakażeniem wirusem HDV jest zaliczane do chorób rzadkich i Hepcludex został uznany za „lek sierocy” w dniu 19 czerwca 2015 r.⁸

Zalecana dawka Hepcludexu to 2 mg raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym w monoterapii lub w skojarzeniu z analogiem nukleozydu/nukleotydu stosowanym w leczeniu zakażenia podstawowego wirusem HBV. Nie jest znany optymalny czas trwania leczenia. Terapię należy kontynuować dopóki przynosi korzyści kliniczne. Przerwanie leczenia należy rozważyć w przypadku uzyskania długotrwałej (6-miesięcznej) serokonwersji HBsAg lub utraty odpowiedzi wirusologicznej i biochemicznej.⁹

OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B z wirusem delta (kod ICD-10: B18.0) występuje tylko u osób zakażonych wirusem HBV. Wirus HDV do replikacji potrzebuje współistnienia zakażenia HBV. Przewlekłe WZW jest chorobą wątroby charakteryzującą się zmianami martwiczo-zapalnymi. Przewlekłe zakażenie HBV/HDV wiąże się ze zwiększonym ryzykiem marskości wątroby, dekompensacji czynności wątroby i raka wątrobowokomórkowego.^{10,11,12,13}

Szacuje się, że na całym świecie około 5% nosicieli przewlekłego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) jest jednocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu delta (HDV).¹⁴

Ze względu na brak danych dla przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu D, przedstawiono dane dla przewlekłego WZW B. Zgodnie z raportem dot. globalnego obciążenia chorobami (ang. Global Burden of Disease, GBD) w 2019 r. wagi niesprawności dla przewlekłego WZW B i różnych typów przewlekłych chorób wątroby związanych z WZW B wynoszą od 0,0 dla przewlekłego WZW typu B bez marskości do 0,3 dla niewyrównanej, przebiegającej z ciężką niedokrwistością marskości wywołanej WZW typu B.

Współczynnik YLLs na 100 tys. wynosi 123,37 i 140,43 odpowiednio dla marskości wątroby i innych przewlekłych chorób wątroby spowodowanych WZW typu B oraz dla całkowitego obciążenia związanego z WZW typu B.

Choroba wątroby związana z HDV ma bardziej postępujący przebieg niż przewlekłe zapalenie wątroby typu B. Przewlekłe współzakażenie wiąże się z szybszym postępowaniem w zwłóknienie i marskość wątroby, wcześniejszym początkiem powikłań wątrobowych, większym prawdopodobieństwem wystąpienia raka wątrobowokomórkowego (HCC) i przeszczepienia wątroby. Przewlekła infekcja HDV jest powodem marskości i raka z rocznymi wskaźnikami odpowiednio 4% i 2,7%.¹⁵

Celem leczenia przeciwwirusowego w przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby typu D jest eliminacja wirusów HDV i HBV oraz zapobieganie następstwom choroby, które mogą wymagać przeszczepienia wątroby lub prowadzą do śmierci. WHO wskazuje, że leczenie przewlekłego WZW typu D jest obecnie niezadowolające.¹⁶

Zgodnie z informacjami z EPAR, w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu D stosuje się PEG-IFN α , jednakże interferon ma ograniczoną skuteczność, do terapii kwalifikuje się ok. połowa pacjentów (m.in. z powodu

⁸ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hepcludex> [data dostępu: 21.12.2020]

⁹ ChPL Hepcludex https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hepcludex-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 21.12.2020]

¹⁰ Juszczyk J, Przewlekłe wirusowe zapalenia wątroby typu B i C, Nowa Medycyna 10/1999, <http://www.czytelniamedyczna.pl/1418.przewlekle-wirusowe-zapalenia-wtroby-typu-b-i-c.html> [data dostępu: 20.01.2021]

¹¹ <https://www.mp.pl/pacjent/gastrologia/choroby/watroba/50953.przewlekle-wirusowe-zapalenie-watroby>

¹² Klamann J, Smiatacz T, Diagnostyka wirusowych zapaleń wątroby w praktyce lekarza pierwszego kontaktu, Forum Medycyny Rodzinnej 2016, tom 10, nr 2, 66–72, https://journals.viamedica.pl/forum_medycyny_rodzinnej/article/view/47679/37346 [data dostępu: 18.01.2021]

¹³ Alves C et al., Hepatitis Delta Virus: A Peculiar Virus, Advances in Virology, Volume 2013, Article ID 560105, 11 pages

¹⁴ Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, Giorgi E, Kyomuhangi I, de Martel C, Hutin Y, Geretti AM (2020). The global prevalence of hepatitis D virus infection: systematic review and meta-analysis. J Hepatol. Published online 23 April 2020

¹⁵ EMA, Assessment report, Hepcludex, 28 May 2020

¹⁶ Farci P, Niro GA. Current and future management of chronic hepatitis D. Gastroenterol Hepatol 2018;14(6):342–51.

przeciwwskazań, nietolerancji), a zdarzenia niepożądane występują często. W przypadkach replikacji DNA HBV, należy rozważyć terapię analogami nukleozydów/-tydów, ale te nie wpływają na replikację HDV ani nie hamują produkcji HBsAg. EPAR wskazuje, że przewlekłe WZW typu D jest niezaspokojoną potrzebą zdrowotną.¹⁷

Aktualne wytyczne wskazują, że dla osób z podwyższonym poziomem HDV-RNA i podwyższoną aktywnością ALT zalecaną terapią jest pegylowany interferon alfa (PegIFN α). Zgodnie z EASL powinien być stosowany przez co najmniej 48 tygodni, niezależnie od odpowiedzi na leczenie, a AASLD wskazują na terapię trwającą 12 miesięcy. Ogólny wskaźnik trwałej odpowiedzi wirusologicznej jest niski (ok. 25-40%), jednak stosowanie pegylowanego interferonu alfa wiąże się z mniejszym prawdopodobieństwem progresji choroby. U pacjentów współzakażonych HDV-HBV z trwającą replikacją DNA HBV, należy rozważyć terapię analogami nukleotydu/nukleozydu (NA) [entekawiru, dizoproksyl tenofowiru (TDF) lub alafenamid tenofowiru (TAF)]. (EASL 2017, AASLD 2018, CASL/AMMI 2018)^{18,19,20}

Ze względu na fakt, że wytyczne pochodzą z 2017 i 2018 r. (nie odnaleziono bardziej aktualnych), nie zawierają informacji na temat bulewirydu jako potencjalnej opcji terapeutycznej dla przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu D, ponieważ substancja została zarejestrowana przez EMA w lipcu 2020 r.

Jako komparator uwzględniony może zostać pegylowany interferon alfa ze względu na silniejszą siłę dowodów naukowych (został on wykorzystany jako komparator w badaniu rejestracyjnym MYR203). W przypadku pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia PEG-IFN- α opcją terapeutyczną jest tenofowir (w badaniu rejestracyjnym MYR202 włączano pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyło się poprzednie leczenie interferonem bądź u których takie leczenie było przeciwwskazane (w tym nietolerancja interferonu w wywiadzie) a ramię kontrolne stanowiła terapia tenofowirem.

Produkt leczniczy Hepcludex, ani wskazanie przewlekłe zapalenie wątroby typu D, nie były dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

Aktualnie w Polsce nie są refundowane technologie we wskazaniu przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu D. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. finansowane są leki stosowane w przewlekłym zapaleniu wątroby typu B w ramach programu lekowego B.1 Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1): tenofowir, peginterferon alfa, lamiwudyna, entekawir, adefowir.

WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Szacowana populacja wynosi: 17 500 osób.

Średni czas trwania terapii nie jest znany, ale ze względu na przewlekły charakter jednostki chorobowej można przyjąć, że leczenie może być wieloletnie, co może wpływać na kumulację pacjentów w kolejnych latach.

Szacowana wielkość populacji w wariacie minimalnym wynosi 400 osób leczonych rocznie. W wariacie maksymalnym w pierwszym roku oszacowano 1 750 osób, w drugim: 5 250 osób, w okresie stabilnym: 8 750 osób.

JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

Zidentyfikowano dwa główne badania rejestracyjne: MYR202 i MYR203. Oba były badaniami II fazy, randomizowanymi, otwartymi (open-label), wielośrodkowymi, z grupą kontrolną. Przyjęte punkty końcowe były punktami zastępczymi. Nie oceniano punktów odnoszących się do śmiertelności, jakości życia i wyleczenia. Badanie MYR202 trwało 48 tyg. przy czym bulewiryd (MXB) był przyjmowany przez pierwsze 24 tyg., a komparator – tenofowir – przyjmowano przez cały okres trwania badania. W badaniu MYR203 za komparator przyjęto peginterferon alfa. Długość terapii wynosiła 48 tyg. i po jej zakończeniu pacjenci byli obserwowani przez kolejne 24 tyg.

MYR202: Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności - brak punktów końcowych odnoszących się do śmiertelności;
- Jakości życia - brak punktów końcowych odnoszących się do jakości życia;
- Wyleczenia - brak punktów końcowych odnoszących się do wyleczenia;
- Surogatowych punktów końcowych (wybrane):

¹⁷ EMA, Assessment report, Hepcludex, 28 May 2020

¹⁸ <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d> [data dostępu: 21.12.2020]

¹⁹ EMA, Assessment report, Hepcludex, 28 May 2020

²⁰ Deterding K, Wedemeyer H, Beyond Pegylated Interferon-Alpha: New Treatments for Hepatitis Delta. AIDS Rev. 2019;21(3):126-134. Abstract. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31532397/>

- Negatywizacja (ang. negativation) HDV RNA lub zmniejszenie HDV RNA o $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml od wartości początkowej do 24 tygodnia,
- Łączna odpowiedź na leczenie, zdefiniowana jako odpowiedź HDV RNA (znielowanie HDV RNA lub zmniejszenie o $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml) i prawidłowa aktywność ALT w 24. i 48. tygodniu leczenia (analiza w 48. tygodniu dodana do SAP),
- Zmiany wartości ALT w 24. i 48. tygodniu w porównaniu do wartości wyjściowych.

MYR203: Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności - brak punktów końcowych odnoszących się do śmiertelności;
- Jakości życia - brak punktów końcowych odnoszących się do jakości życia;
- Wyleczenia - brak punktów końcowych odnoszących się do wyleczenia;
- Surogatowych punktów końcowych (wybrane):
 - Wystąpienie ujemnego wyniku reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) HDV RNA (negatywizacja HDV RNA) w 72. tygodniu (koniec okresu obserwacji);
 - Ujemny wynik PCR HDV RNA (negatywizacja HDV RNA) w 24. i 48. Tygodniu.
 - Normalizacja ALT w 24., 48. i 72. tygodniu.
 - Łączna odpowiedź na leczenie (negatywny wynik PCR HDV RNA i normalizacja ALT) w tygodniach 24, 48 i 72.

W badaniu MYR202 istotność statystyczną wykazano w zakresie następujących punktów końcowych:

- proporcja pacjentów z niewykrywalnym RNA HDV lub zmniejszeniem o $\geq 2 \log_{10}$ w tygodniu 24. W porównaniu z punktem początkowym,

W badaniu MYR203 wyniki istotne statycznie uzyskano dla:

- grup terapii skojarzonej MXB 2 mg lub MXB 5 mg z PEG-IFN w zakresie ujemnego wyniku reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) HDV RNA (negatywizacja HDV RNA) w 24. i 48. tygodniu,
- grupy terapii skojarzonej MXB 2 mg z PEG-IFN w zakresie ujemnego wyniku reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) HDV RNA (negatywizacja HDV RNA) w 72. tygodniu obserwacji,
- grupy z monoterapią MXB 2 mg w zakresie normalizacji ALT w 24. tygodniu obserwacji,
- grupy terapii skojarzonej MXB 2 mg + PEG-IFN w zakresie łącznej odpowiedzi na leczenie (tj. negatywny wynik PCR HDV RNA i normalizacja ALT) 72. tygodniu obserwacji.

Zbyt mała próba badanych do oceny bezpieczeństwa, zwłaszcza do określenia rzadkich zdarzeń niepożądanych. Zbyt krótki czas obserwacji aby móc określić zdarzenia niepożądane występujące w długim okresie czasowym.

OCENA SIŁY INTERWENCJI

W badaniu MYR202, po 24 tyg. terapii u 53,6% pacjentów z grupy A (MXB 2 mg + TDF) uzyskano odpowiedź w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego (tj. pacjenci z niewykrywalnym RNA HDV lub zmniejszenie o $\geq 2 \log_{10}$ w tygodniu 24. w porównaniu z punktem początkowym) względem grupy kontrolnej (monoterapia TDF). Wykazano istotność statystyczną dla różnicy w proporcjach pacjentów z odpowiedzią ($p < 0,001$). W 48 tyg. obserwacji, czyli 24 tyg. po zakończeniu przyjmowania bulewirydu, poziom HDV RNA wzrósł do wartości zbliżonych sprzed rozpoczęcia badania.

W badaniu MYR203, ujemny wynik PCR na obecność HDV RNA uzyskano u 60% pacjentów leczonych MXB 2 mg + PEG-IFN w 24 tyg. terapii ($p < 0,05$). W tej samej grupie, po 48 tyg. terapii, ujemny wynik otrzymano u 80% ($p < 0,05$), a po 72 tyg. (czyli 24 tyg. po zakończeniu przyjmowania terapii) – u 53,3% pacjentów ($p < 0,05$). W przypadku pozostałych wyników, nie uzyskano istotności statystycznej.

Badania rejestracyjne nie dostarczają dowodów na poprawę przeżycia, jakości życia, czy innych klinicznie istotnych punktów końcowych. Badania wykazały, że bulewiryd nie wywołuje trwałej odpowiedzi wirusologicznej po zakończonym leczeniu, w związku z czym terapia powinna mieć charakter ciągła. Nie jest znany optymalny czas trwania leczenia i należy je kontynuować dopóki przynosi korzyści kliniczne. Aby zapobiec powikłaniom stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia (marskość wątroby, HCC) wymagana byłaby nieprzerwana, wieloletnia terapia. W tym czasie musiałaby się stale utrzymywać skuteczność leczenia, nie mogłyby pojawiać się

istotne objawy niepożądane i pacjent musiałby akceptować niedogodności związane z terapią. Korzyści kliniczne dokumentowane w badaniach nie dotyczą istotnych punktów końcowych.

W obu badaniach, łącznie pięciu pacjentów doświadczyło 9 ciężkich AE. W badaniu MYR202 3 pacjentów przerwało leczenie: 1 pacjent otrzymujący dawkę 5 mg przerwał leczenie po 16 tygodniach leczenia; 1 pacjent otrzymujący dawkę 5 mg przerwał leczenie po 20 tygodniach leczenia; 1 pacjent otrzymujący dawkę 10 mg przerwał leczenie po 20 tygodniach leczenia. W badaniu MYR203 1 pacjent otrzymujący dawkę 2 mg przerwał leczenie po 24 tygodniach. W żadnym z prowadzonych ani trwających badań nie odnotowano zgonów.²¹

OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

Roczny koszt monoterapii lekiem Hepcludex oszacowano na [redacted] co [redacted]. Koszty rocznej terapii lekiem Hepcludex w skojarzeniu z tenofowirem (AN) wahają się od [redacted] do [redacted].

Różnica pomiędzy kosztami rocznej terapii komparatorami, a kosztami rocznej terapii lekiem w monoterapii lub skojarzeniu przedstawiono w Tabeli 16. Wszystkie przyjęte warianty [redacted] (od [redacted] do [redacted]), wskazując, że oceniana interwencja [redacted].

Tabela 16. Różnica pomiędzy kosztami rocznej terapii Hepcludexem w monoterapii lub w skojarzeniu, a kosztami rocznej terapii komparatorów [PLN] w różnych wariantach

Interwencja		Koszt roczny
Monoterapia vs Komparator I - wariant przy kosztach minimalnych komparatora:		
[1] Tenofowir (wariant kosztów minimalnych)	koszt tenofowiru – wariant kosztów minimalnych	[redacted]
[2] Monoterapia Hepcludexem	koszt Hepcludexu	[redacted]
Różnica kosztów [1]-[2]		[redacted]
Monoterapia vs Komparator I - wariant przy kosztach maksymalnych komparatora:		
[3] Tenofowir (wariant kosztów maksymalnych)	koszt tenofowiru – wariant kosztów maksymalnych	[redacted]
[2] Monoterapia Hepcludexem	koszt Hepcludexu	[redacted]
Różnica kosztów [3]-[2]		[redacted]
Monoterapia vs Komparator II:		
[4] Peginterferon alfa	koszt peginterferonu alfa	[redacted]
[2] Monoterapia Hepcludexem	koszt Hepcludexu	[redacted]
Różnica kosztów [4]-[2]		[redacted]
Terapia skojarzona vs Komparator I - wariant przy kosztach minimalnych komparatora:		
[1] Tenofowir (wariant kosztów minimalnych)	koszt tenofowiru – wariant kosztów minimalnych	[redacted]
[5] Terapia skojarzona Hepcludex + tenofowir (wariant kosztów minimalnych)	koszt Hepcludexu	[redacted]
	koszt tenofowiru – wariant kosztów minimalnych	[redacted]
	suma kosztów	[redacted]
Różnica kosztów [1]-[5]		[redacted]
Terapia skojarzona vs Komparator I - wariant przy kosztach maksymalnych komparatora:		

²¹ EMA, Assessment report, Hepcludex, 28 May 2020

²² Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018 opublikowane w dniu 30 października 2020 r. w Monitorze Polskim (M.P. z 2020 r., poz. 1009), zgodnie z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018 w Polsce określona została na kwotę 51 838 zł, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł), do czasu ogłoszenia kolejnego obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego w przedmiotowym zakresie.

Interwencja		Koszt roczny
[3] Tenofovir (wariant kosztów maksymalnych)	koszt tenofoviru – wariant kosztów maksymalnych	
[6] Terapia skojarzona Hepcludex + tenofovir (wariant kosztów maksymalnych)	koszt Hepcludexu	
	koszt tenofoviru – wariant kosztów maksymalnych	
	suma kosztów	
Różnica kosztów [3]-[6]		
Terapia skojarzona vs Komparator II - wariant przy kosztach minimalnych terapii skojarzonej:		
[4] Peginterferon alfa	koszt peginterferonu alfa	
[5] Terapia skojarzona Hepcludex + tenofovir (wariant kosztów minimalnych)	koszt Hepcludexu	
	koszt tenofoviru – wariant kosztów minimalnych	
	suma kosztów	
Różnica kosztów [4]-[5]		
Terapia skojarzona vs Komparator II - wariant przy kosztach maksymalnych terapii skojarzonej:		
[4] Peginterferon alfa	koszt peginterferonu alfa	
[6] Terapia skojarzona Hepcludex + tenofovir (wariant kosztów maksymalnych)	koszt Hepcludexu	
	koszt tenofoviru – wariant kosztów maksymalnych	
	suma kosztów	
Różnica kosztów [4]-[6]		

Zródło: opracowanie własne na podstawie:

[Redacted text]

Kurs walut na dzień 19.01.2021 r.: 1 EUR = 4,5342 PLN

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badań rejestracyjnych, odstąpiono od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. Biorąc pod uwagę: brak dowodów na trwałe utrzymywanie się efektu zdrowotnego, a co z tym jest związane – konieczność przewlekłego stosowania kuracji, występowanie działań niepożądanych,

[Redacted text]

Przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych, w wyniku którego nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla Hepcludexu.

Rekomendacje refundacyjne:

- We Francji rekomenduje się refundację w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu D (HDV) u dorosłych pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby z dodatnim wynikiem testu na obecność HDV RNA w osoczu (lub surowicy), w połączeniu z podstawowym leczeniem przeciw HBV oraz w przypadku niepowodzenia, nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania pegylowanego interferonu alfa. W innych sytuacjach, w szczególności w monoterapii bulewirtydem, nie zaleca się refundacji.
- W Niemczech trwa proces weryfikacji.

OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

- Punkty końcowe nie odnosiły się bezpośrednio do przeżycia. Nie wykazano poprawy jakości życia.
- Czas badania stosunkowo krótki.

Opracowanie zbiorcze

- Niepewność w zakresie oszacowania wielkość populacji.

9. Idefirix (imlifidaza)

we wskazaniu: leczenie desensytyzacyjne (odczulanie) u wysoko immunizowanych dorosłych biorców przeszczepu nerki

CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

Produkt leczniczy Idefirix (imlifidaza) jest stosowany jako immunosupresant (grupa ATC: L04AA41). Lek został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Posiada status leku sierocego.

Zalecana dawka wynosi 0,25 mg/kg mc. w pojedynczej dawce dożylniej podanej najlepiej w ciągu 24 godzin przed przeszczepieniem. U większości pacjentów do konwersji wyniku próby krzyżowej wystarcza pojedyncza dawka, ale w razie konieczności drugą dawkę można podać w ciągu 24 godzin od podania pierwszej.

Idefirix jest stosowany w leczeniu desensytyzacyjnym (odczulaniu) u wysoko immunizowanych dorosłych biorców przeszczepu nerki z dodatnią próbą krzyżową z dostępnym zmarłym dawcą. Stosowanie produktu leczniczego Idefirix powinno być ograniczone do pacjentów, u których jest niskie prawdopodobieństwo przeszczepienia w ramach obowiązującego systemu doboru biorców nerki — z uwzględnieniem programów ustalania priorytetów dla pacjentów wysoko immunizowanych.

W międzynarodowej klasyfikacji rozpoznań ICD-10 przewlekła choroba nerek jest klasyfikowana pod kodem: N18.

OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Zgodnie z danymi GBD wagi niesprawności dla przewlekłej choroby nerek zostały oszacowane w zależności od stadium choroby i wynoszą od 0 dla „przewlekłej choroby nerek w stadium 1-2 z powodu innych przyczyn, z zachowanym GFR” i „przewlekłej choroby nerek w stadium 3 z powodu innych przyczyn, bez niedokrwistości” do 0,571 dla „szyłkowej choroby nerek poddawanej dializie z powodu innych i nieokreślonych przyczyn, bez niedokrwistości”. Chorzy umierają głównie z powodu powikłań sercowo-naczyniowych i zakażeń. Spośród chorych leczonych przewlekłe dializami rocznie umiera 10-15%.

Według raportu Poltransplant średni czas oczekiwania na przeszczepienie nerki od rozpoczęcia dializ do przeszczepienia u pacjentów wysoko immunizowanych wyniósł 1499 dni. Średni czas oczekiwania na przeszczepienie nerki od zakwalifikowania do przeszczepienia u pacjentów wysokoimmunizowanych wyniósł 762 dni.

W Polsce w 2019 r., wg GBD, z powodu przewlekłej choroby nerek utracono 182,92 YLL / 100 tys. kobiet oraz 229,59 YLL / 100 tys. mężczyzn. Nie odnaleziono informacji na temat obciążenia chorobą dla ocenianego wskazania.

Według EMA praktyka kliniczna w postępowaniu z wysoce immunizowanymi pacjentami różni się w poszczególnych krajach, ale istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna niezależnie od dostępnych metod. W praktyce klinicznej, gdy oferowana jest nerka od zmarłego dawcy, przeprowadza się testy krzyżowe wszystkich pacjentów z listy oczekujących. Większość bardzo wrażliwych pacjentów, których w wielu krajach traktuje się priorytetowo, ma pozytywny wynik testu krzyżowego i dlatego nie są u nich wykonywane przeszczepienia. Dostępne narządy są oferowane mniej uczulonym pacjentom z ujemnym wynikiem testu krzyżowego lub pacjentom niewrażliwym. Pacjenci silnie uczuleni mają więc wydłużony czas oczekiwania na przeszczepienie w porównaniu z pacjentami bez uczulenia lub o niskim stopniu uczulenia. Pacjenci wysoko immunizowani są poddawani dializie w oczekiwaniu na możliwość przeszczepienia narządu, co, jak wykazano, ma negatywny wpływ na jakość życia i przeżycie. Aby rozszerzyć pulę dawców dla wysoce wrażliwych pacjentów, pacjenci ci są poddawani oddzielnym akceptowalnym programom niedopasowania. Programy wymiany nerek są niewystarczające dla najbardziej wrażliwych pacjentów.

W odnalezionych wytycznych klinicznych nie odniesiono się ocenianej technologii medycznej - imlifidazy. Należy zaznaczyć, iż odnalezione wytyczne zostały opublikowane przed datą rejestracji przez EMA produktu leczniczego Idefirix. W wytycznych nie wskazano również zalecanego programu desensytyzacji, jednak wśród środków mający zastosowanie w odczulaniu wymienia się rytuksymab i bortezomib.

Wskazane w wytycznych klinicznych opcje terapeutyczne nie są finansowane w ramach Obwieszczenia MZ. Raport Poltransplant 2020 wskazuje na zastosowanie w Polsce immunoglobuliny, rytuksymab oraz zabiegów plazmaferezy.

Oceniane wskazanie nie było poddane wcześniejszej ocenie w AOTMiT.

WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Biorąc pod uwagę liczbę pacjentów oczekujących na przeszczepienie nerki w Polsce, na ostatni dzień grudnia 2020 r. (1007 pacjentów) oraz odsetek pacjentów oczekujących na przeszczepienie sklasyfikowanych jako wysoce immunizowani pochodzący z EPAR Idefirix (15%), można szacować, iż w Polsce ok. 151 pacjentów charakteryzuje się wysoką immunizacją.

Nie odnaleziono informacji na temat szczegółowego odsetka pacjentów wysoko immunizowanych dorosłych biorców przeszczepu nerki z dodatnią próbą krzyżową z dostępnym zmarłym dawcą oraz u których jest niskie prawdopodobieństwo przeszczepienia w ramach obowiązującego systemu doboru biorców nerki – z uwzględnieniem programów ustalania priorytetów dla pacjentów wysoko immunizowanych.

JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

W 3 otwartych, 6-miesięcznych jednoramiennych badaniach klinicznych fazy I/II (Badanie 03, Badanie 04, Badanie 06) oceniano schemat dawkowania, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania imlifidazy jako leczenia stosowanego przed przeszczepieniem w celu zmniejszenia stężenia IgG swoistej dla dawcy i umożliwienia zakwalifikowania wysoko immunizowanych kandydatów do przeszczepienia nerki.

W badaniach oceniano punkty końcowe związane przeszczepieniem nerki (związane z odczulaniem), związane z powodzeniem przeszczepienia, czynnością nerek oraz bezpieczeństwem stosowania. Nie badano wpływu ocenianej technologii na przeżycie ani na jakość życia pacjentów.

Główne badanie rejestracyjne (Badanie 06) otrzymało 6/8 punktów w skali NICE służącej do oceny badań jednoramiennych. Odjęto punkty za brak stwierdzenia, iż rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny oraz z powodu braku analizy wyników w podgrupach.

OCENA SIŁY INTERWENCJI

Wpływ na przeżycie: nie badano wpływu na przeżycie (nie uwzględniono oceny przeżycia jako punktu końcowego w badaniach rejestracyjnych). Podano, iż wszyscy pacjenci żyli po upływie 6 miesięcy od rozpoczęcia badania.

Jakość życia: nie oceniano.

Pozostałe punkty końcowe: Przeszczepienie wykonano u 46 pacjentów w wieku od 20 do 73 lat, u każdego rozpoznano schyłkową niewydolność nerek (ang. end-stage renal disease, ESRD) i prowadzono dializoterapię; w grupie pacjentów znalazło się 21 (46%) kobiet i 25 (54%) mężczyzn. Wszyscy pacjenci byli immunizowani, z czego 41 (89%) — wysoko immunizowani (cPRA \geq 80%), a 33 (72%) z nich miało cPRA \geq 95%. Wynik próby krzyżowej przed leczeniem imlifidazą był dodatni u wszystkich pacjentów i ulegał konwersji do wyniku ujemnego w ciągu 24 godzin. W modelowaniu PKPD wykazano, że po 2 godzinach od podania imlifidazy w dawce 0,25 mg/kg mc. prawdopodobieństwo uzyskania ujemnej próby krzyżowej występuje u 96% pacjentów, a po 6 godzinach — u co najmniej 99,5%. Przeżycie przeszczepionej nerki wynosiło 93% po upływie 6 miesięcy. Czynność nerki powróciła do zakresu oczekiwanego dla pacjentów po przeszczepieniu nerki, u 90% pacjentów po upływie 6 miesięcy szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) wynosił >30 ml/min/1,73 m².

Bezpieczeństwo: najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi w badaniach klinicznych były: zakażenia (16,7%) w tym zapalenie płuc (5,6%), zakażenie układu moczowego (5,6%) i posocznica (3,7%), ból w miejscu podania infuzji (3,7%), reakcje związane z infuzją (3,7%), podwyższone stężenie aminotransferazy alaninowej (3,7%), podwyższone stężenie aminotransferazy asparaginianowej (3,7%), mialgia (3,7%), ból głowy (3,7%) oraz rumień (3,7%).

OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

Zgodnie z danymi <https://pro.medicin.dk/> oraz NBP koszt jednej fiołki leku zawierającej 11 mg imlifidazy wynosi 898 780,85 PLN.

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

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych oraz rekomendacji refundacyjnych dot. zastosowania imlifidazy.

W raporcie Poltransplant 2020 przedstawiono efektywność ekonomiczną odczulania stosowanych protokołów składających się z zabiegów plazmaferezy (PF), rytuksymabu oraz immunoglobulin. Koszt sumaryczny protokołu I: w zależności od masy/powierzchni ciała pacjenta, od 24 360 PLN (przy masie ok. 30 kg) do 55 241 PLN (przy masie > 70 kg). Koszt sumaryczny protokołu II: cykl PF: 4 x 3839 PLN = 15 356 PLN + koszt protokołu I; odpowiednio od 39 716 PLN do 70 597 PLN.

OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Lek został zarejestrowany na podstawie 3 otwartych, 6-miesięcznych (długoterminowe dane dotyczące imlifidazy są ograniczone), jednoramiennych badań klinicznych fazy I/II (w badaniach rejestracyjnych nie był stosowany komparator) przeprowadzonych na małej i niejednorodnej populacji. Nie badano wpływu ocenianej technologii na przeżycie ani na jakość życia pacjentów, uwzględniono punkty końcowe związane z odczuciami, powodzeniem przeszczepienia, czynnością nerek oraz bezpieczeństwem stosowania.

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

Kluczowe ograniczenia uwzględnionych badań:

Projekt badania (niekontrolowane, otwarte) i metodologia (np. statystyki opisowe, częściowo retrospektywna analiza) badań 03, 04 i 06 są dopuszczalne wg EMA, biorąc pod uwagę rzadkość i ciężkość stanu oraz brak satysfakcjonującej strategii odczulania możliwej do uwzględnienia jako komparator. Należy wskazać, że kryterium włączenia do głównego badania rejestracyjnego (Badanie 06) było znajdowanie się pacjentów na liście oczekujących na przeszczepienie nerki, którzy wcześniej bezskutecznie przeszli desensytyzację lub u których skuteczna desensytyzacja była mało prawdopodobna.

Obecnie długoterminowe dane dotyczące imlifidazy są ograniczone, a w przypadku 11 z 46 pacjentów po przeszczepieniu brakuje danych z obserwacji trwających dłużej niż 6 miesięcy. CHMP uważa to za jedną z głównych niewiadomych dotyczących korzyści ze stosowania imlifidazy. Chociaż krótkoterminowe i bardzo ograniczone długoterminowe wyniki potwierdzają zastosowanie warunkowego dopuszczenia do obrotu, dalsze informacje na temat długoterminowej czynności nerek i przeżycia przeszczepu są uważane za niezbędne do pełnego zatwierdzenia produktu leczniczego.

Ponieważ ocena bezpieczeństwa imlifidazy była utrudniona z powodu braku ramienia kontrolnego, małej i niejednorodnej populacji badanej oraz stosowania różnych innych leków w tej ciężko chorej populacji pacjentów, pozostaje niepewność co do wpływu leczenia imlifidazą na zaobserwowane zdarzenia niepożądane. Należy jednak zauważyć, że działanie imlifidazy jest krótkotrwałe i dlatego nie oczekuje się długoterminowych problemów z bezpieczeństwem.

10. Isturisa (osilodrostat)

we wskazaniu: leczenie endogennego zespołu Cushinga u osób dorosłych

CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

Isturisa (osilodrostat) 1 mg tabletki powlekane, 60 tabl.

Isturisa (osilodrostat) 5 mg tabletki powlekane, 60 tabl.

Isturisa (osilodrostat) 10 mg tabletki powlekane, 60 tabl.

Kod ATC: H02CA02 – Antykortykosteroidy.

Produkt leczniczy Arikayce liposomal ma status leku sierocego.

Zalecana dawka początkowa to 2 mg dwa razy na dobę. Dawkę można stopniowo zwiększać (początkowo o 1 lub 2 mg) w oparciu o indywidualną odpowiedź na leczenie i tolerancję, w celu osiągnięcia prawidłowego stężenia kortyzolu. Maksymalna dawka leku wynosi 30 mg dwa razy na dobę.

OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Zdefiniowanie stanu klinicznego

Produkt leczniczy Isturisa jest wskazany w leczeniu endogennego zespołu Cushinga u osób dorosłych.

Kod ICD-10: E24 Zespół Cushinga.

Zespół Cushinga (ang. *Cushing Syndrome*, CS) to zespół objawów klinicznych wynikających z nadmiaru glikokortykosteroidów (GSK) w organizmie. Nadmiar hormonu może mieć pochodzenie:

- endogenne – obejmuje wszystkie przypadki nadmiernego wydzielania glikokortykosteroidów przez korę nadnerczy, niezależnie od przyczyny tego zaburzenia;
- egzogenne – spowodowane przyjmowaniem leków glikokortykosteroidowych²³.

Endogenny zespół Cushinga to grupa rzadkich chorób o szacunkowej ogólnej częstości występowania od 0,7 do 2,4 na milion mieszkańców rocznie według EMA.

Choroba Cushinga stanowi najczęstszą postać zespołu Cushinga o etiologii endogennej (odpowiada za ok. 70% przypadków CS). Zachorowanie na chorobę Cushinga czterokrotnie zwiększa ryzyko zgonu w porównaniu populacją ogólną. W przypadku wystąpienia choroby z niepoddającą się kontroli hiperkortyzolemią 50% chorych umiera w okresie 5 lat od diagnozy.

Zapadalność wynosi 0,1-1/100 000 przypadków w ciągu roku.

Chorują głównie dorosłe kobiety (4-8 razy częściej niż mężczyźni) w wieku 20-40 lat.

Nie zidentyfikowano danych GBD dotyczących średnich wag niesprawności oraz wskaźników utraconych lat życia (YYL) dla choroby i zespół Cushinga.

Choroba Cushinga daje objawy somatyczne w postaci charakterystycznego wyglądu sylwetki z otyłością typu centralnego, zanikiem mięśni kończyn, cienką, zaczerwiononą i łatwo siniaczącą się skórą. U znaczącej części chorych wygląd ciała prowadzi do mocno obniżonej samooceny oraz pojawiających się stanów depresyjnych.

Pierwszą linią leczenia choroby Cushinga jest zabieg chirurgiczny – przezklinowa selektywna adenomektomia przysadki (TSS). Jeżeli zabieg nie przynosi spodziewanego efektu, wdrażane jest leczenie drugiej linii, którym może być powtórny zabieg chirurgiczny, radioterapia lub obustronna adrenaektomia. Leczenie farmakologiczne jest zalecane w okresie przedoperacyjnym bądź jako terapia dla chorych, którzy nie mogą zostać poddani zabiegowi operacyjnemu, lub u których nie przyniósł on skutku.

Rokowanie, co do wyleczenia jest dobre, gdyż skuteczność leczenia operacyjnego w wiodących ośrodkach neurochirurgicznych przekracza 90%, jednak na dalsze rokowania wpływa poziom zaawansowania powikłań i hiperkortyzolemii – wczesne rozpoznanie i skuteczne leczenie może spowodować ustąpienie cukrzycy i nadciśnienia tętniczego. Osoby wyleczone z choroby Cushinga wymagają dalszego nadzoru, gdyż u 20% chorych dochodzi do nawrotu choroby.

²³ Mahta Sp. z o.o., Signifor® (pasyreotyd) w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga, APD, Warszawa 2019, str. 12.

Wytyczne praktyki klinicznej

Żadne z odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej nie uwzględniają w zaleceniach stosowania ocenianej technologii.

Wytyczne ES 2015 jako leczenie farmakologiczne wpływające bezpośrednio na czynność wydzielniczą guza przysadki u pacjentów z chorobą Cushinga (CD) zalecają kabergolinę i pasyreotyd.

Wytyczne NCCN 2.2020 w zakresie postępowania z łagodnymi guzami zalecają postępowanie zgodnie z wytycznymi ES 2015.

Europejskie wytyczne ERCUSYN 2018 wymieniają zastosowanie pasyreotydu i kabergoliny jako terapii będących jeszcze w fazie badań. Ponadto sugerują, iż metyrapon i ketokonazol mogą być stosowane w okresie przedoperacyjnym w celu opanowania objawów hiperkortyzolemii.

Według europejskich wytycznych ESE 2018 pasyreotyd jest jedynym lekiem zarejestrowanym w leczeniu choroby Cushinga ukierunkowanym na czynność wydzielniczą guza przysadki.

Wcześniejsze oceny Agencji

Przedmiotem oceny AOTMiT dotyczącej wskazania: zespół Cushinga, były trzy substancje czynne: metyrapon, pasyreotyd oraz ketoconazolum.

Produkt leczniczy Metopirone (metyrapon) w 2020 r. uzyskał pozytywną opinię w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu: zespół Cushinga (ICD-10: E24) po wcześniejszej ocenie z roku 2015, w której Prezes Agencji i Rada Przejrzystości uznali za niezasadne objęcie metyraponu refundacją we wskazaniu: endogenne zespoły Cushinga w ramach programu lekowego „Leczenie metyraponem pacjentów z hiperkortyzolemią (ICD-10 E24.0, E24.3, E24.8, E24.9)”.

Produkt leczniczy Ketoconazole HRA (ketoconazolum) w 2018 r. uzyskał negatywną opinię w sprawie objęcia refundacją we wskazaniu: leczenie endogenne zespoły Cushinga u dorosłych oraz młodzieży w wieku powyżej 12 lat.

W 2018 r. Rada Przejrzystości nie zajęła stanowiska w sprawie kontynuacji refundacji produktów leczniczych, zawierających substancję czynną ketoconazolum we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: choroba Cushinga, ze względów formalnych, po wcześniejszej ocenie z roku 2016, w której uznano za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych, zawierających ketoconazolum, we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Produkt leczniczy Signifor (pasyreotyd) uzyskał pozytywną ocenę Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Cushinga (ICD-10 E24.0)” w 2019 r., pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. W 2018 r. uznano również za zasadne finansowanie pasyreotydu ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu: zespół Cushinga pochodzenia przysadkowego (ICD-10: E24.0).

Finansowane w Polsce opcje terapeutyczne

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, u pacjentów z chorobą Cushinga po niepowodzeniu leczenia operacyjnego można zastosować metyrapon, ketokonazol, kabergolinę, mitotan lub pasyreotyd.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. żadna z wymienionych powyżej substancji nie jest refundowana w Polsce we wskazaniu: zespół Cushinga (ICD10: E24). Wydaje się zasadnym, aby decyzja o wyborze opcji terapeutycznej uwzględniała analizę wszystkich opcji w ocenianym wskazaniu oraz wybór najlepszej z nich.

W ramach programu lekowego: Leczenie akromegalii (B.99.), refundowany jest produkt leczniczy Signifor (pasyreotyd) który dwukrotnie uzyskał pozytywne opinie AOTMiT w sprawie finansowania we wskazaniu: zespół Cushinga/choroba Cushinga.

W ramach chemioterapii: w leczeniu objawowym zaawansowanego raka kory nadnerczy (nieoperacyjnego, z przerzutami, wznów nowotworów), refundowany jest produkt leczniczy Lysodren (mitotan).

WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELWEJ

Według danych NFZ (Narodowy Fundusz Zdrowia) liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) ≥ 18 r.ż. z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: E24.0 (Choroba Cushinga pochodzenia przysadkowego) wynosiła: 360 osób w 2016 r., 400 osób w 2017 r. oraz 440 osób w 2018 r.

Na podstawie danych NFZ, oszacowań liczby nowych zachorowań na podstawie informacji z GUS dotyczących stanu ludności Polski oraz współczynnika zapadalności dla choroby Cushinga wynoszącego 0,1–1/100 000 przypadków w ciągu roku, można szacować, iż populacja mająca docelowo podlegać terapii osilodrostatem będzie stale rosła osiągając liczbę mieszczącą się w przedziale 300–500 osób w kolejnych latach.

Ze względu na specyfikę prowadzonej oceny należy podkreślić, że podane oszacowania są maksymalne i odnoszą się do całej populacji, która może kwalifikować się do terapii ocenianym lekiem.

JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

Zidentyfikowano 1 badanie rejestracyjne (C2301) dla produktu Isturisa w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną trwałą lub nawracającą chorobą Cushinga występującą *de novo*, u których nie można było wykonać operacji. Było to wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III z randomizacją, którego czas obserwacji wynosił 48 tygodni.

W badaniu rejestracyjnym skuteczność leczenia oceniano na podstawie odsetka pacjentów z odpowiedzią po zakończeniu okresu z losowym odstawieniem leczenia (8 tygodniowy okres randomizacji liczony od rozpoczęcia 27 tygodnia badania do zakończenia 34 tygodnia) w grupie pacjentów losowo przydzielonych do kontynuacji aktywnego leczenia, w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo.

Punkty końcowe odnoszące się do przeżycia i wyleczenia pacjentów z endogennym zespołem Cushinga po terapii osilodrostatem nie stanowiły pierwszorzędowych punktów w badaniu rejestracyjnym. Skuteczność leku oceniano za pomocą zastępczych punktów końcowych w związku z czym badanie nie dostarcza dowodów na to, że leczenie produktem Isturisa przedłuża życia chorych.

Jakość życia oceniono za pomocą kwestionariusza użyteczności stanów zdrowia EQ-5D, kwestionariusza jakości życia Cushinga (CushingQoL) oraz skali depresji Becka (ang. *Beck Depression Inventory*, BDI).

Do ograniczeń próby klinicznej należą przede wszystkim krótki (trwający 8 tygodni) okres randomizacji oraz nieliczna populacja wynikająca z rozpowszechnienia choroby (tj. jej rzadkości).

Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych, istnieje niepewność związana z brakiem bezpośredniego porównania ocenianej technologii do innych opcji terapeutycznych. Wybór placebo uniemożliwia wskazanie najlepszego leku. Porównanie pośrednie są mniej wiarygodne i nie zostały uwzględnione w obecnie stosowanej metodologii.

OCENA SIŁY INTERWENCJI

Punkty końcowe odnoszące się do przeżycia i wyleczenia pacjentów z endogennym zespołem Cushinga po terapii osilodrostatem nie stanowiły pierwszorzędowych punktów w badaniu rejestracyjnym.

Podczas badania zaobserwowano poprawę jakości życia u wszystkich pacjentów w stosunku do uzyskanych wartości wyjściowych, lecz nie udało się wykazać, że stwierdzone różnice osiągnęły poziom istotności statystycznej (brak dowodów na istnienie różnic).

Ocena wartości zaobserwowanej poprawy wyników w zakresie depresji (zmiany istotne statystycznie) jest niemożliwa ze względu na brak porównania wyników jakości życia uzyskanych dla depresji z innym leczeniem przeciwdepresyjnym oraz brak informacji o stosowanych u pacjentów lekach przeciwdepresyjnych.

W badaniu osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy i najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy. Osilodrostat wykazał przewagę nad placebo w 34. tygodniu badania. Całkowity odsetek odpowiedzi w ramieniu osilodrostatu był wyższy i wyniósł 86,1% (95% CI: 70,5; 95,3) w porównaniu do ramienia placebo, w której wyniósł 29,4% (95% CI: 15,1; 47,5). Mediana stężenia mUFC zmniejszyła się do 62,5nmol/24h (zmiana o -84,1% względem wartości wyjściowych, n=125) w tygodniu 12, do 75,5nmol/24h (-82,3%, n=125) w tygodniu 24 oraz do 63,3nmol/24h (-87,9%, n=108) w tygodniu 48.

Wyniki badania rejestracyjnego pokazują, że osilodrostat skutecznie obniża mUFC u pacjentów z chorobą Cushinga oraz, że efekt utrzymuje się do co najmniej 48 tygodni. Natomiast, ograniczone dane długoterminowe wykazały, że działanie osilodrostatu może utrzymywać się na dłużej ale wielkość obserwowanej populacji uniemożliwia formułowanie wniosków dotyczących długotrwałego bezpieczeństwa w porównaniu do długotrwałej skuteczności.

Wyniki leczenia lekiem i placebo są trudne do interpretacji – szczególnie stosunkowo duży odsetek ustąpienia choroby przy zastosowaniu placebo (ok. 30%) (jeśli przyjąć, że uzyskanie prawidłowej kortyzolemii jest miarą wyleczenia).

U wszystkich pacjentów podczas badania wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. Najczęściej występowały: nudności (42%), ból głowy (34%), zmęczenie (28%) i niewydolność kory nadnerczy (28%).

Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały, że w obu grupach pacjentów (leczonych osilodrostatem oraz przyjmujących placebo) odsetek występowania działań niepożądanych wynosił kolejno 72% dla osilodrostatu i 66% dla placebo.

Krótki horyzont czasowy badania skutkuje brakiem informacji na temat występowania działań niepożądanych i zgonów w trakcie długotrwałej terapii osilodrostatem. Wielkość populacji objętej obserwacją uniemożliwia wykrycie istotnych, ale rzadkich działań niepożądanych (np. przedwczesne zgony jako SAE).

Brak informacji na temat postępowania z pacjentami, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane oraz brak danych o efektach tych działań uniemożliwia dokładniejszą ocenę znaczenia występujących objawów.

OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

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

Koszty terapii

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

Poniżej zaprezentowano oszacowanie rocznych kosztów terapii lekiem Isturisa zgodnie z dawkowaniem opisanym w ChPL.

Tabela 17. Oszacowanie kosztów terapii

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Powtórzenie dawki na dobę	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Cena za mg [PLN]	Koszt na rok [PLN]
1	2	3	4	5	6	7	8=2x5x6x7
Oceniana technologia: Isturisa 2 mg – dawka minimalna/początkowa							
Osilodrostat	2	2	1	2	365	[redacted]	[redacted]
Oceniana technologia: Isturisa 4,5 mg – dawka średnia/podtrzymująca							
Osilodrostat	4,5	2	1	2	365	[redacted]	[redacted]
Oceniana technologia: Isturisa 30 mg – dawka maksymalna							
Osilodrostat	30	2	1	2	365	[redacted]	[redacted]

Źródło: Opracowanie własne.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne oraz analizy HTA

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących leku Isturisa.

W wyniku wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych odnaleziono informacje o dokumentach będących trakcie realizacji oraz o szacowaniach rocznych kosztów terapii osilodrostatem na pacjenta w Niemczech, które określono na: 10 962,78–269 985,39 EUR (49 175,74–1 211 073,46 PLN) z 16% VAT oraz 11 263,72–277 400,73 EUR (50 525,67–1 244 336,45 PLN) z 19% VAT przy uwzględnieniu jedynie kosztów leków.

OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Zidentyfikowane niepewności dotyczyły głównie badania rejestracyjnego, w tym: oparcia wyników odnoszących się do skuteczności na zastępczych punktach końcowych, krótkiego czasu trwania badania oraz braku porównania terapii osilodrostatem z leczeniem inną substancją aktywną.

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

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

11. Obiltoxaximab SFL (obiltoxaximab)

we wskazaniach:

- w skojarzeniu z odpowiednimi lekami przeciwbakteryjnymi we wszystkich grupach wiekowych w leczeniu węglika wziewnego wywołanego przez bakterię *Bacillus anthracis*
- we wszystkich grupach wiekowych w ramach profilaktyki poekspozycyjnej węglika wziewnego, kiedy inne metody leczenia są nieodpowiednie lub niedostępne

CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

Produkt leczniczy Obiltoxaximab SFL (obiltoksaksymab), kod ATC: J06BB22, posiada status leku sierocego. Lek został dopuszczony do obrotu w ramach wyjątkowego pozwolenia (ang. under exceptional circumstances).

Obiltoxaximab SFL jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z odpowiednimi lekami przeciwbakteryjnymi we wszystkich grupach wiekowych w leczeniu węglika wziewnego wywołanego przez bakterię *Bacillus anthracis*, oraz w ramach profilaktyki poekspozycyjnej węglika wziewnego, kiedy inne metody leczenia są nieodpowiednie lub niedostępne.

Obiltoxaximab SFL należy podawać w infuzji dożylniej trwającej 90 min, przez cały czas trwania infuzji i przez co najmniej godzinę po zakończeniu pacjentów należy uważnie monitorować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów nadwrażliwości.

OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Wąglik jest ostrą odzwierzęcą chorobą zakaźną o bardzo dużej śmiertelności. Śmiertelność wśród chorych na wąglik wynosi od 5% w przypadku postaci skórnej leczonej antybiotykami, przez 20% wśród chorych nieleczonych, 50% w postaci jelitowej węglika oraz praktycznie 100% w przypadku chorych na płucnej postaci choroby.

Obecnie głównym sposobem leczenia podejrzenia lub potwierdzenia węglika wziewnego jest antybiotykoterapia. Antybiotyki są również zalecane w profilaktyce poekspozycyjnej u osób, u których istnieje podejrzenie lub została potwierdzona ekspozycja na *B. anthracis*. W niektórych przypadkach zaleca się szczepienie szczepionką przeciw węglikowi, co może skrócić czas trwania profilaktycznego leczenia antybiotykami po ekspozycji. Dwa dodatkowe podejścia do leczenia wziewnego węglika nie są obecnie dopuszczone w UE: bierne szczepienie immunoglobulinami węglika i przeciwciałami monoklonalnymi (mAb) ukierunkowanymi na toksynę węglika. W dokumencie EPAR Obiltoxaximab SFL wskazano, iż obecnie brak jest zarejestrowanej na terenie Europy terapii antytoksynowej stosowanej w leczeniu węglika wziewnego.

Odnalezione wytyczne europejskie i światowe wskazują na zastosowanie terapii antybiotykami w celu leczenia węglika. EMA jako lek pierwszego wyboru wskazuje cyprofloksacynę, alternatywą do niej mogą być: moksyflokscyna, lewofloksacyna, doksycyklina a także penicylina G i amoksycylina. Według WHO lekiem pierwszego wyboru powinna być penicylina G z możliwością zamiany na tetracykliny, chloramfenikol, gentamycynę lub erytromycynę. Z podanych powyższych schematów leczenia lekiem finansowanym ze środków publicznych w Polsce w leczeniu węglika jest cyprofloksacyną. W Polsce dopuszczona do obrotu jest także szczepionka BioThrax, wydawana na podstawie recepty

WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Z danych epidemiologicznych opublikowanych przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego w latach 1999-2019 odnotowano 10 przypadków zachorowań na wąglika w Polsce. Ostatnie zakażenia stwierdzono w 2009 r., kiedy to odnotowano łącznie 3 przypadki. W 2020 r., zgodnie z najnowszymi danymi NIZP, również nie obserwowano przypadków zachorowań na wąglika w Polsce.

JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

Z uwagi na niewykonalność i nieetyczność przeprowadzenia kontrolowanych badań klinicznych nad węglikiem wziewnym z udziałem ludzi ocena skuteczności obiltoksaksymabu podawanego w monoterapii w porównaniu z placebo w leczeniu węglika wziewnego opiera się na badaniach skuteczności prowadzonych na królikach nowozelandzkich i makakach jawajskich. Badania zostały wykonane zgodnie z normami Dobrej Praktyki Laboratoryjnej (ang. Good Laboratory Practice, DPL). Badania z udziałem ludzi przeprowadzono do oznaczenia parametrów farmakokinetycznych oraz bezpieczeństwa (bezpieczeństwo stosowania obiltoksaksymabu badano jedynie u zdrowych osób dorosłych).

OCENA SIŁY INTERWENCJI

Badania rejestracyjne były dwuramienne z zastosowaniem placebo jako komparatora. Wszystkie te badania były randomizowane, kontrolowane placebo i zgodne z zasadami DPL. Zwierzęta narażono na przetrwalniki *B. anthracis* a następnie podawano obiltoksaksymab w różnych punktach czasowych. W badaniach dotyczących leczenia wąglika wziewnego zwierzętom podawano leczenie po wystąpieniu klinicznych podmiotowych lub przedmiotowych objawów zakażenia ogólnoustrojowego.

Przeżycie oceniano po 28 dniach od zakażenia *B. anthracis*. W badaniu z udziałem królików rasy nowozelandzkiej odsetek przeżyć w grupie leczonej obiltoksaksymabem (n=13) w dawce 16 mg/kg mc. wyniósł 61,5%, zaś w grupie placebo (n=13) wszystkie króliki zmarły (p<0,025). Przeprowadzono dwa badania z udziałem makaków, w pierwszym AP204 odsetek przeżyć wyniósł 46,7% w grupie leczonej ocenianym lekiem (n= 15), w grupie komparatora (n=16) odsetek równał się 6% (p<0,025). W drugim badaniu z udziałem makaków AP202 odsetek przeżyć w grupie aktywnie leczonej (n=16) wyniósł 31,3 %, w grupie placebo (n=17) wszystkie małpy umarły (p<0,025). W badaniach profilaktyki poekspozycyjnej zwierzęta leczono po ekspozycji na *B. anthracis*, ale przed wystąpieniem objawów. Makakom jawańskim podawano leczenie w momencie uzyskania pozytywnego wyniku badania elektrochemiluminescencyjnego (ECL) surowicy na obecność PA *B. anthracis*, średnio około 40 godzin od zakażenia *B. anthracis*. Odsetek przeżyć 36h po ekspozycji wyniósł 50% w grupie, u której podano obiltoksaksymab (n=6), po 18h od ekspozycji wszystkie makaki zmarły w grupie placebo (n=6).

Bezpieczeństwo stosowania obiltoksaksymabu badano jedynie u zdrowych osób dorosłych. Bezpieczeństwo stosowania obiltoksaksymabu oceniano u 320 zdrowych uczestników (w wieku od 18 do 79 lat), którym podawano jedną lub dwie dawki dożyłne 16 mg/kg mc. w ramach trzech badań klinicznych.

Ogółem 250 spośród 320 uczestników otrzymało obiltoksaksymab w pojedynczej dawce 16 mg/kg mc. Działania niepożądane związane z nadwrażliwością (w tym wysypka) wystąpiły u 9% (22/250) tych uczestników, w tym jeden przypadek anafilaksji w trakcie infuzji. Z powodu nadwrażliwości lub anafilaksji infuzję przerwano u 3% (8/250) osób. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były ból głowy (4%, 9/250), świąd (4%, 9/250) i pokrzywka (2%, 6/250).

OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

Odstąpiono od modelowania.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono analiz HTA dotyczących stosowania ocenianej technologii.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii.

OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

W ramach przeglądu badań rejestracyjnych zidentyfikowane poniższe ograniczenia:

- Badanie dotyczące skuteczności z udziałem zwierząt (ze względów etycznych nie przeprowadzono badań z udziałem ludzi);
- Badania dot. bezpieczeństwa przeprowadzono z udziałem zdrowych ochotników;
- Biorąc pod uwagę powyższe, brak jest dowodów o najwyższej jakości dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania obiltoksaksymabu w populacji zgodnej z rejestracyjną. Jednakże należy mieć na uwadze niewykonalność i nieetyczność przeprowadzenia kontrolowanych badań klinicznych nad wąglikiem wziewnym z udziałem ludzi. Lek został dopuszczony do obrotu w ramach wyjątkowego pozwolenia (ang. under exceptional circumstances).

12. Oxlumo (lumazyran)

we wskazaniu: leczenie pierwotnej hiperoksalurii typu 1 we wszystkich grupach wiekowych

CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

Produkt leczniczy Oxlumo (lumazyran), roztwór do wstrzykiwań, 94,5 mg/0,5 ml, 1 fiołka. Kod ATC: A16AX - Inne leki stosowane w chorobach przewodu pokarmowego i zaburzeniach metabolizmu. Produkt leczniczy Oxlumo ma status leku sierocego.

Zalecana dawka lumazyranu obejmuje dawki nasycające podawane raz w miesiącu przez 3 miesiące, a następnie dawki podtrzymujące. Dawkowanie ustala się w oparciu o masę ciała.

Produkt leczniczy Oxlumo jest wyłącznie do stosowania podskórnego i powinien być podawany przez fachowy personel medyczny.

Oxlumo jest stosowany w leczeniu pierwotnej hiperoksalurii typu 1 (ang. primary hyperoxaluria type 1, PH1) we wszystkich grupach wiekowych.

W międzynarodowej klasyfikacji rozpoznań ICD-10 pierwotna hiperoksaluria typu 1 znajduje się pod kodem E74.8 (oksaluria).

OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Zgodnie z danymi GBD z 2019 r. dla Polski brak jest szczegółowych danych dotyczących obciążenia PH1 w populacji, natomiast dane dla szerszej populacji (zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i odporności) wskazują, że szacowany wskaźnik (na 100 tys.) utraty lat życia w pełnym zdrowiu w przypadku mężczyźni wynosi 43,39, a w przypadku kobiet 33,75.

W odnalezionych wytycznych (PTU 2018 i EAU 2020) nie wskazano na możliwość zastosowania terapii lumazyranem. Jednocześnie należy mieć na uwadze, że omawiany lek został zarejestrowany w listopadzie 2020 roku, natomiast najnowsze wytyczne opublikowane zostały w marcu 2020 r. Wytyczne polskie jako opcję terapeutyczną wskazują wymuszenie obfitej diurezy, ograniczenie spożycia szczawianów i regularne przyjmowanie wapnia. Zarówno w polskich jak i w europejskich wytycznych wskazano na możliwość stosowania pirydoksyny w celu obniżenia stężenia szczawianów w moczu, a także cytrynianów, które zmniejszają proces krystalizacji. Podsumowując odnalezione wytyczne, obecnie leczenie hiperoksalurii polega na przestrzeganiu odpowiedniej diety i stosowaniu pirydoksyny.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w leczeniu hiperoksalurii jedyną dostępną opcją terapeutyczną jest pirydoksyna, która wg obwieszczenia Ministra Zdrowia z 21.12.2020 r. nie jest na ten moment finansowana ze środków publicznych. Obecnie w Polsce zgodnie z Urzędowym Wykazem Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, według stanu na dzień 1 stycznia 2020 r. (Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia z 2020, poz. 48) pirydoksyna jest dostępna w dwóch produktach leczniczych dostępnych bez recepty, z których tylko w jednym (Vitaminum B₆ Teva), leczenie hiperoksalurii jest wskazaniem zarejestrowanym.

Przedmiotowe wskazanie nie było poddane wcześniejszej ocenie w AOTMiT.

WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Częstość występowania PH1 szacuje się na około 1 na 120 000 żywych urodzeń, a występowanie wynosi od 1 do 3/1 000 000 w Ameryce Północnej i Europie. Decyzja o statusie leku sierocego została oparta na podstawie szacunkowej częstości występowania 0,05/10 000 osób w Unii Europejskiej. Uznano, że odpowiada to łącznie około 2600 osobom (w rejonie Europejskiej Wspólnoty Gospodarczej).

Oszacowana liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia produktem Oxlumo wynosi od 38 do 114 pacjentów. Oszacowania przeprowadzono na podstawie danych dotyczących występowania choroby w Ameryce Północnej i Europie oraz ogólnej populacji Polski, dlatego należy je traktować z ostrożnością.

JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWCYH

W badaniu rejestracyjnym NCT03681184 (ILLUMINATE-A) i NCT03905694 (ILLUMINATE-B) oceniano skuteczność kliniczną leku w oparciu o procentowe zmniejszenia ilości wydalanego szczawianu w moczu. Badanie ILLUMINATE-A (pacjenci > 6 r.ż.) było badaniem dwuramiennym, a jako komparator zastosowano placebo. Natomiast badanie ILLUMINATE-B (pacjenci < 6 r.ż.) było badaniem jednoramiennym, w którym nie zastosowano komparatora.

W badaniu ILLUMINATE-A uczestniczyło w grupie interwencji 26 pacjentów vs 13 pacjentów w grupie komparatora. Okres obserwacji w fazie głównej wynosił 6 miesięcy, a w fazie przedłużonej 60 miesięcy (cross-over). W badaniu ILLUMINATE-A uczestniczyło 18 pacjentów. Okres obserwacji był tożsamy z badaniem RCT. Przewidywany termin końca badań przypada na rok 2024.

W ramach analizy zidentyfikowano następujące ograniczenia badań rejestracyjnych: wykazanie skuteczności opiera się jedynie na parametrach zastępczych, ich wartość prognostyczna w kontekście leczenia choroby nie jest dostępna; krótki czas obserwacji, a także niewielka liczebność próby. Dane z badania dotyczących pacjentów <6 r. ż. (ILLUMINATE-B) są ograniczone. Pacjenci w badaniu ILLUMINATE-A w szerokim przedziale wiekowym byli leczeni różnymi dawkami leku Oxlumo.

OCENA SIŁY INTERWENCJI

W badaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Oxlumo punkty końcowe nie dotyczyły śmiertelności czy jakości życia. Zgodnie z protokołem badania ILLUMINATE-A jakość życia ma być oceniana na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L oraz kwestionariusza jakości życia w chorobie nerek (KDQOL). Jednak aktualnie brak jest danych dot. jakości życia, ponieważ badanie nadal trwa.

W badaniu ILLUMINATE-A pierwszym punktem końcowym było procentowe obniżenie stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu od wartości początkowej (okres 6 miesięcy) skorygowane o masę ciała, natomiast w badaniu ILLUMINATE-B procentowa zmiana w wydalaniu szczawianu z moczem.

W badaniu ILLUMINATE-A stosowanie lumazyranu wiązało się ze statystycznie istotnym wyższym obniżeniem, o 65,4%, stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu skorygowanego o BSA w porównaniu z redukcją o 11,8% w grupie placebo, co stanowiło różnicę 53,5 punktu procentowego (95% CI: 44,8–62,3; $p < 0,0001$). W 6. miesiącu badania odnotowano spadek o 60,5% stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w przygodnej próbce moczu w grupie otrzymującej lumazyran w porównaniu ze wzrostem o 8,5% w grupie placebo. Ponadto u pacjentów leczonych lumazyranem nastąpił szybki i trwały spadek stężenia szczawianów w dobowej zbiorce moczu skorygowanego o BSA. W 6. miesiącu badania ILLUMINATE-B u pacjentów leczonych lumazyranem uzyskano obniżenie wyjściowego stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w przygodnej próbce moczu o 72,0% (95% CI: 66,4; 77,5) (wartość uśredniona z okresu od 3. do 6. miesiąca). Stosowanie lumazyranu wiązało się z szybkim i trwałym obniżeniem stosunku stężenia szczawianów do kreatyniny w przygodnej próbce moczu, a stopień redukcji był podobny we wszystkich grupach wagowych. Obniżenie stężenia szczawianów w okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby utrzymywało się przez 12 miesięcy w okresie przedłużenia badania ILLUMINATE-A. U pacjentów w badaniu ILLUMINATE-A, którym podawano lumazyran, utrzymywała się stabilna wartość eGFR.

W badaniu ILLUMINATE-A w grupie otrzymującej lumazyran wskaźnik zdarzeń w postaci kamicy nerkowej zgłoszonych w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania wynosił 0,87 (95% CI: 0,70-1,08), w okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby wyniósł 0,30 (95% CI: 0,17-0,51), a w pierwszych 6 miesiącach okresu przedłużenia badania 0,23 (95% CI: 0,13-0,43). Natomiast w grupie otrzymującej placebo wskaźnik zdarzeń w postaci kamicy nerkowej zgłoszonych w ciągu 12 miesięcy przed badaniem wynosił 0,15 (95% CI: 0,07-0,31), natomiast zaobserwowanych w okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby wyniósł 0,18 (95% CI: 0,07-0,48). W badaniu ILLUMINATE-B po wizycie początkowej odnotowano 2 przypadki kamicy nerkowej u 2 pacjentów w porównaniu z 4 zdarzeniami kamicy nerkowej u 3 pacjentów w okresie 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia. Na wizycie początkowej u 14 z 18 pacjentów występowała wapnica nerek. USG nerek w 6. miesiącu wykazało poprawę u 8 pacjentów, a obustronna poprawa wystąpiła u 3 z tych pacjentów. U żadnego z 18 pacjentów nie wystąpił nowy przypadek wapnicy nerek ani nasilenie jej przebiegu.

OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

Średnia roczna cena katalogowa wynosi 493 000 USD.

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

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych w przedmiotowym wskazaniu oraz analiz ekonomicznych dla ocenianego leku. Jedynie na stronie agencji HTA w Wielkiej Brytanii odnaleziono informacje o rozpoczęciu procesu analizy klinicznej i ekonomicznej lumazyranu w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w leczeniu pierwotnej hiperoksalurii typu 1.

OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Produkt leczniczy Oxlumo został zarejestrowany przez EMA na podstawie dwóch badań rejestracyjnych ILLUMINATE-A (badanie RCT) oraz ILLUMINATE-B (badanie jednoramienne) przeprowadzonych na małej, ze względu na rzadki charakter choroby, populacji w stosunkowo krótkim okresie obserwacji. Dane z badania dotyczących pacjentów <6 r. ż. (ILLUMINATE-B) są ograniczone. Pacjenci w badaniu ILLUMINATE-A w szerokim

przedziale wiekowym byli leczeni różnymi dawkami leku Oxlumio. Nie badano wpływu ocenianej technologii na przeżycie oraz brak jest aktualnie wyników dot. jakości życia pacjentów. Uwzględniono jedynie punkty końcowe związane z obniżeniem szczawianów w dobowej zbiorce moczu (DZM), konkretnym stężeniem szczawianu w DZM, zmianą stężenia szczawianu w osoczu, zmianą estymowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego, zdarzeniami w postaci kamicy nerkowej.

13. Piqray (alpelisyb)

we wskazaniu: leczenie kobiet po menopauzie oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi HR-dodatnim, HER2-ujemnym z mutacją PIK3CA

CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

Produkt leczniczy Piqray (alpelisyb), jest lekiem przeciwnowotworowym, należy do grupy ATC L01XX65, Nie nadano mu statusu leku sierocego.

Piqray jest wskazany w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu kobiet po menopauzie oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR-dodatnim, HR+) i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-ujemnym, HER2-) oraz z mutacją PIK3CA, w przypadku stwierdzenia progresji choroby w trakcie lub po leczeniu hormonalnym stosowanym w monoterapii

Zalecana dawka to 300 mg alpelisybu (2 tabletki powlekane po 150 mg) przyjmowane raz na dobę w sposób nieprzerwany. Produkt leczniczy Piqray należy przyjmować bezpośrednio po posiłku, codziennie mniej więcej o tej samej porze. Maksymalna zalecana dawka dobową produktu Piqray wynosi 300 mg. Produkt leczniczy Piqray należy podawać jednocześnie z fulwestrantem. Zalecana dawka fulwestrantu to 500 mg podawane domięśniowo w 1, 15 i 29 dniu terapii, a następnie raz w miesiącu. Leczenie należy kontynuować, dopóki widoczne są korzyści kliniczne lub dopóki nie wystąpią nieakceptowane objawy toksyczności. Może być konieczna modyfikacja dawki w celu poprawy tolerancji.

W międzynarodowej klasyfikacji rozpoznań ICD-10 rak piersi jest klasyfikowany pod kodem: C50.

OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Zgodnie z danymi GBD z 2019 r., wagi niesprawności dla raka piersi zostały oszacowane w zależności od faz choroby i wynoszą od 0,288 dla nowo zdiagnozowanego raka piersi do 0,54 dla terminalnej fazy raka piersi, gdzie „0” oznacza pełne zdrowie, a „1” – zgon.

W Polsce w 2019 r. wg GBD ogółem rak piersi skutkował utratą 828,81 lat życia na 100 tys. (ang. Years of Life Lost, YLL) kobiet oraz utratą 9,54 lat życia (YLL) na 100 tys. mężczyzn.

Zdaniem EMA, pomimo znacznych postępów w leczeniu pacjentów z HR-dodatnim rakiem piersi, rozwój oporności hormonalnej, a tym samym progresja choroby, pozostaje krytycznym problemem. Gdy dojdzie do progresji po leczeniu hormonalnym pierwszego rzutu, opcje leczenia obejmują przejście na inną, wcześniej nie stosowaną terapię hormonalną, przejście na chemioterapię lub na jedną z nowatorskich kombinacji opartych na terapii celowanej. Dwie klasy związków celowanych - inhibitory mTOR, np. ewerolimus, oraz inhibitory CDK4/6, np. palbocycylib, rybocycylib i abemacyclicylib wykazały kliniczną skuteczność i uzyskały dopuszczenie do obrotu w leczeniu zaawansowanego HR+, HER2- raka piersi (EPAR Ibrance, EPAR Verzenio, EPAR Afinitor, EPAR Kisqali), bez odniesienia się do mutacji PIK3CA. Dodatkowo, w przeciwieństwie do kobiet, pacjenci płci męskiej z HR+, HER2- rakiem piersi mają niewiele zatwierdzonych opcji leczenia na skutek różnic w produkcji estrogenów ze względu na płeć, a zatem ich opcje terapeutyczne oparte na leczeniu hormonalnym są ograniczone. Mediana OS w HR+, HER2- raku piersi wynosi 42 miesiące (wartość ta nie uwzględnia występowania mutacja PIK3CA, która została uznana za niezależny negatywny czynnik prognostyczny).

Spśród odnalezionych wytycznych klinicznych, ESO/ESMO 2020 w przypadku HR+, HER2- zaawansowanego raka piersi z mutacją PIK3CA w II linii leczenia u kobiet po menopauzie i mężczyzn uprzednio leczonych inhibitorami aromatazy (AI) rekomendują ocenianą technologię medyczną - alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem. Wytyczne NCCN 2021 również wymieniają alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem jako preferowaną terapię II linii u pacjentów z HR+, HER2-, nawrotowym lub zaawansowanym rakiem piersi z mutacją PIK3CA. W wytycznych podkreślano, że terapia ta dedykowana jest jedynie pacjentom z guzami z mutacją PIK3CA, nie wskazując przy tym alternatywnych opcji leczenia dla pacjentów z tą mutacją. Polskie wytyczne PTOK 2019 nie odnoszą się do leczenia pacjentów z mutacją PIK3CA w HR+, HER2- raku piersi. Należy jednak podkreślić, że wytyczne zostały opublikowane przed zarejestrowaniem alpelisybu przez EMA. W wytycznych PTOK zostały wymienione substancje stosowane w przypadku stwierdzenia progresji choroby w trakcie lub po leczeniu hormonalnym stosowanym w monoterapii. U chorych z progresją po lub w trakcie leczenia AI rekomendowanymi lekami są: tamoksyfen lub skojarzenie fulwestrantu w wysokiej dawce z inhibitorem CDK4/6 lub eksemestan w połączeniu z ewerolimusem. W przypadku progresji w trakcie leczenia tamoksyfenem rekomendowanymi środkami są fulwestrant w wysokiej dawce lub AI.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia, oceniana technologia medyczna nie znajduje się na wykazie leków refundowanych w Polsce. Warto zwrócić uwagę, iż w analizowanym wskazaniu produkt leczniczy Piqray jest stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem, który jest refundowany w leczeniu raka piersi. Z wyjątkiem ewerolimusu, pozostałe terapie zalecane w wytycznych klinicznych po niepowodzeniu I linii hormonoterapii są refundowane w Polsce w ramach kat. A, B i C we wskazaniu ICD-10: C50 tj. w raku piersi. Należy podkreślić, iż w Polsce nie ma finansowanych opcji leczenia dedykowanych pacjentom z mutacją PIK3CA w HR+, HER2- raku piersi.

Oceniane wskazanie nie było poddane wcześniejszej ocenie w AOTMiT.

WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

W Polsce w 2018 roku wykryto 19 023 nowych przypadków raka piersi (kobiety – 18 869, mężczyźni – 154) oraz stwierdzono 6 970 zgonów z tego powodu (kobiety – 6 895, mężczyźni – 75). U kobiet rak piersi był najczęściej rejestrowanym nowotworem złośliwym – 22,5%. Dane szacunkowe wskazują, że w grupie kobiet chorych na raka piersi 70% ma HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi. Mutacje PIK3CA odnotowuje się w 36% wszystkich raków piersi i do 45% w nowotworach HR-dodatnich, HER2-ujemnych. Nie odnaleziono informacji na temat szczegółowego odsetka pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi HR-dodatnim, HER2-ujemnym z mutacją PIK3CA w ogólnej populacji chorych na raka piersi.

Oszacowano, że w Polsce co roku diagnozuje się około 4 821 kobiet \geq 50 r.ż. (przyjęto średni wiek przejścia w stan pomenopauzalny wynoszący 50 lat) z HR-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi z mutacją PIK3CA. Powyższe oszacowanie nie uwzględnia niewielkiej liczby mężczyzn, u których rak piersi występuje bardzo rzadko. Kryteriami zawężającymi powyższą wielkość populacji będą: stwierdzona miejscowo zaawansowana lub rozsiana postać raka piersi oraz stwierdzona progresja choroby w trakcie lub po leczeniu hormonalnym stosowanym w monoterapii.

JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

Produkt leczniczy Piqray został zarejestrowany przez EMA na podstawie międzynarodowego, wieloośrodkowego, randomizowanego, badania klinicznego fazy III z grupą kontrolną przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, w którym stosowano apelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem u kobiet po menopauzie oraz mężczyzn, z zaawansowanym (nawracającym lokoregionalnie lub rozsianym) rakiem piersi HR+, HER2-, u których stwierdzono progresję lub nawrót choroby w trakcie leczenia opartego na inhibitorze aromatazy (stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 lub bez inhibitora CDK4/6) albo po jego zakończeniu. W badaniu oprócz podziału na grupę badaną (apelisyb+fulwestrant, ALP+FUL) i kontrolną (placebo+fulwestrant, PLC+FUL) dokonano dodatkowego podziału wewnątrz obu grup na kohortę z mutacją PIK3CA i kohortę bez mutacji PIK3CA. Kohorty z mutacją PIK3CA dostarczyły danych do wnioskowania na temat skuteczności leku Piqray i zawężenia wskazania rejestracyjnego do pacjentów z potwierdzoną mutacją.

Wiarygodność badania rejestracyjnego oceniono według narzędzia Risk of Bias Tool 1.0 The Cochrane Collaboration – zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 4 z 7 domen. Nie zidentyfikowano wysokiego ryzyka błędu systematycznego w żadnej domenie

EMA uznała za zasadny wybór komparatora w postaci fulwestrantu opierając się na stanie sprawności pacjentów i niskim obciążeniu guzem, co zakwalifikowałoby większość pacjentów do dalszego leczenia hormonalnego zamiast chemioterapii. W populacji biorącej udział w badaniu stwierdzono jednak, że znaczna część pacjentów (85,6%) cierpiała na chorobę oporną na leczenie hormonalne i chemioterapia, mogłyby być odpowiednią opcją w tej sytuacji. Niemniej monoterapia fulwestrantem pozostaje opcją terapeutyczną w grupie badanej, gdyż uznano, że oporność hormonalna nie jest łatwa do zrozumienia w praktyce klinicznej i przyjęto, że jest ona bardziej procesem czasowym niż wydarzeniem. Dostępność innej opcji terapeutycznej bezpośrednio przed chemioterapią stanowi dodatkowo wartościową alternatywę, stąd ustalenie czy chemioterapia przyniosłaby lepsze wyniki niż fulwestrant w tej sytuacji pozostaje wątpliwe.

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, zastosowany w ramieniu kontrolnym badania fulwestrant może być stosowany w populacji zgodnej z analizowanym wskazaniem (bez odniesienia się do statusu mutacji PIK3CA) oraz jest finansowany w raku piersi w Polsce.

Podstawową analizą skuteczności leku Piqray było porównanie rozkładu PFS między dwiema leczonymi grupami. PFS oparty był na lokalnej ocenie radiologicznej guza zgodnie z RECIST 1.1 przez badacza w kohorcie z mutacją PIK3CA. Drugorzędowe punkty końcowe: przeżycie całkowite, jakość życia, odpowiedź na leczenie oraz profil bezpieczeństwa.

Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania:

- Brak jest długoterminowych danych dotyczących całkowitego przeżycia: Zgodnie z wymogiem EMA, w celu dalszego zbadania skuteczności apelisybu w skojarzeniu z fulwestrantem w populacji docelowej,

podmiot odpowiedzialny przedstawi raport, w tym śródkresową i końcową analizę całkowitego przeżycia do dnia 31 sierpnia 2022 r.

- Istnieje ryzyko braku zachowania zaślepienia biorąc pod uwagę wpływ inhibitorów PI3K na poziom glukozy w surowicy i na skórę.
- Mała liczba mężczyzn: Biorąc pod uwagę rzadkość występowania schorzenia wśród mężczyzn, liczebność wydaje się być uzasadniona, jednak może stanowić ograniczenie w zakresie wykrycia rzadkich zdarzeń niepożądanych.
- Mała liczba pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali fulwestrant w grupie badanej (1 pacjent): Ograniczone dane na temat tego, czy wcześniejsza ekspozycja na fulwestrant nie osłabiłaby aktywności przeciwnowotworowej skojarzenia alpelisybu z fulwestrantem - skuteczność nie została ustalona w tej populacji.
- Wśród ograniczeń EMA wskazuje na brak osobnego badania z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2, co stanowi wyraźną grupę zainteresowania, biorąc pod uwagę wysoką częstość i nasilenie epizodów hiperglikemii w grupie alpelisybu i fulwestrantu. Ponadto do badania klinicznego nie włączano pacjentów z cukrzycą typu 1 lub z niewyrównaną cukrzycą typu 2 - bezpieczeństwo nie zostało ustalone u tych pacjentów.

OCENA SIŁY INTERWENCJI

Mediana czasu obserwacji dla OS, wyniosła 30,8 miesiąca (zakres 0,4-53,4 miesiąca). Mediana OS w grupie ALP+FUL wyniosła 40,6 miesiąca (95% CI: 32,2; NE) vs 31,2 miesiąca (95% CI: 26,8; NE) w grupie PLC+FUL (HR = 0,77, 95% CI: 0,56, 1,06, jednostronna wartość p = 0,06). Zebrane dane nie pozwoliły na zgromadzenie dowodów wskazujących na różnicę w całkowitym przeżyciu między grupą badaną i kontrolną

Nie zaobserwowano różnic między badanymi ramionami pod względem czasu pogorszenia ogólnego stanu zdrowia (HR = 1,03; 95% CI: 0,72; 1,48). Nie zaobserwowano również różnic w czasie do ostatecznego pogorszenia stanu sprawności ECOG (HR = 1,00; 95% CI: 0,65; 1,53).

Mediana czasu obserwacji dla PFS wyniosła 35,6 miesiąca. Mediana PFS oparta na ocenie radiologicznej przeprowadzonej przez badacza w grupie ALP+FUL wyniosła 11,0 miesięcy (95% CI: 7,5; 14,5), a w grupie PLC+FUL 5,7 miesiąca (95% CI: 3,7; 7,4). Oszacowano HR na wartość 0,64 (95% CI: 0,50; 0,81).

Wskaźnik odpowiedzi ogółem (ORR) w grupie ALP + FUL wyniósł 26,6% (95% CI: 20,1; 34,0), a w grupie PLC + FUL 12,8% (8,2; 18,7), p=0,006, co można zinterpretować jako poprawę ORR w grupie ALP+FUL w porównaniu z grupą kontrolną.

Bezpieczeństwo: Związane z leczeniem zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia występowały sześciokrotnie częściej w ramieniu ALP + FUL w porównaniu do ramienia PLC+FUL (66,9% vs 11,8%). SAE 3. i 4. stopnia związane z leczeniem występowały również zdecydowanie częściej w grupie ALP+FUL (18,7% vs 1,4%), co wiązało się ze znacznie częstszym przerwaniem leczenia (26,1% vs 5,6%) i modyfikacją dawki (79,2% w porównaniu do 23%) w grupie badanej.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3 lub 4 występującymi w badaniu klinicznym były: podwyższenie stężenia glukozy w osoczu (39,1%), wysypka (19,4%), wzrost aktywności gammaglutamylotranspeptydazy (12,0%), zmniejszenie liczby limfocytów (9,2%), biegunka (7,0%), wzrost aktywności lipazy (7,0%), hipokaliemia (6,3%), zmęczenie (5,6%), zmniejszenie masy ciała (5,3%), niedokrwistość (4,9%), nadciśnienie tętnicze (4,6%), wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (4,2%), nudności (2,8%), zwiększenie stężenia kreatyniny (2,8%), zapalenie jamy ustnej (2,5%), hipokalcemia (2,1%) oraz zapalenie błon śluzowych (2,1%). Hiperglikemia jest głównym zagadnieniem dotyczącym bezpieczeństwa, które należy wziąć pod uwagę ze względu na wysoką częstość i nasilenie epizodów hiperglikemii w grupie ALP+FUL. W badaniu uwzględniono pacjentów z cukrzycą typu 2 w wywiadzie. ChPL wskazuje, że pacjenci z cukrzycą w wywiadzie mogą wymagać intensywnego leczenia cukrzycy i powinni być ściśle monitorowani.

OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

Koszty terapii: Brak danych.

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

Odnaleziono jedną negatywną rekomendację refundacyjną, wydaną 20.01.2021r. przez francuską agencję HAS. Agencja uzasadnia swoją decyzję podając jako aktualny standard leczenia zaawansowanego raka piersi HR+, HER2- połączenie terapii hormonalnej z inhibitorami CDK4/6, a w przypadku braku wcześniej dostępnego specyficznego leczenia pacjentów z mutacją PIK3CA, pacjenci ci są leczeni niezależnie od statusu ich mutacji.

Dodatkowo w odnalezionym dokumencie G-BA wskazało na brak dodatkowych korzyści lub mniejsze korzyści w stosunku do uwzględnionych komparatorów w przypadku stosowania leku Piqray (alpelisyb).

OCENA NIEPEWNOSCI WNIOSKOWANIA

Brak długoterminowych wyników, które są niezbędne do bardziej wiarygodnego wnioskowania odnośnie efektywności klinicznej. Na podstawie zebranych danych nie wykazano istotnego wpływu na poprawę przeżycia całkowitego oraz zaobserwowano brak wpływu na jakość życia w porównaniu do zastosowanego komparatora. Dodatkową korzyść zaobserwowano w przeżyciu wolnym od progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie. Zaobserwowano przewagę występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem alpelisybem w porównaniu z komparatorem. Należy również wspomnieć o rozbieżnej opinii członków CHMP dotyczącej dopuszczenia do obrotu leku Piqray w ocenianym wskazaniu. W rozbieżnej opinii wskazano, iż stosowanie leku Piqray powinno być dostępne również dla pacjentów po wcześniejszej hormonoterapii w skojarzeniu z inhibitorami CDK4/6.

14. Polivy (polatuzumab wedotyna)

we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych

CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

Produkt leczniczy Polivy (polatuzumab wedotyny) jest lekiem przeciwnowotworowym – koniugatem przeciwciała monoklonalnego i leku antymitotycznego (grupa ATC: L01XC37). Lek został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Posiada status leku sierocego.

Polivy jest zarejestrowany do stosowania w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

Zalecana dawka leku Polivy to 1,8 mg/kg mc., podawana w infuzji dożylniej co 21 dni przez 6 cykli (maksymalna dawka to 240 mg na cykl). Zalecana dawka bendamustyny, stosowanej w skojarzeniu z Polivy, wynosi 90 mg/m² pc./dobę w 1. i 2. dniu każdego cyklu, a zalecana dawka rytuksymabu wynosi 375 mg/m² pc. w 1. dniu każdego cyklu.

W międzynarodowej statystycznej klasyfikacji chorób i problemów zdrowotnych ICD-10 DLBCL jest sklasyfikowany pod kodem: C83.3, ale w praktyce klinicznej w Polsce opisywany jest również szerszym kodem C83.

OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Nie odnaleziono szczegółowych informacji na temat obciążenia chorobą dla ocenianego wskazania., w związku z tym przedstawiono dane dla populacji szerszej - chłoniaki nie-Hodgkina. Zgodnie z danymi GBD wagi niesprawności (0 – pełne zdrowie, 1 – zgon) dla chłoniaka nie-Hodgkina (z wyłączeniem chłoniaka Burkitta) zostały oszacowane w zależności od fazy choroby i wynoszą od 0,288 dla nowo zdiagnozowanego chłoniaka nie-Hodgkina, przez 0,049 w kontrolowanej fazie choroby, do 0,54 w terminalnej fazie choroby. W Polsce w 2019 r. wg GBD ogółem chłoniaki nie-Hodgkina skutkowały utratą 107,84 lat życia na 100 tys. (ang. Years of Life Lost, YLL) wśród kobiet oraz utratą 157,92 lat życia (YLL) na 100 tys. wśród mężczyzn.

Mediana wieku rozpoznania DLBCL wg piśmiennictwa wynosi 65 lat.

Większość pacjentów z nawrotowym/opornym (ang. relapsed/refractory, R/R) DLBCL nie kwalifikuje się do przeszczepienia komórek macierzystych (ang. stem cell transplantation, SCT) z powodu wieku, chorób współistniejących lub choroby niewrażliwej na chemioterapię. Rokowanie pacjentów z R/R DLBCL jest złe, z medianą całkowitego przeżycia (OS) wynoszącą około 6 miesięcy.

Według raportu EMA u pacjentów z R/R DLBCL niekwalifikujących się do SCT, niewiele jest opcji terapeutycznych dostępnych w II linii leczenia, głównie schematy opierające się na platynie i/lub gemcytabinie i udział w badaniach klinicznych nad nowymi lekami. W III i kolejnych liniach leczenia pacjenci otrzymują terapię paliatywną lub proponuje im się udział w badaniach klinicznych. EMA wskazuje również na możliwość zastosowania terapii CAR-T u pacjentów z R/R DLBCL. Zdaniem EMA u pacjentów z R/R DLBCL niekwalifikujących się do SCT lub u których przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych okazało się nieskuteczne istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna. Mniej niż połowa pacjentów, którzy poddawani są SCT uzyskuje wyleczenie, natomiast w przypadku pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia wskazuje się generalnie na brak możliwości przedłużenia okresu kontroli choroby. Ponadto u pacjentów opornych na terapię I linii, nawet w przypadku otrzymania przez nich terapii ratunkowej, a następnie autologicznego SCT, współczynnik 3-letniego przeżycia bez progresji choroby wynosi 17%.

Polatuzumab wedotyny jest wskazywany w wytycznych PTOK 2020 jako wartościowa opcja terapeutyczna w ocenianym wskazaniu. Również w wytycznych NCCN 2021 polatuzumab wedotyny wymieniany jest wśród preferowanych terapii co najmniej II linii w DLBCL. Wytyczne ESMO 2015/2016 (opublikowane przed datą rejestracji w Europie leku Polivy) nie odnoszą się do ocenianej terapii.

Wśród rekomendowanych terapii do stosowania u pacjentów z R/R DLBCL niekwalifikujących się do SCT, oprócz wskazanej powyżej, w wytycznych wymieniane są:

- chemioterapia ratunkowa, piksantron, udział w badaniu klinicznym (PTOK 2020);

- chemioterapia, udział w badaniu klinicznym, paliatywna radioterapia zajętego miejsca, najlepsze leczenie wspomagające, terapia CAR-T po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego (NCCN 2021);
- schematy chemioterapii oparte na związkach platyny i/lub gemcytabinie, udział w badaniu klinicznym, piksantron, terapia CAR-T w opornym DLBCL (ESMO 2015/2016).

W ocenianym wskazaniu w Polsce w ramach programu lekowego refundowany jest piksantron (zawężenie refundacji do 3 lub 4 linii leczenia). Ponadto w ramach katalogu chemioterapii w przypadku kodu ICD-10 C83.3 refundowany jest szereg leków, w tym: rytuksymab, karboplatyna, cisplatyna, gemcytabina (w przypadku pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe), które są głównymi składowymi schematów chemioterapii rekomendowanych w wytycznych w analizowanym wskazaniu. Bendamustyna nie jest refundowana w ramach kodu ICD-10 C83.3 ale jest refundowana we wskazaniu chłoniak nieziarniczy rozlany dla podkodów: C83.0, C83.1, C83.2, C83.8 i C83.9. Ponadto w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu „nowotwory złośliwe” dostępny jest m.in. prednizon i deksametazon. W przypadku braku opcji terapeutycznej pacjentowi poddawani są najlepszej terapii podtrzymującej, dostępnej np. w ramach lecznictwa zamkniętego.

WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

W Europie częstość występowania DLBCL szacuje się na 3,8 przypadków na 100 000 ogólnej populacji na rok i wzrasta ona z wiekiem. Według danych KRN w 2018 r. w Polsce na chłoniaki nieziarnicze rozlane (ICD-10: C83) zachorowało 1 541 osób (surowy współczynnik zachorowalności wyniósł 4,27/100 tys. u mężczyzn i 3,77/100 tys. u kobiet), a zmarło łącznie 575 osób (wsp. surowy 1,59/100 tys. u mężczyzn i 1,41/100 tys. u kobiet).

Uwzględniając zapadalność na DLBCL w Europie na poziomie 3,8 / 100 000 / rok, odsetek osób z DLBCL, u których rozwija się nawrót / oporność na poziomie 33% z EPAR Polivy oraz wielkość populacji Polski na podstawie danych GUS oszacowano, że populacja pacjentów z nawrotnym/opornym DLBCL w Polsce może wynosić ok. 481 osób / rok. Ponadto na podstawie danych KRN z 2018 r. dotyczących zapadalności na chłoniaki nieziarnicze rozlane (ICD-10 C83) na poziomie 1 541 zachorowań oraz odsetka z raportu EPAR Polivy oszacowano, że populacja pacjentów z nawrotnym/opornym DLBCL w Polsce może wynosić 509 osób / rok (przyjęto założenie, że wszyscy pacjenci zakwalifikowani do kodu C83 to pacjenci z DLBCL). Należy mieć na uwadze, że powyższe wartości uwzględniają pacjentów bez względu na możliwość przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

Lek Polivy zarejestrowano na podstawie wyników badania fazy Ib/II GO29365, w ramach którego fazę II stanowiła m.in.: część randomizowana badania uwzględniająca pacjentów z R/R DLBCL niekwalifikujących się do SCT przydzielonych do ramienia polatuzumabu wedotyny (POL) w skojarzeniu z rytuksymabem (RTX) i bendamustyną (BEN) oraz ramienia RTX + BEN. Mediana czasu obserwacji podczas której zebrano dane uwzględnione w procesie rejestracji wyniosła 22 miesiące. W badaniu ocena przeżycia całkowitego (OS, ang. overall survival) była eksploracyjnym punktem końcowym. Nie oceniono jakości życia pacjentów. Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek całkowitych odpowiedzi (CR ang. complete response) na podstawie wyniku w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej z tomografią komputerową (ang. positron emission tomography-computed tomography, PET-CT), określony przez niezależny komitet oceniający (ang. Independent Review Committee, IRC). Wśród drugorzędowych i eksploracyjnych punktów końcowych oceniono m.in: przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival, PFS), obiektywną odpowiedź na leczenie (ang. objective response, OR), czas trwania odpowiedzi na leczenie oraz przeżycie wolne od zdarzeń. Większość punktów końcowych oceniana była zarówno przez IRC oraz badacza.

Opierając się na ocenie NICE ryzyko popełnienia błędu systematycznego w badaniu GO29365 ocenione narzędziem przygotowanym przez Cochrane Collaboration określono jako niskie/niejasne. Główne ryzyko błędu systematycznego wynikało z braku zastosowania podwójnego zaślepienia w badaniu.

Europejska Agencja Leków wskazała następujące ograniczenia badania GO29365:

- Badanie II fazy przeprowadzone z udziałem z niewielkiej (N=80), niejednorodnej grupy pacjentów pod względem rokowania;
- Badanie rejestracyjne było badaniem otwartym, a punkty końcowe oceniane były zarówno przez niezależny komitet oceniający jak i przez badacza. Wyniki oceny badacza należy traktować z ostrożnością z uwagi na możliwość subiektywnej oceny;
- Nie oceniano punktów końcowych związanych z jakością życia pacjentów. Jest to ograniczenie z uwagi na zdarzenia niepożądane obserwowane w grupie pacjentów stosujących polatuzumab wedotyny, w szczególności występowanie obwodowej neuropatii;

- W analizowanej części badania GO29365 nie postawiono żadnej właściwej hipotezy statystycznej (nie testowano hipotezy superiority lub non-inferiority). Ponadto OS i PFS (oceniány przez badacza) były eksploracyjnymi punktami końcowymi, niekontrolowanymi prawdopodobieństwem popełnienia błędu pierwszego rodzaju.

Ponadto w raporcie EMA z oceny leku Polivy przedstawiono rozbieżne stanowiska członków Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medical Products for Human Use, CHMP) z dnia 14 listopada 2019 r., którzy nie zgodzili się z pozytywną opinią CHMP zalecającą przyznanie warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla preparatu Polivy.

W pierwszej rozbieżnej opinii wskazano, że nie ma pewności, czy produkt leczniczy Polivy ma podobną lub większą skuteczność niż dostępne terapie dla populacji docelowej oraz wskazano, że przy zróżnicowanym profilu bezpieczeństwa i/lub poprawie opieki nad pacjentem oceniana technologia nie jest uznawana za MTA (major therapeutic advantage) per se.

W drugiej rozbieżnej opinii podkreślono, że skuteczność preparatu Polivy nie została odpowiednio wykazana. W konsekwencji bilans korzyści do ryzyka nie okazał się pozytywny. W opinii wskazano na: niską liczebność populacji, eksploracyjny charakter badania, wykazany niespodziewany wzrost OS o nominalnej istotności statystycznej, faworyzowanie ramienia eksperymentalnego biorąc pod uwagę parametry wyjściowe oraz niepewność dot. wyników skuteczności.

OCENA SIŁY INTERWENCJI

W badaniu GO29365 ocenianym eksploracyjnym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS). Mediana OS w grupie otrzymującej POL+BEN+RTX wyniosła 12,4 miesiąca w porównaniu do 4,7 miesiąca w grupie kontrolnej otrzymującej BEN+RTX. Szacowany dla OS nieskorygowany współczynnik HR wyniósł 0,42 (95% CI: 0,24; 0,75, $p=0,0023$). Po uwzględnieniu wyjściowych kowariancji HR dla OS skorygowano do 0,59. Uwzględniono kowariancje: obecność pierwotnej oporności, liczbę wcześniejszych linii terapii, międzynarodowy indeks prognostyczny i wcześniejsze przeszczepienie komórek szpiku.

W badaniu GO29365 nie oceniano punktów końcowych związanych z jakością życia pacjentów.

Czas wolny od progresji został oceniony przez badacza (eksploracyjny punkt końcowy) oraz niezależny komitet oceniający (IRC) (II-rzędowy punkt końcowy). W ocenie IRC, mediana PFS w ramieniu POL+BEN+RTX badania wyniosła 9,5 miesiąca w porównaniu do 3,7 miesiąca w ramieniu kontrolnym. Oszacowany, nieskorygowany HR dla PFS w ocenie IRC wyniósł 0,36 (95%CI: 0,21; 0,63; $p=0,0002$). W ocenie badacza, mediana PFS w grupie otrzymującej POL+BEN+RTX wyniosła 7,6 miesiąca w porównaniu do 2 miesięcy w grupie kontrolnej. Szacowany dla PFS w ocenie badacza nieskorygowany współczynnik HR wyniósł 0,34 (0,20; 0,57; $p<0,0001$).

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był odsetek odpowiedzi całkowitych (CR) po zakończeniu leczenia (6-8 tygodni po 1. dniu cyklu 6. lub ostatnim podaniu leczenia w ramach badania), oceniany za pomocą PET-CT przez IRC. Wśród pacjentów leczonych POL+BEN+RTX odpowiedź całkowitą uzyskało 40% pacjentów (16/40), natomiast w ramieniu komparatora odpowiedź całkowitą uzyskało 17,5% pacjentów (7/40). Różnica w odsetkach całkowitych odpowiedzi pomiędzy ramiona badania wyniosła 22,5% (95% CI: 2,6; 40,2; $p=0,0261$).

Najnowsze wyniki badania GO29365 przedstawione w abstrakcie konferencyjnym Sehn 2020 dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 42,9 miesięcy wskazały, że mediana OS w ramionach POL+BEN+RTX i BEN+RTX wyniosła odpowiednio: 12,4 miesiąca i 4,7 miesiąca. Mediana przeżycia wolnego od progresji oceniana przez IRC wyniosła 9,2 miesiąca w grupie POL+BEN+RTX i 3,7 miesiąca w grupie BEN+RTX, z HR wynoszącym 0,4 (95%CI: 0,2; 0,7).

Najczęściej zgłaszany ($\geq 30\%$) działaniami niepożądanymi w trakcie badania z zastosowaniem POL+BEN+RTX była: niedokrwistość (46,7%), trombocytopenia (46,7%), neutropenia (46,7%), zmęczenie (40,0%), biegunka (37,8%), nudności (33,3%) i gorączka (33,3%). Działaniem niepożądanym prowadzącym do zakończenia leczenia tym schematem u $> 5\%$ pacjentów była małopłytkowość (6,0%).

Autorzy abstraktu Sehn 2020 wskazują, że dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 42,9 miesięcy nie było nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa w przypadku ramienia POL+BEN+RTX.

OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

Oszacowania własne

Oszacowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej dotyczy populacji w wieku 69 lat (wartość przyjęta za medianą wieku pacjentów w badaniu rejestracyjnym – wartość uśredniona dla grupy interwencji i komparatora), dla której przewidywane lata życia wynoszą ok. 16 lat.

Przewidywane lata życia oszacowano odpowiednio na 2,15 lat dla POL+BR (1), 7,00 lat dla POL+BR (2) i 0,80 roku dla komparatora. UN oszacowano jako utracone lata życia spowodowane chorobą, które przy zastosowaniu komparatora wynoszą 14,89 lat. Utracone lata życia przy stosowaniu ocenianej technologii w wariantcie podstawowym wynoszą 13,4 lat, natomiast w wariantcie alternatywnym 8,69 lat.

Oszacowana wartość oczekiwana inkrementalnego efektu zdrowotnego w postaci zyskanych lat życia (LYG) dla terapii POL+BR (1) wyniosła 0,719 LYG (95%CI: 0,547–0,996); w wariantcie optymistycznym: 1,481 LYG; w wariantcie pesymistycznym: 0,061 LYG), a dla terapii POL+BR (2) wyniosła 0,726 (nie oszacowano 95%CI, wariantu optymistycznego i pesymistycznego).

Koszt stosowania przez 6 cykli (zalecany czas terapii) polatuzumabu wedotyny oszacowano na [REDACTED]. Łączy koszt stosowania przez 6 cykli POL+RTX+BEN oszacowano na [REDACTED].

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER wyniósł: [REDACTED] PLN/LYG w horyzoncie badania (dla POL+BR (2): [REDACTED] PLN/LYG) i [REDACTED] PLN/LYG w horyzoncie dożywoćnim (dla POL+BR (2): [REDACTED] PLN/LYG), przekraczając próg opłacalności kosztowej odpowiednio o [REDACTED] razy.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. Dla terapii POL+BR (1) oszacowany współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego przy zmianie kosztów mieścił się w zakresie [REDACTED] PLN/LYG w horyzoncie badania [REDACTED] PLN/LYG w horyzoncie dożywoćnim, nie przekraczając progu efektywności kosztowej. Oszacowane oczekiwane współczynniki efektywności kosztów dla stałego kosztu przy zmianie efektów zdrowotnych wynoszą ok. [REDACTED] PLN/LYG w horyzoncie badania oraz [REDACTED] PLN/LYG w horyzoncie dożywoćnim i nie przekraczają progu efektywności kosztowej.

Dla wariantu alternatywnego POL+BR (2) oszacowany współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego przy zmianie kosztów mieścił się w zakresie [REDACTED] PLN/LYG w horyzoncie badania i [REDACTED] PLN/LYG w horyzoncie dożywoćnim, nie przekraczając progu efektywności kosztowej. Oszacowane oczekiwane współczynniki efektywności kosztów dla stałego kosztu przy zmianie efektów zdrowotnych wynoszą ok. [REDACTED] PLN/LYG w horyzoncie badania oraz ok. [REDACTED] PLN/LYG w horyzoncie dożywoćnim i nie przekraczają progu efektywności kosztowej.

Wyniki innych analiz ekonomicznych

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 analiz ekonomicznych (AE) złożonych przez podmiot odpowiedzialny leku Polivy w różnych krajach europejskich wraz z dossier refundacyjnym oraz dwie niezależne analizy ekonomiczne opublikowane w czasopiśmie recenzowanych. Wszystkie analizy dotyczyły analizowanego wskazania.

W AE ocenionej przez brytyjski NICE terapię POL + BEN + RTX porównano z terapią BEN + RTX w horyzoncie dożywoćnim. ICUR oszacowany przez wnioskodawcę wyniósł 35 663 GBP/QALY, a oszacowany przez NICE wyniósł 47 101 GBP/QALY. W ocenie NICE szacunki opłacalności mieszczą się w zakresie, który NICE uznaje za dopuszczalne.

W AE ocenionej przez szkocki SMC terapię POL + BEN + RTX porównano z terapią BEN + RTX w horyzoncie dożywoćnim. W oszacowaniu SMC ICUR wyniósł 27 396 GBP/QALY. W decyzji wskazano, że rekomendacja jest uzależniona od zapewnienia efektywności kosztowej leku.

W AE ocenionej przez holenderski ZiN POL + BEN + RTX porównano z terapią BEN + RTX w horyzoncie dożywoćnim. ICUR oszacowany przez ZiN wyniósł 48 477 EUR/QALY (inkrementalne QALY 1,13) i plasował się poniżej progu opłacalności w Holandii, który wynosi 80 000 EUR/QALY.

Agencja niemiecka GB-A, zgodnie z przepisami ustawy, w przypadku leków uznanych przez EMA za sieroce przygotowuje obliczenia jedynie liczby pacjentów i kosztów terapii, które wyniosły 105 821,59 EUR/ pacjenta. Ewentualna ocena ekonomiczna, będzie przeprowadzona jeśli po pierwszych 12 miesiącach kalendarzowych od wprowadzenia terapii do refundacji jej koszt przekroczy 50 mln euro.

W AE ocenionej przez TLV terapię POL + BEN + RTX porównano z terapią BEN + RTX w horyzoncie dożywoćnim. W scenariuszu podstawowym podmiotu odpowiedzialnego ICUR wyniósł 238 676 SEK (inkrementalne QALY 2,18). TLV szacuje, że gdy Polivy jest dostępny tylko w opakowaniach po 140 mg, ICUR wynosi od 830 000 do 1 650 000 SEK, a gdy dostępne będą opakowania 30 mg, szacunki te spadną do między 620 000 a 1 230 000 SEK za QALY. W dokumencie TLV nie odnaleziono informacji o progu opłacalności.

W AE ocenionej przez HAS terapię POL + BEN + RTX porównano z chemioterapią standardową w horyzoncie 10-letnim. Oszacowany ICUR wyniósł 43 104 EUR/QALY. Nie odnaleziono informacji o progu opłacalności.

W pozostałych dwóch analizach opublikowanych w czasopiśmie recenzowanych przeprowadzono AE z perspektywy Stanów Zjednoczonych dla porównania terapię POL + BEN + RTX z terapią BEN + RTX w horyzoncie dożywoćnim. W publikacji Patel 2020 oszacowany ICUR wyniósł 52 519 USD/QALY (inkrementalne

QALY 1,76), a w publikacji Betts 2020 wyniósł 35 864 USD/QALY (inkrementalne QALY 2,57). W obu publikacjach wskazano na opłacalność ocenianej terapii.

Rekomendacje refundacyjne zagranicznych Agencji HTA

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 6 ocen krajowych agencji HTA (Anglia, Szkocja, Holandia, Niemcy, Szwecja i Francja). Warunkowo pozytywne rekomendacje refundacyjne wydały agencje działające w Anglii i Szkocji. W swojej opinii NICE wskazał na brak alternatywnej terapii u pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B, którzy nie mogą mieć przeszczepionych krwiotwórczych komórek macierzystych. Analiza kliniczna oceniana przez NICE wskazała, na wydłużenie czasu życia i czasu wolnego od progresji u pacjentów stosujących terapię skojarzoną POL+BEN+RTX. Holenderska agencja także uznała korzyść płynącą z terapii produktem Polivy, z zastrzeżeniem włączenia leku do refundacji po wynegocjowaniu ceny i umieszczeniu produktu w grupie leków monitorowanych ze względu na spodziewane wysokie koszty terapii. W Niemczech z uwagi na status leku sierocego nadany w procesie dopuszczenia do obrotu przez EMA, przyjmuje się, że lek ma dodatkową korzyść zdrowotną (w dossier refundacyjnym nie jest wymagane przedłożenie dowodów na dodatkową korzyść zdrowotną, ani przedstawianie komparatorów). Z tego powodu agencja niemiecka nie oceniała skuteczności klinicznej polatuzumabu wedotyny.

Negatywną opinię refundacyjną wydała francuska agencja (HAS), uzasadniając swoją decyzję niewystarczającą korzyścią ze stosowania preparatu Polivy, niepewnością co do uzyskanych wyników, ograniczeniami badania rejestracyjnego, brakiem klinicznego znaczenia komparatora (BEN+RTX) we Francji, niepewnością co do rejestracji postaci liofilizowanej, gdy w badaniu stosowano lek Polivy w postaci płynu.

Agencja szwedzka, w swojej opinii wskazała, że na podstawie dostępnych danych bardzo trudno jest oszacować dodatkowy efekt wynikający z dodania leku Polivy do terapii RTX+BEN oraz koszt inkrementalny za rok życia skorygowany o jakość wynikający z porównania terapii POL+BEN+RTX i BEN+RTX.

OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

- Rejestracja leku na podstawie wyników randomizowanego badania II fazy bez zaślepienia, przeprowadzonego z udziałem z niewielkiej, niejednorodnej grupy pacjentów (N=80) pod względem rokowania;
- Komparator wybrany w badaniu (BEN+RTX) może nie mieć znaczenia klinicznego w Polsce (nie jest bezpośrednio wskazywany w wytycznych PTOK 2020),
- Punkty końcowe OS i PFS oceniane przez badacza były eksploracyjnymi punktami końcowymi. Dodatkowo w badaniu nie oceniano jakości życia,
- Brak równowagi pod względem czynników rokowniczych między ramionami POL+ BEN+RTX i BEN+RTX (w szczególności w zakresie przyczyn niekwalifikowania się do przeszczepienia oraz czynników prognostycznych choroby), która może faworyzować ramię badanej interwencji.
- EMA wskazuje, iż niezbędne są dodatkowe dane, aby potwierdzić rozmiar i czas trwania efektu w większej populacji (warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu). Brak pełnej zgodności członków CHMP co do rejestracji leku.

15. Pretomanid FGK/Drovprela (pretomanid)

we wskazaniu: gruźlica lekooporna (MDR, XDR)

CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

Produkt leczniczy Pretomanid FGK, którego substancją czynną jest pretomanid, stosuje się w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem u dorosłych w leczeniu gruźlicy płuc o rozszerzonej oporności na leki (ang. extensively drug resistant, XDR) lub wielolekoopornej (ang. multidrug-resistant, MDR) u osób nietolerujących lub niereagujących na leczenie.

Pretomanid FGK uzyskał grupę ATC: J04, czyli należy do leków z grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwniekcyjne stosowane ogólnie, leki przeciwprątkowe. Został uznany za „lek sierocy” (lek stosowany w rzadkich chorobach) w dniu 29.11.2007 r.²⁴, natomiast pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie UE otrzymał w dniu 31.07.2020 r.²⁵

Na początku 2021 roku lek Pretomanid FGK otrzymał nową nazwę handlową: Dovprela.

Zalecana dawka pretomanidu to 200 mg (jedna tabletkę) raz na dobę przez 26 tygodni. Pretomanid należy podawać wyłącznie w skojarzeniu z bedakiliną (400 mg raz na dobę przez 2 tygodnie, a następnie 200 mg 3 razy na tydzień [z co najmniej 48-godzinnym odstępem między dawkami] doustnie przez łącznie 26 tygodni) i linezolidem (1200 mg na dobę doustnie przez maksymalnie 26 tygodni).

Łączny czas trwania leczenia pretomanidem w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem wynosi 26 tygodni. U pacjentów, u których po 26 tygodniach nie wystąpiła odpowiednia odpowiedź na leczenie, można rozważyć wydłużenie czasu trwania leczenia.²⁶

OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Gruźlica jest chorobą zakaźną powodowaną przez prątki z grupy *Mycobacterium tuberculosis complex*. Najczęstszą postacią gruźlicy jest postać płucna, a postać pozapłucna może atakować m.in. węzły chłonne, układ moczowo-płciowy, układ kostno-stawowy, ośrodkowy układ nerwowy.²⁷

Dane Głównego Inspektoratu Sanitarnego wskazują dla 2019 roku wskazują, że zarejestrowano w Polsce 5 321 przypadków gruźlicy, w tym 102 przypadki odporne na 1 lek przeciwprątkowy oraz 43 szczepy wielolekooporne. Przypadki gruźlicy wielolekoopornej stanowią zatem poniżej 1% nowo rejestrowanych przypadków.²⁸ Szacuje się, że jeden chory obficie prątkujący, nie leczony zakaża około 10-15 osób w ciągu roku. Późno wykryty chory zakaża znacznie więcej osób.²⁹ WHO wskazuje, że bez odpowiedniego leczenia umiera około 45% osób z gruźlicą oraz prawie wszyscy nosiciele wirusa HIV z gruźlicą.³⁰

W związku z powyższym gruźlica jest chorobą zagrażającą życiu, o szczególnym znaczeniu dla zdrowia publicznego. Leczenie jest długoterminowe i polega na podawaniu choremu kombinacji różnych antybiotyków.³¹ Jest ono w Polsce obowiązkowe³² stąd konieczne jest zapewnienie skutecznej terapii. Pojawianie się szczepów bakterii opornych stanowi istotny problem dlatego zapobieganie rozprzestrzenianiu się tych szczepów jest priorytetem działań epidemiologicznych zarówno w Polsce, jak i na całym świecie.

Odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną pacjentów z gruźlicą MDR i XDR mogłyby być zwiększenie skuteczności leczenia oraz zastosowanie znacznie krótszego i prostszego schematu leczenia.

Szacowana utrata lat życia w pełnym zdrowiu (YLLs) w związku z gruźlicą wynosi 39,10 na 100 tys., a lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALYs) w związku z gruźlicą: 44,26 na 100 tys.

Wytyczne WHO z 2020 roku uwzględniają stosowanie leku pretomanid w schemacie BPaL zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem. Ze względu na możliwość wyboru różnych, indywidualnych schematów leczenia gruźlicy, niemożliwe staje się określenie jednego komparatora.

²⁴ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu307513> [data dostępu: 20.01.2021]

²⁵ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pretomanid-fgk> [data dostępu: 20.01.2021]

²⁶ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pretomanid-fgk-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 20.01.2021]

²⁷ Interna Szczeklika, Mały Podręcznik 2019/2020, Medycyna Praktyczna, 2019, s.531-540.

²⁸ Stan Sanitarny Kraju w roku 2019, Główny Inspektorat Sanitarny, Warszawa 2020 <https://www.gov.pl/web/gis/raport---stan-sanitarny-kraju> [data dostępu: 21.01.2021]

²⁹ <https://www.gov.pl/web/wsse-poznan/gruzlica> [data dostępu: 13.01.2021]

³⁰ Tuberculosis, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis> [data dostępu: 05.11.2020]

³¹ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu307513> [data dostępu: 31.12.2020]

³² Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (Dz.U.2020.1845 t.j. z dnia 2020.10.20) <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20200001845/U/D20201845Lj.pdf>

Produkt leczniczy Pretomanid FGK nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT. W ramach wskazania gruźlica, od roku 2015, Agencja rozpatrywała następujące substancje: bedakilina, cicloserinum, rifabutinum, clofaziminum, ethionamide. Spośród nich tylko bedakilina otrzymała negatywną rekomendację Prezesa Agencji.

W ramach refundacji wymienionych w obwieszczeniu MZ³³ we wskazaniu gruźlica refundowanych jest łącznie 5 leków. Cztery spośród leków stosowanych w ramach schematów leczenia gruźlicy są refundowane we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Obejmuje to refundację apteczną.

W refundacji w ramach programu lekowego i chemioterapii nie znajdują się leki we wskazaniu gruźlica, ani leki stosowane w ramach schematów leczenia gruźlicy i zarejestrowanych we wszystkich wskazaniach na dzień wydania decyzji.

W ramach dostępności leków poza przepisami obwieszczenia MZ dostępnych jest 16 leków wydawanych z przepisu lekarza zgodnych z schematami leczenia gruźlicy, oraz 7 leków dostępnych w ramach lecznictwa zamkniętego.

Leczenie gruźlicy w warunkach szpitalnych jest w pełni refundowane.

WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Wielkości populacji kwalifikującej się do leczenia oszacowano na 40 osób rocznie. Terapia pretomanidem trwa 26 tygodni, a więc kończy się w ramach jednego roku - nie występuje zjawisko kumulacji pacjentów. Należy się jednak liczyć z możliwością zwiększania populacji, co może zależeć od zwiększonej migracji ludzi (kontakty z ludnością krajów, gdzie leczenie gruźlicy jest nieprawidłowe).

JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

Zidentyfikowano niepewności w ocenie leku dot. badania rejestracyjnego Nix-TB, a wynikają z jego jakości: badanie jednoramienne, bez komparatora, nieliczna populacja, czas obserwacji 24 msc po leczeniu, z czego wyniki obejmują tylko 6 msc od rozpoczęcia leczenia. Brak zrandomizowanej grupy kontrolnej uniemożliwia przeprowadzenie analizy porównawczej. Do badania wzięto zbyt małą próbę badanych, aby prawidłowo ocenić bezpieczeństwo, zwłaszcza aby móc zidentyfikować rzadkie zdarzenia niepożądane. Natomiast zbyt krótki czas obserwacji uniemożliwia określenie wystąpienia potencjalnych zdarzeń odległych. Dodatkowo badanie zostało przeprowadzone tylko w jednym kraju, co potencjalnie ogranicza możliwość przeniesienia wyników na polską populację. W badaniu określono punkty końcowe, skupiając się na tych dotyczących wyleczenia, przy czym nie uwzględniono punktów końcowych dotyczących jakości życia. Ze względu na charakter choroby uwagi te jednak mają mniejsze znaczenie, szczególnie brak komparatora, w przypadku gruźlicy XDR nie zaburza istotnie wnioskowania (założenie, że nie istnieje skuteczny reżim postępowania i szansa na samoistną remisję jest niewielka).

OCENA SIŁY INTERWENCJI

Wyniki dotyczące badania pokazują, że gruźlicę XDR i MDR można leczyć skutecznie schematem obejmującym trzy leki doustne (pretomanid w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem) przez 26 tygodni. Pomimo tego, że te formy gruźlicy były trudnymi do leczenia stanami, powodzenie leczenia wyniosło 90%, które może być porównywalne do tego uzyskiwanego przy standardowym schemacie leczenia infekcji wrażliwych. Ryzyko nawrotu choroby po leczeniu jest niskie. Wyniki są spójne dla wszystkich podgrup pacjentów w ramach badania (gruźlica XDR i MDR, pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV i bez).

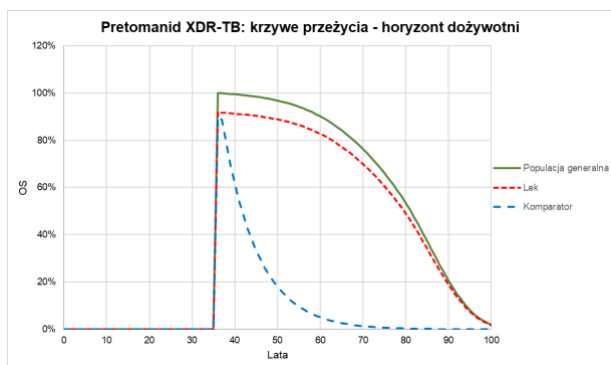
OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

Roczny koszt terapii lekiem Pretomanid FGK w skojarzeniu z bedakiliną i linezolidem, zgodnie z dawkowaniem leków opisanym w ChPL, wyniósł [redacted]. Ze względu na to, że terapia pretomanidem trwa 26 tygodni, a więc kończy się w ramach jednego roku koszt całej terapii jest równy kosztowi rocznemu.

Przyjęto model farmakoeconomiczny na wyleczenie z dożywotnym horyzontem czasowym (dla populacji generalnej), w którym dane wejściowe stanowiły dane z badania rejestracyjnego.

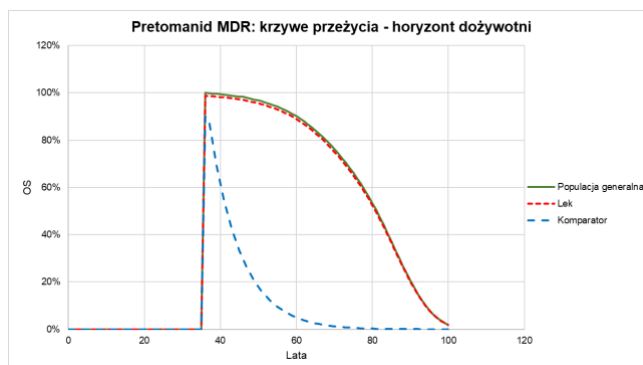
Niezaspokojoną potrzebę zdrowotną (UN) oszacowano jako utracone lata życia spowodowane chorobą, które wyniosły 34,82 lat dla gruźlicy XDR i gruźlicy MDR. Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w horyzoncie dożywotnym w postaci zyskanych lat życia wyniósł: 31,22 LYG dla gruźlicy XDR i 34,21 LYG dla gruźlicy MDR.

³³ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2021-r> [data dostępu: 18.01.2021]



Wykres 1. Krzywa przeżycia w horyzoncie dożywotnim dla gruźlicy XDR leczonej Pretomanidem FGK

Źródło: opracowanie własne.



Wykres 2. Krzywa przeżycia w horyzoncie dożywotnim dla gruźlicy MDR leczonej Pretomanidem FGK

Źródło: opracowanie własne.

Wynik modelu dla gruźlicy MDR: [redacted], a dla gruźlicy XDR: [redacted]

Skuteczne leczenie gruźlicy przerywa łańcuch epidemiczny. [redacted]

W wyniku wyszukiwania wolnotekstowego, systematycznego i na stronach internetowych agencji HTA nie odnaleziono, ani analiz ekonomicznych, ani rekomendacji refundacyjnych dla ocenianego leku.

OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Główne zidentyfikowane niepewności wnioskowania dotyczyły bezpieczeństwa stosowanej terapii – szczególne uzasadnienie do monitorowania bezpieczeństwa. Niepewność dotyczy szczególnie osób, które nie były rekrutowane do badania z powodu kryteriów wykluczenia. Biorąc pod uwagę znaczenie społeczne choroby, należy liczyć się z możliwością kwalifikacji do leczenia osób, które nie podlegały ocenie w ramach badań klinicznych, a ryzyko działań niepożądanych u tych osób może być większe.

Wprowadzenie programu lekowego wymaga uwzględnienia w nim dodatkowych leków, skojarzonych i innych antybiotyków dobieranych do indywidualnych schematów leczenia danego pacjenta.

16. Reblozyl (luspatercept)

16.1. we wskazaniu: niedokrwistość zależna od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych

CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

Produkt leczniczy Reblozyl, którego substancją czynną jest luspatercept, wskazany jest do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów, z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych (ang. myelodysplastic syndromes, MDS) o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia. Reblozyl jest również wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji związaną z beta talasemią.

Lek Reblozyl 22 sierpnia 2014 r. został uznany za „lek sierocy” (lek stosowany w rzadkich chorobach)³⁴, natomiast 25 czerwca 2020 r.³⁵ dostał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie UE.

Kod ATC: B03XA06 - leki przeciw niedokrwistości, inne leki przeciw niedokrwistości³⁶.

Reblozyl przyjmowany jest jako terapia ciągła i podawany jest podskórnie raz na 3 tygodnie dawką dobraną indywidualnie z przedziału od 0,8 mg/kg do 1,75mg/kg. Stosowanie produktu leczniczego należy przerwać, jeżeli u pacjenta nie nastąpi zmniejszenie zależności od transfuzji po 9 tygodniach leczenia (3 dawkach) przy maksymalnym poziomie dawki, jeżeli nie stwierdzono innych przyczyn wyjaśniających niepowodzenie odpowiedzi (np. krwawienie, zabieg chirurgiczny, inne choroby współistniejące) lub w przypadku wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.

OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Zdefiniowanie stanu klinicznego (oceniane wskazanie) przyjęte w opracowaniu.

Zespoły mielodysplastyczne (ang. myelodysplastic syndromes, MDS) klasyfikowane są:

według ICD-10³⁷ jako D.46 (zespoły mielodysplastyczne),

według ICD-11³⁸ jako

2A30 (ang. *refractory anaemia*);

2A31 (ang. *refractory neutropaenia*);

2A32 (ang. *refractory thrombocytopenia*);

2A33 (ang. *refractory anaemia with ring sideroblasts*);

2A34 (ang. *refractory cytopenia with multi-lineage dysplasia*);

2A35 (ang. *refractory anaemia with excess of blasts*);

2A36 (ang. *myelodysplastic syndrome with isolated del(5q)*);

2A37 (ang. *myelodysplastic syndrome, unclassifiable*);

2A38 (ang. *refractory cytopenia of childhood*);

2A60.20 (ang. *therapy related acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome*);

2A3Y (ang. *other specified myelodysplastic syndromes*);

2A3Z (ang. *Myelodysplastic syndromes, unspecified*).

Stanowią zróżnicowaną grupę zaburzeń hematologicznych, w których produkowana jest niewystarczająca liczba dojrzałych komórek krwi, szpik kostny funkcjonuje w sposób nieprawidłowy. Zarówno białe krwinki, czerwone krwinki, jak i płytki krwi mogą być objęte MDS, co może skutkować niedokrwistością i zwiększonym ryzykiem krwawienia oraz infekcji. Zespoły mielodysplastyczne związane są ze zwiększonym ryzykiem transformacji do

³⁴ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/reblozyl> [data dostępu: 08.01.2021]

³⁵ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/reblozyl#authorisation-details-section> [data dostępu: 08.01.2021]

³⁶ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 08.01.2021]

³⁷ <https://www.icd10.pl/> [data dostępu: 08.02.2021]

³⁸ <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentfity%2f1147802348> [data dostępu: 08.02.2021]

ostrej białaczki szpikowej (ang. acute myeloid leukemia, AML) u ok. 30%.^{39,40} Obraz kliniczny MDS jest niejednorodny i różni się w zależności od podtypu i ciężkości cytopenii. Niedokrwistość występuje w 80–85% przypadków. Wielu pacjentów staje się zależnych od transfuzji.

Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Częstość zachorowań szacuje się na 4 przypadki/100 tys. osób/rok. U osób powyżej 60. roku życia częstość zachorowań wzrasta do 7-35/100 tys./rok i dalej zwiększa się wraz z wiekiem. Mediana wieku zachorowań wynosi 71 lat według rejestru polskiego i 74 lata według rejestru europejskiego. Szacuje się, że w Europie należy spodziewać się 25 tys. nowych zachorowań rocznie. Na MDS dwukrotnie częściej chorują mężczyźni niż kobiety.^{41,42}

Zgodnie z przygotowanym przez Instytut Miar Zdrowia i Ewaluacji raportem dot. globalnego obciążenia chorobami (ang. Global Burden of Disease, GBD) w 2019 r. waga niesprawności dla zespołów mielodysplastycznych, mieloproliferacyjnych oraz nowotworów krwiotwórczych zostały oszacowane i wynoszą 0,049.

Tabela 18. Waga niesprawności dla zespołów mielodysplastycznych, mieloproliferacyjnych oraz nowotworów krwiotwórczych wg GBD 2019 (0 – pełne zdrowie, 1 – zgon)

Faza i typ choroby	Średnia waga niesprawności (95% CI)
<i>Myelodysplastic, myeloproliferative, and other hematopoietic neoplasms</i>	0.049 (0.031-0.072)

Zródło: GBD 2019.

Przyjmując, że jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (HRQoL) jest odwrotnością wagi niesprawności stanu zdrowia, użyteczność dla zespołów mielodysplastycznych, mieloproliferacyjnych oraz nowotworów krwiotwórczych może wynosić 0,951.

Według danych Global Burden of Disease (GBD) z 2019 r. wskaźniki dla zespołów mielodysplastycznych, mieloproliferacyjnych oraz nowotworów krwiotwórczych w Polsce wynoszą:

- Utracone lata życia (ang. Years of Life Lost, YLLs), współczynnik (ang. rate) na 100 tys.:
 - Ogółem: 36,83,
 - Kobiety: 33,94,
 - Mężczyźni: 39,90.
- Lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. disability adjusted life-years, DALY), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 40,67,
 - Kobiety: 37,92,
 - Mężczyźni: 43,61.

Wytyczne praktyki klinicznej

Wg ESMO⁴³ u pacjentów z MDS o ryzyku bardzo niskim, niskim i pośrednim wg IPSS-R, z niedokrwistością, bez delecji 5q pierwszą linią leczenia jest są ESA. Po niepowodzeniu ESA w MDS-RS (MDS z dysplazją jednej linii, z obecnością pierścieniowatych syderoblastów) zależnym od transfuzji RBC zaleca się stosowanie luspaterceptu.

Wg PTOK⁴⁴ u chorych na MDS niższego ryzyka, u których nie ma odpowiedzi na leczenie, należy rozważyć zastosowanie azacytydyny, decytabiny, lenalidomidu lub luspaterceptu.

³⁹ R Edlin, et al. "Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia." Health technology assessment (Winchester, England) vol. 14 Suppl 1 (2010): 69-74.

⁴⁰PTOK 2020, 1.9. Zespoły mielodysplastyczne

http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/zalaczenia_PTOK_tom2_1.9.Zespoły_mielodysplastyczne_200520.pdf [data dostępu: 14.01.2021]

⁴¹ B. Budziszewska et al., Zachorowalność i chorobowość na nowotwory układu krwiotwórczego w Polsce (2009–2015) określone na podstawie analizy danych Narodowego Funduszu Zdrowia wykorzystanych w projekcie „Mapy potrzeb zdrowotnych — baza analiz systemowych i wdrożeniowych”, Hematologia 2017;8(2):89-104

⁴² PTOK 2020 http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/zalaczenia_PTOK_tom2_1.9.Zespoły_mielodysplastyczne_200520.pdf [data dostępu: 17.02.2021]

⁴³ ESMO 2020 <https://www.annalsofncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2943129-1> [data dostępu: 17.02.2021]

⁴⁴ PTOK 2020 http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/zalaczenia_PTOK_tom2_1.9.Zespoły_mielodysplastyczne_200520.pdf [data dostępu: 17.02.2021]

Wg NCCN⁴⁵ w przypadku pacjentów bez zespołu 5q z pierścieniowatymi syderoblastami $\geq 15\%$ lub $\geq 5\%$ (w badaniu rejestracyjnym MEDALIST pacjenci mieli poziom pierścieniowatych syderoblastów $\geq 15\%$) z mutacją SF3B1, po niepowodzeniu leczenia EPO lub rHuEPO + G-CSF lub darbepoetyny alfa + G-CSF, można zastosować luspatercept, kolejną opcją jaką należy rozważyć jest lenalidomid, azacytydyna lub decytabina.

Potencjalne komparatory dla luspaterceptu i powody ich wyeliminowania przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 19. Potencjalne komparatory i przyczyny ich odrzucenia

Komparator	Przyczyna odrzucenia
Preparaty stymulujące erytropoezę	Pacjenci kwalifikowani do badania rejestracyjnego MEDALIST byli oporni lub nie tolerowali lub nie kwalifikowali się do wcześniejszego leczenia ESA.
Lenalidomid	Revlimid (lenalidomid) jest zarejestrowany dla pacjentów z delecją 5q. Dodatkowo, wg kryteriów wykluczenia badania MEDALIST pacjenci z delecją 5q i pacjenci leczeni wcześniej lenalidomidem nie mogli wziąć w nim udziału.
Azacytydyna	Vidaza i Azacitidine Accord (azacytydyna) są lekami zarejestrowanymi dla pacjentów z MDS o pośrednim-2 i wysokim ryzyku zgodnie z IPSS. Dodatkowo, pacjenci leczeni wcześniej azacytydyną nie mogli wziąć udziału w badaniu MEDALIST.
Decytabina	Dacogen (decytabina) jest zarejestrowany dla pacjentów z ostrą białaczką szpikową (AML). Dodatkowo, pacjenci leczeni wcześniej decytabiną nie mogli wziąć udziału w badaniu MEDALIST.

Źródło: opracowanie własne na podstawie: EMA, Reblozyl, Assessment report, 30 kwietnia 2020;

ChPL Reclimid, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_pl.pdf

ChPL Vidaza, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vidaza-epar-product-information_pl.pdf

ChPL Azacitidine Accord, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/azacitidine-accord-epar-product-information_en.pdf

ChPL Dacogen, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dacogen-epar-product-information_pl.pdf

W związku z powyższymi informacjami, za komparator należy przyjąć najlepszą terapię podtrzymującą (ang. best supportive care, BSC), czyli transfuzje KKCz.

Wcześniejsze oceny Agencji odnoszące się do konkretnego stanu klinicznego

Produkt leczniczy Reblozyl był opracowany przez AOTMiT w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych:

- OT.422.139.2020 we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny SLD RS (ICD10: D46.1)
- OT.422.151.2020 we wskazaniu: zespół mielodysplastyczny (ICD10: D46.7)

Oba przypadki zostały rozpatrzone pozytywnie.

Przedstawienie informacji o finansowanych w Polsce opcjach terapeutycznych odnoszących się do ocenianego stanu klinicznego

Według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. we wskazaniu: zespoły mielodysplastyczne (ogólnie) refundowane są następujące substancje czynne:

- w ramach programu lekowego: darbepoetyna alfa (B.37 Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (ICD-10: N 18)), epoetyna alfa (B.37), lenalidomid (B.54 Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10: C90.0) i B.84 Lenalidomid w leczeniu pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q (D46).
- w ramach chemioterapii: darbepoetyna alfa, epoetyna alfa, epoetyna beta, azacytydyna.

Opcje terapeutyczne rekomendowane w wytycznych są finansowane w Polsce, ale dla innych populacji niż zespoły mielodysplastyczne o ryzyku bardzo niskim, niskim lub pośrednim według oceny IPSS-R.

WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Szacowana populacja wynosi: ok. 7 600 osób (przy założeniu że chorobowość wynosi 2 przypadki⁴⁶ na 10 tys. osób, a populacja Polski stanowi 38 mln) i obejmuje pacjentów ze wszystkimi rodzajami MDS. Ze względu na nieodnalezienie danych w literaturze niemożliwym jest oszacowanie populacji analogicznej jak uwzględniona w badaniu.

⁴⁵ NCCN 2020 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/ [data dostępu: 17.02.2021]

⁴⁶ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141331> [data dostępu: 11.01.2021]

Nowe przypadki rocznie: ok. 1 500 osób (przy założeniu że rocznie zapadalność wynosi 4 przypadki⁴⁷ na 100 tys. osób, a populacja Polski stanowi 38 mln).

Szacowana populacja w pierwszym roku: ok. 760 osób (przy założeniu że w pierwszym roku leczonych będzie 10% osób z populacji ogólnej).

Szacowana populacja w drugim roku: ok. 2 280 osób (przy założeniu że w drugim roku leczonych będzie 30% osób z populacji ogólnej)

W okresie stabilnym: ok. 3 800 osób (przy założeniu że okresie stabilnym leczonych będzie 50% osób z populacji ogólnej).

JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

Rejestracyjne, randomizowane (2:1) badanie MEDALIST⁴⁸ III fazy porównujące luspatercept (LUS) z placebo (PLC) u dorosłych pacjentów z niedokrwistością wymagającą transfuzji krwinek czerwonych (≥ 2 jednostki/ 8 tygodni) z powodu zespołów mielodysplastycznych o ryzyku bardzo niskim, niskim lub średnim nie wykazało długotrwałego efektu działania terapii. Okres obserwacji: pacjentów z obu grup leczono przez 24 tygodnie, a następnie kontynuowano leczenie, jeżeli wykazano w ich przypadku korzyści kliniczne i brak progresji choroby. Badanie zostało odślepione na potrzeby analiz w momencie, gdy wszyscy pacjenci ukończyli 48 tygodniowy okres leczenia albo przegrali leczenie. Zbyt krótki czas obserwacji uniemożliwia określenie wystąpienia potencjalnych zdarzeń odległych. Nie jest znany optymalny schemat dawkowania. W badaniu posługiwano się zastępczymi punktami końcowymi. Interwencja nie poprawiła jakości życia badanych. Brak danych oceniających przeżycie pacjentów po zastosowaniu leku.

Istotność statystyczną wykazano w zakresie następujących punktów końcowych:

- Odsetek uczestników, którzy osiągnęli niezależność od transfuzji krwinek czerwonych trwającą ≥ 8 tygodni od 1. tygodnia do 24. tygodnia.
- Odsetek uczestników, którzy osiągnęli niezależność od transfuzji krwinek czerwonych trwającą ≥ 12 tygodni od tygodnia 1. do 24. oraz od tygodnia 1. do 48.
 - Ograniczenia badania zidentyfikowane przez Agencję to:
 - Punkty końcowe przyjęte w badaniu odnoszą się do metody leczenia wspomagającego w MDS. Punkty nie odnoszą się bezpośrednio do korzyści klinicznych.
 - Istnieje istotne ograniczenie projektu badania: po 24 tygodniach leczenia wszyscy pacjenci mogli przerwać leczenie, jeśli wystąpiła progresja choroby lub brak korzyści klinicznych (definiowanych jako zmniejszenie zapotrzebowania na RBC lub wzrost Hb w porównaniu z wartością wyjściową). W konsekwencji, 25 pacjentów z grupy LUS (16,3%) i 8 pacjentów otrzymujących placebo (10,5%) duży odsetek pacjentów przerwało leczenie po 24 tygodniach.⁴⁹
 - W trakcie całego badania 68 uczestników z grupy z LUS (44,4%) oraz 50 uczestników z grupy z PLC (65,8%) nie ukończyło leczenia z powodu braku skuteczności.⁵⁰

OCENA SIŁY INTERWENCJI

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności - brak punktów końcowych odnoszących się do śmiertelności;
- Jakości życia:
 - Zmiana wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30
- Wyleczenia - brak punktów końcowych odnoszących się do wyleczenia;
- Surogatowych punktów końcowych (wybrane):
 - Odsetek uczestników, którzy osiągnęli niezależność od transfuzji krwinek czerwonych trwającą ≥ 8 tygodni od 1. tygodnia do 24. tygodnia,
 - Odsetek uczestników, którzy osiągnęli niezależność od transfuzji krwinek czerwonych trwającą ≥ 12 tygodni od tygodnia 1. do 24. oraz od tygodnia 1. do 48.,

⁴⁷ <https://journals.viamedica.pl/hematologia/article/view/Hem.2017.0013/44314> [data dostępu: 14.01.2021]

⁴⁸ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02631070> [data dostępu: 05.01.2021]

⁴⁹ EMA, Reblozyl, Assessment report, 30 kwietnia 2020

⁵⁰ NCT02631070 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02631070> [data dostępu: 17.02.2021]

- Odsetek uczestników, którzy osiągnęli niezależność od transfuzji krwinek czerwonych trwającą ≥8 tygodni od tygodnia 1. do tygodnia 48.
- Średnia zmiana liczby jednostek RBC przetoczonych w ciągu 16 tygodni.

Istotą przeprowadzonego badania rejestracyjnego jest sprawdzenie możliwości innego leczenia, mającego na celu zmniejszenie zapotrzebowania na transfuzje.

- U 38% pacjentów przyjmujących luspatercept osiągnięto niezależność od transfuzji krwinek czerwonych (RBC-TI) trwającą min. 8 tygodni w czasie od 1. do 24. tygodni badania. W grupie placebo niezależność uzyskano u 10% pacjentów (OR=5,07, p<0,001). W tym samym okresie niezależność trwającą min. 12 tygodni zaobserwowano u 28% pacjentów leczonych LUS i 8% z grupy placebo (OR=5,07, p<0,001). W czasie obserwacji od 1. do 48. tygodnia RBC-TI ≥12 tyg. osiągnięto u 33% i 12% pacjentów odpowiednio w grupach LUS i PLC (OR=4,05, p<0,001).
- Analiza na podstawie wyników badania MEDALIST wykazała, że liczba przetaczanych jednostek KKCz, przyjmując luspatercept, jest niższa niż w przypadku terapii wspomagającej samymi transfuzjami. Różnica wyniosła 9 jednostek w ciągu roku (35 jednostek/rok w terapii samymi przetoczeniami; 26 jednostek w terapii Reblozyl + przetoczenia).

W badaniu nie wykazano, że lek prowadzi do wyleczenia lub że wydłuża życie (krótki czas obserwacji). Nie wykazano również zmian w jakości życia między początkiem a końcem badania w żadnej z grup. HRQoL utrzymywało się w czasie i było porównywalne między grupami.

Nie badano wpływu na ryzyko transformacji nowotworowej.

OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

Koszty terapii

Oszacowane koszty rocznej terapii lekiem Reblozyl wyniosły od [redacted] dla wariantu kosztów minimalnych, poprzez [redacted] dla wariantu kosztów średnich, do [redacted] dla wariantu kosztów maksymalnych.

Różnica pomiędzy kosztami rocznej terapii samymi przetoczeniami, a kosztami rocznej terapii lekiem wraz z przetoczeniami, dla wszystkich przyjętych wariantów (koszty minimalne, średnie i maksymalne leku oraz koszty minimalne i maksymalne przetoczeń), [redacted].

We wszystkich wariantach kosztowych przyjęto:

- cenę leku za opakowanie dostępną w [redacted], przeliczoną i uśrednioną na mg substancji czynnej;
- kurs euro przeliczonego na złotówki wg średniego kursu NBP z dnia 10.02.2021 r.;
- 70 kg jako masę ciała pacjenta;
- 17 cykli leczenia w roku, każdy trwający 21 dni.

Tabela 20. Różnica pomiędzy kosztami rocznej terapii samymi przetoczeniami, a kosztami rocznej terapii lekiem wraz z przetoczeniami [PLN] w różnych wariantach

Interwencja		Wariant przy kosztach minimalnych przetoczeń	Wariant przy kosztach maksymalnych przetoczeń
Wariant przy kosztach minimalnych leku:			
[1] Terapia samymi przetoczeniami KKCz	koszt leku	[redacted]	[redacted]
	koszt przetoczeń	[redacted]	[redacted]
	suma kosztów	[redacted]	[redacted]
[2] Terapia luspatercept + przetoczenie KKCz	koszt leku	[redacted]	[redacted]
	koszt przetoczeń	[redacted]	[redacted]
	suma kosztów	[redacted]	[redacted]
Różnica kosztów [1]-[2]		[redacted]	[redacted]
Wariant przy kosztach średnich leku:			

Interwencja		Wariant przy kosztach minimalnych przetoczeń	Wariant przy kosztach maksymalnych przetoczeń
[3] Terapia samymi przetoczeniami KKCz	koszt leku		
	koszt przetoczeń		
	suma kosztów		
[4] Terapia luspatercept + przetoczenie KKCz	koszt leku		
	koszt przetoczeń		
	suma kosztów		
Różnica kosztów [3]-[4]			
Wariant przy kosztach maksymalnych leku:			
[5] Terapia samymi przetoczeniami KKCz	koszt leku		
	koszt przetoczeń		
	suma kosztów		
[6] Terapia luspatercept + przetoczenie KKCz	koszt leku		
	koszt przetoczeń		
	suma kosztów		
Różnica kosztów [5]-[6]			

Źródło: opracowanie własne na podstawie

Przedstawienie informacji na temat oceny farmakoekonomicznej.

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

Biorąc pod uwagę: brak dowodów na trwale utrzymywanie się efektu zdrowotnego, a co z tym jest związane – konieczność przewlekłego stosowania kuracji, występowanie istotnych działań niepożądanych, powolny przebieg choroby oraz

Należy zwrócić uwagę na to, że terapia lekiem Rebozyl jest stosowana ciągle, a jej roczny koszt

W związku z powyższym, wykazanie inkrementalnej efektywności kosztowej w modelu farmakoekonomicznym

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne oraz analizy HTA

W wyniku wyszukiwania na stronach internetowych agencji HTA odnaleziono jeden dokument (TLV Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket⁵¹), dotyczący analizy ekonomicznej, w którym Reblozyl jest w trakcie opracowania we wskazaniu leczenia niedokrwistości zależnej od transfuzji spowodowanej zespołem mielodysplastycznym (MDS), oraz dwa dokumenty (CADTH Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health⁵² oraz IQWiG Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen/Gemainsamer Bundesausschuss⁵³) dotyczące rekomendacji refundacyjnych. Analiza kanadyjska jest w trakcie opracowania, natomiast dokument niemiecki podaje, że „firma określiła roczne koszty terapii na pacjenta, z uwzględnieniem 19% stawki VAT, od 88 059,83 EURO do 176 119,66 EURO. Podane roczne koszty terapii obejmują jedynie koszty leków. Biorąc pod uwagę liczbę zabiegów zakładanych przez firmę (tj. wstrzyknięcie podskórne raz na 3 tygodnie - firma zaokrągliła swoje obliczenia do 17 dni leczenia rocznie), są one prawdopodobne. Dłuższe przerwy między zabiegami bez leczenia mogą skutkować niższymi kosztami leków. Jednak przy obliczaniu na podstawie 365 dni w roku (17,4 dni leczenia

⁵¹ <https://www.tlv.se/lakemedel/klin-klakemedelsuppdraget/pagaende-halsoekonomiska-bedomningar.html> [data dostępu: 05.01.2020]

⁵² <https://www.cadth.ca/luspatercept-0> [data dostępu: 05.01.2020]

⁵³ <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitssoekonomie/g20-16-luspatercept-myelodysplastische-syndrome-bewertung-gemaess-35a-abs-1-satz-11-seb-v-13351.html> [data dostępu: 05.01.2020]

w roku) skutkuje to wyższymi kosztami leku w ciągu roku. Należy zauważyć, że powtórne oznaczenie poziomu hemoglobiny wiąże się z dodatkowymi kosztami”.

OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

- Punkty końcowe nie odnosiły się bezpośrednio do przeżycia. Nie wykazano poprawy jakości życia.
- Czas badania stosunkowo krótki.
- Niepewność w zakresie oszacowania wielkość populacji.
- Zmniejszenie ryzyka transformacji w kierunku białaczki powinno być również celem terapii, ponieważ przy lekach oddziałujących na szpik pojawia się niepewność dotycząca stymulacji owej transformacji.

16.2. we wskazaniu: niedokrwistość zależna od transfuzji związana z beta-talasemią

CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

Przedstawienie informacji o produkcie leczniczym

Produkt leczniczy Reblozyl, którego substancją czynną jest luspatercept, wskazany jest do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji związaną z beta-talasemią.⁵⁴

Reblozyl jest również wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów, z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych (ang. myelodysplastic syndromes, MDS) o ryzyku bardzo niskim, niskim i średnim z obecnością pierścieniowatych syderoblastów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie erytropoetyną, lub którzy nie kwalifikują się do takiego leczenia.⁵⁵

Reblozyl uzyskał grupę ATC: B03XA06, czyli należy do leków z grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciw niedokrwistości, inne leki przeciw niedokrwistości. Został uznany za „lek sierocy” (lek stosowany w rzadkich chorobach) w dniu 29 lipca 2014 r. w leczeniu talasemii beta *intermedia* i *major*^{56,57} natomiast pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie UE uzyskał: 25 czerwca 2020 r.⁵⁸

Podawany podskórnie raz na 3 tygodnie dawką dobraną indywidualnie z przedziału od 0,8 mg/kg do 1,25mg/kg. Stosowanie produktu leczniczego Reblozyl należy przerwać, jeżeli u pacjenta nie nastąpi zmniejszenie zależności od transfuzji po 9 tygodniach leczenia (3 dawkach) przy maksymalnym poziomie dawki, jeżeli nie stwierdzono innych przyczyn wyjaśniających niepowodzenie odpowiedzi (np. krwawienie, zabieg chirurgiczny, inne choroby współistniejące) lub w przypadku wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.

OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Zdefiniowanie stanu klinicznego

Beta-talasemia jest chorobą dziedziczną, polegającą na niedostatecznej produkcji beta-globiny, składnika hemoglobiny. Poszczególne postacie choroby różnią się ciężkością przebiegu, mogą zagrażać życiu z powodu ciężkiej niedokrwistości i wiążą się z koniecznością wielokrotnych transfuzji krwi oraz ryzykiem powikłań z nimi związanych.^{59,60} β -talasemia dziedziczona jest jako cecha autosomalna recesywna i uważa się, że wywodzi się głównie z tych rejonów świata, gdzie występował zarodek malarii, a obecność tych mutacji w populacji stanowiła selektywną ochronę przed malarią.⁶¹

Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Szacuje się, że co roku rodzi się około 60 tysięcy nowych nosicieli β -talasemii, a w sumie około 1,5% ogólnej populacji ludzkiej na ziemi (80–90 mln) to nosiciele tej niedokrwistości, przy czym 10–13% mieszka w Europie Północnej i Ameryce. Śmierć pacjentów z najcięższymi postaciami β -talasemii najczęściej następuje z powodu przewlekłej niedokrwistości i jej powikłań (hemosyderoza wtórna), takich jak nadciśnienie płucne, niewydolność serca lub wątroby.⁶²

⁵⁴ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 11.01.2021]

⁵⁵ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 11.01.2021]

⁵⁶ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/reblozyl> [data dostępu: 08.01.2021]

⁵⁷ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141300> [data dostępu: 11.01.2021]

⁵⁸ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/reblozyl#authorisation-details-section> [data dostępu: 08.01.2021]

⁵⁹ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141300> [data dostępu: 11.01.2021]

⁶⁰ https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/reblozyl-epar-medicine-overview_pl.pdf [data dostępu: 05.01.2021]

⁶¹ P. Turowski, M. Uhrynowska, E. Brojer, *Talasemie — patofizjologia, podstawy molekularne i diagnostyka*, Hematologia 2013; 4, 3: 239–256.

⁶² P. Turowski, M. Uhrynowska, E. Brojer, *Talasemie — patofizjologia, podstawy molekularne i diagnostyka*, Hematologia 2013; 4, 3: 239–256.

Szacowana utrata lat życia w pełnym zdrowiu (YLLs) w związku z talasemią wynosi 0,47 na 100 tys., natomiast lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALYs) w związku z talasemią: 0,57 na 100 tys.

Przyjmując, że jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (HRQoL) jest odwrotnością wagi niesprawności stanu zdrowia, użyteczność dla beta-talasemii major może wynosić od 0,988 dla beta-talasemii major bez anemii do 0,729 dla beta-talasemii major z ciężką infekcją z ciężką niedokrwistością.

Według danych Global Burden of Disease (GBD) z 2019 r. wskaźniki dla talasemii w Polsce wynoszą:

- Utracone lata życia (YLLs, ang. Years of Life Lost), współczynnik (ang. rate) na 100 tys.:
 - Ogółem: 0,47 (95%CI: 0,38; 0,59),
 - Kobiety: 0,47 (95%CI: 0,37; 0,62),
 - Mężczyźni: 0,46 (95%CI: 0,35; 0,60).
- Lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALY, ang. disability adjusted life-years), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 0,57 (95%CI: 0,45; 0,74),
 - Kobiety: 0,56 (95%CI: 0,44; 0,74),
 - Mężczyźni: 0,58 (95%CI: 0,44; 0,76).

Wytyczne praktyki klinicznej

Według wytycznych klinicznych (Children's Hospital & Research Center Oakland Hematology/Oncology Department⁶³ oraz The Thalassaemia International Federation⁶⁴) metodą leczenia talasemii jest transplantacja komórek hematopoetycznych komórek macierzystych. Nieznany jest wpływ stosowania leku na możliwość wykonaniu przeszczepu komórek hematopoetycznych w późniejszym okresie. Za komparator należy przyjąć najlepszą terapię podtrzymującą (ang. best supportive care, BSC), czyli transfuzje KKCz.

Wcześniejsze oceny Agencji odnoszące się do konkretnego stanu klinicznego

Produkt leczniczy Reblozyl, we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji związaną z beta-talasemią, nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

Przedstawienie informacji o finansowanych w Polsce opcjach terapeutycznych odnoszących się do ocenianego stanu klinicznego

Zarówno w programach lekowych jak i w wykazie leków refundowanych Obwieszczenia Ministra Zdrowia⁶⁵ z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r., nie odnaleziono terapii przy wskazaniu: beta-talasemia.

Przetoczenia KKCz są terapią refundowaną.

WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Szacowana wielkość populacji

Szacunkowa liczba pacjentów dotkniętych beta-talasemią, *major* i *minor*, dotyka około 1 na 10 000 osób w Unii Europejskiej. Odpowiadało to łącznie około 51 000 osób. Oznaczenie liczby pacjentów dotkniętych chorobą szacuje się i ocenia na podstawie danych z Unii Europejskiej (UE 28), Norwegii, Islandii i Liechtensteinu. Stanowi to populację 512 900 000 (Eurostat 2014).⁶⁶

Górny próg prevalencji beta-talasemii *minor* w Polsce wyniósł 1,4%.⁶⁷ Nie odnaleziono danych dotyczących osób chorujących na beta-talasemię *major* w Polsce. Z tego powodu do szacowania populacji przyjęto dane z Eurostat.

Szacowana populacja pacjentów dotkniętych beta-talasemią, *major* i *minor* wynosi: ok. 3 800 osób (przy założeniu że chorobowość wynosi 1 przypadek na 10 tys. osób, a populacja Polski stanowi 38 mln).

⁶³ <https://thalassaemia.com/documents/SOCGuidelines2012.pdf> [data dostępu: 14.01.2021]

⁶⁴ https://thalassaemia.org.cy/wp-content/uploads/2017/08/GuidelinesTDT_English.pdf [data dostępu: 14.01.2021]

⁶⁵ Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r.

⁶⁶ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141300> [data dostępu: 11.01.2021]

⁶⁷ J.Kościelak, Prevalencja b-talasemii minor w Polsce, Probl Hig Epidemiol 2009, 90(3): 322-324.

Szacowana populacja w pierwszym roku: ok. 380 osób (przy założeniu że w pierwszym roku leczonych będzie 10% osób z populacji ogólnej).

Szacowana populacja w drugim roku: ok. 1 140 osób (przy założeniu że w drugim roku leczonych będzie 30% osób z populacji ogólnej)

W okresie stabilnym: ok. 1 900 osób (przy założeniu że okresie stabilnym leczonych będzie 50% osób z populacji ogólnej).

JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

Podsumowanie jakości materiału dowodowego – przedstawienie informacji o badaniach rejestracyjnych

Głównym badaniem rejestracyjnym było badanie BELIEVE⁶⁸: randomizowane, zaślepione, wieloośrodkowe, z grupą kontrolną. Komparatorem było placebo. Przyjęte punkty końcowe były punktami zastępczymi. Nie oceniano punktów odnoszących się do śmiertelności, jakości życia i wyleczenia. Czas przyjmowania terapii był indywidualny dla każdego pacjenta – od 48 tyg. do 96 tyg. ze średnią wynoszącą 64 tyg. w obu grupach.

Istotność statystyczną wykazano w zakresie następujących punktów końcowych:

- odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie zależności od transfuzji czerwonych krwinek o $\geq 33\%$ w stosunku do wartości wyjściowej ze zmniejszeniem o co najmniej 2 jednostki w ciągu 12 kolejnych tygodni (od 13. do 24.) w porównaniu z okresem odstępu co najmniej 12 tygodni przed leczeniem,
- odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie zależności od transfuzji czerwonych krwinek o $\geq 33\%$ w stosunku do wartości wyjściowej ze zmniejszeniem o co najmniej 2 jednostki w ciągu 12 kolejnych tygodni (od 37. do 48.) w porównaniu z okresem odstępu co najmniej 12 tygodni przed leczeniem.
- odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie zależności od transfuzji czerwonych krwinek o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej ze zmniejszeniem o co najmniej 2 jednostki w ciągu 12 kolejnych tygodni (od 37. do 48.) w porównaniu z okresem odstępu co najmniej 12 tygodni przed leczeniem.

Czas obserwacji był zbyt krótki aby móc określić zdarzenia niepożądane oraz ewentualne korzyści występujące w długim okresie czasowym.

OCENA SIŁY INTERWENCJI

Podsumowanie siły interwencji – przedstawienie informacji na temat wyników z badań rejestracyjnych

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności - brak punktów końcowych odnoszących się do śmiertelności;
- Jakości życia - brak punktów końcowych odnoszących się do jakości życia;
- Wyleczenia - brak punktów końcowych odnoszących się do wyleczenia;
- Surogatowych punktów końcowych:
 - Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie zależności od transfuzji czerwonych krwinek o $\geq 33\%$ w stosunku do wartości wyjściowej ze zmniejszeniem o co najmniej 2 jednostki w ciągu 12 kolejnych tygodni (od 13. do 24.) w porównaniu z okresem odstępu co najmniej 12 tygodni przed leczeniem.
 - Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie zależności od transfuzji czerwonych krwinek o $\geq 33\%$ w stosunku do wartości wyjściowej ze zmniejszeniem o co najmniej 2 jednostki w ciągu 12 kolejnych tygodni (od 37. do 48.) w porównaniu z okresem odstępu co najmniej 12 tygodni przed leczeniem.
 - Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie zależności od transfuzji czerwonych krwinek o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej ze zmniejszeniem o co najmniej 2 jednostki w ciągu 12 kolejnych tygodni (od 13. do 24.) w porównaniu z okresem odstępu co najmniej 12 tygodni przed leczeniem.
 - Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie zależności od transfuzji czerwonych krwinek o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej ze zmniejszeniem o co najmniej 2 jednostki w ciągu

⁶⁸ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02604433> [data dostępu: 11.01.2021]

12 kolejnych tygodni (od 37. do 48.) w porównaniu z okresem odstępu co najmniej 12 tygodni przed leczeniem.

Istotą przeprowadzonego badania rejestracyjnego jest sprawdzenie możliwości innego leczenia, mającego na celu zmniejszenie zapotrzebowania na transfuzje.

W badaniu BELIEVE⁶⁹ posługiwano się zastępczymi punktami końcowymi. Nie wykazano wpływu na przeżycie, wyleczenie czy jakość życia.

- Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie obciążenia transfuzjami o co najmniej 33% w stosunku do wartości wyjściowej ze zmniejszeniem o co najmniej 2 jednostki krwinek czerwonych w 12-tygodniowym okresie (w tygodniach od 13. do 24.), był większy w grupie z luspaterceptem (LUS) niż w grupie placebo (PLC) (21,4% vs. 4,5%, $p < 0,001$). Ten sam parametr mierzony między 37. a 48. tyg. wyniósł 19,6% w grupie LUS i 3,6% w grupie PLC ($p < 0,001$).
- Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie obciążenia transfuzjami o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowej ze zmniejszeniem o co najmniej 2 jednostki krwinek czerwonych w 12-tygodniowym okresie (w tygodniach od 13. do 24.) stanowił 7,6% w grupie z LUS, w grupie PLC - 1,8% ($p < 0,001$). Ten sam parametr mierzony między 37. a 48. tyg. wyniósł 10,3% w grupie LUS i 0,9% w grupie PLC ($p < 0,001$).
- Analiza na podstawie wyników badania BELIEVE wykazała, że spadek liczby przetaczanych jednostek KKCz, przyjmując luspatercept, jest niewielki. Różnica między średnią liczbą przetaczanych jednostek KKCz w ciągu roku wynosi 3 jednostki na korzyść terapii z Reblozylem (29 jednostek/rok w terapii samymi przetoczeniami; 26 jednostek w terapii Reblozyl + przetoczenia).

U większości uczestników badania wystąpiły zdarzenia niepożądane (najczęściej były to ból pleców, zakażenia górnych dróg oddechowych, ból głowy). Przynajmniej jedno poważne zdarzenie niepożądane (SAE) zgłoszono w okresie leczenia u 15,2% (95%CI, 10,8 do 20,6) pacjentów w grupie luspaterceptu i 5,5% (95%CI, 2,0 do 11,6) pacjentów w grupie placebo.

Nie wykazano, że lek prowadzi do wyleczenia lub że wydłuża życie (krótki czas obserwacji).

Nieznane jest działanie długoterminowe.

OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

Koszty terapii

Oszacowane koszty rocznej terapii lekiem Reblozyl wyniosły od [redacted] dla wariantu kosztów minimalnych, poprzez [redacted] dla wariantu kosztów średnich, do [redacted] dla wariantu kosztów maksymalnych. Koszty rocznej terapii lekiem Reblozyl wraz z towarzyszącymi jej przetoczeniami wahają się od [redacted] do [redacted].

Różnica pomiędzy kosztami rocznej terapii samymi przetoczeniami, a kosztami rocznej terapii lekiem wraz z przetoczeniami, dla wszystkich przyjętych wariantów (koszty minimalne, średnie i maksymalne leku oraz koszty minimalne i maksymalne przetoczeń), generuje [redacted] (od [redacted] do [redacted]), wskazując tym samym, że interwencja z lekiem jest [redacted].

We wszystkich wariantach kosztowych przyjęto:

- cenę leku za opakowanie dostępną w [redacted], przeliczoną i uśrednioną na mg substancji czynnej;
- kurs euro przeliczonego na złotówki wg średniego kursu NBP z dnia 10.02.2021 r.;
- 70 kg jako masę ciała pacjenta;
- 17 cykli leczenia w roku, każdy trwający 21 dni.

Tabela 21. Różnica pomiędzy kosztami rocznej terapii samymi przetoczeniami, a kosztami rocznej terapii lekiem wraz z przetoczeniami [PLN] w różnych wariantach

Interwencja	Wariant przy kosztach minimalnych przetoczeń	Wariant przy kosztach maksymalnych przetoczeń
Wariant przy kosztach minimalnych leku:		
koszt leku	[redacted]	[redacted]

⁶⁹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02604433> [data dostępu: 11.01.2021]

Interwencja		Wariant przy kosztach minimalnych przetoczeń	Wariant przy kosztach maksymalnych przetoczeń
[1] Terapia samymi przetoczeniami KKCz	koszt przetoczeń		
	suma kosztów		
[2] Terapia luspatercept + przetoczenie KKCz	koszt leku		
	koszt przetoczeń		
	suma kosztów		
Różnica kosztów [1]-[2]			
Wariant przy kosztach średnich leku:			
[3] Terapia samymi przetoczeniami KKCz	koszt leku		
	koszt przetoczeń		
	suma kosztów		
[4] Terapia luspatercept + przetoczenie KKCz	koszt leku		
	koszt przetoczeń		
	suma kosztów		
Różnica kosztów [3]-[4]			
Wariant przy kosztach maksymalnych leku:			
[5] Terapia samymi przetoczeniami KKCz	koszt leku		
	koszt przetoczeń		
	suma kosztów		
[6] Terapia luspatercept + przetoczenie KKCz	koszt leku		
	koszt przetoczeń		
	suma kosztów		
Różnica kosztów [5]-[6]			

Źródło: opracowanie własne na podstawie cen dostępnych w [redacted] oraz załącznika 1a i 1c Zarządzenia Prezesa NFZ nr 4/2021/DSOZ z dnia 05.01.2021 r.

Przedstawienie informacji na temat oceny farmakoekonomicznej

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

Biorąc pod uwagę: brak dowodów na trwale utrzymywanie się efektu zdrowotnego oraz związaną z tym konieczność przewlekłego stosowania kuracji, występowanie istotnych działań niepożądanych, powolny przebieg choroby oraz [redacted]

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne oraz analizy HTA

W wyniku wyszukiwania systematycznego i na stronach internetowych agencji HTA odnaleziono analizę ekonomiczną dla leku w trakcie opracowania (TLV Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket 2020⁷⁰).

⁷⁰ https://www.tlv.se/lakemedel/klin_klakemedelsuppdraget/pagaende-halsoekonomiska-bedomningar.html [data dostępu: 05.01.2020]

17. Rozlytrek (entrektytib)

we wskazaniu: guzy lite z obecnością fuzji genu neurotroficznej receptorowej kinazy tyrozynowej (NTRK, ang. neurotrophic tyrosine receptor kinase)

CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

Produkt leczniczy Rozlytrek (entrektytib) w monoterapii jest wskazany w leczeniu:

- o pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z guzami litymi wykazującymi fuzję genu neurotroficznej receptorowej kinazy tyrozynowej (NTRK, ang. *neurotrophic tyrosine receptor kinase*), u których nowotwór jest miejscowo zaawansowany, rozsiały lub którego resekcja chirurgiczna prawdopodobnie będzie skutkować ciężką chorobą oraz którzy nie otrzymali wcześniej inhibitora NTRK, dla których brak zadowalających opcji terapeutycznych (oceniane wskazanie).
- o pacjentów dorosłych z ROS1-dodatnim, zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), nieleczonych wcześniej inhibitorami ROS1 (wskazanie nieoceniane w niniejszym opracowaniu).

Produkt leczniczy Rozlytrek nie posiada statusu leku sierocego, jest stosowany w leczeniu przeciwnowotworowym (ATC: L01XE56).

Zalecana dawka u dorosłych pacjentów wynosi 600 mg entrektytibu, podawana doustnie raz na dobę. Zalecana dawka u dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych: (powierzchnia ciała pacjenta, ang. *body surface area*) od 1,11 m² do 1,50 m²: 400 mg/dobę; BSA ≥ 1,51m²: 600 mg/dobę. Zaleca się, by leczenie pacjentów produktem Rozlytrek było kontynuowane do czasu progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Leczenie produktem Rozlytrek powinno być rozpoczynane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Obecność fuzji genu NTRK musi zostać ustalona przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Rozlytrek za pomocą zwalidowanego testu.

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Fuzje NTRK są rzadkimi przypadkami w powszechnych nowotworach dorosłych np. raku jelita grubego, niedrobnokomórkowym raku płuca lecz częściej obserwowane są w niektórych rzadkich nowotworach tj. rak wydzielniczy analogu sutka (MASC), wydzielniczy raka piersi. Ogólną częstość występowania fuzji NTRK u wszystkich pacjentów z rakiem szacuje się na 0,25–0,31% u dorosłych i 0,34–0,49% u dzieci⁷³. Wiek zachorowania i zgonu jest zróżnicowany w poszczególnych typach nowotworów.

Uwzględniając oceniane wskazanie i populację docelową dla leku Rozlytrek, szacowana waga niesprawności wśród pacjentów z nowotworem będzie się mieścić w zakresie od 0,451 (0,031-0,072) (przerzuty w nowotworach) do 0,54 (0,377-0,687) (terminalna faza) [GBD 2019]. Wg szacunkowych danych GBD 2019 nowotwory ogółem (bez uwzględnienia mutacji) we wszystkich grupach wiekowych z wykluczeniem białaczek i chłoniaków skutkowały 2 441 051 utraconymi latami życia (YLL) (wartości bezwzględne). Niniejsze szacunki YLL dotyczą szerszej populacji niż populacja oceniana w niniejszym opracowaniu.

Nie ma określonej standardowej ścieżki postępowania klinicznego dla osób z guzami litymi z fuzjami genów NTRK. Obecne leczenie opiera się na terapii dla lokalizacji guza, zgodnie z obowiązującą praktyką kliniczną dla określonego typu nowotworu. W zależności od lokalizacji nowotworu i zastosowanego leczenia w co najmniej pierwszej lub kolejnych liniach, po których nastąpiła progresja lub u pacjentów, dla których nie ma akceptowalnych opcji leczenia mediany przeżycia pacjentów raportowane w literaturze znacznie się wahają: od 6,4 mies. (w raku jelita grubego) do 72,7 mies. (w mięsakach tkanek miękkich leczonych sunitynibem). Mediana przeżycia bez progresji waha się od 1,1 mies. (mięsak tkanek miękkich – leczenie regorafenibem) do 24,1 (mięsak tkanek miękkich – leczenie sunitynibem). Pacjenci, którzy wyczerpali możliwości leczenia lub pacjenci z guzami, dla których nie jest dostępna standardowa lub zatwierdzona opcja leczenia, otrzymują najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*., BSC) lub biorą udział w badaniach klinicznych, w których oczekiwany odsetek odpowiedzi wynosi ≤10%.

Nowe terapie takie jak entrektytib, a także larotrektytib (zatwierdzony 19.09.2019) działają na fuzję genów NTRK niezależnie od typu histologicznego nowotworu. Oba leki są rekomendowanymi opcjami przez NCCN a także w dokumencie NICE *Technology appraisal guidance* oraz przez wspólny konsensus JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS. JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS zaleca stosowanie inhibitorów NTRK w sytuacji, gdy nie ma innych

⁷³ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta644/resources/entrectinib-for-treating-ntkr-fusionpositive-solid-tumours-pdf-82609138188997> [dostęp 11.01.2021]

zadowalających opcji leczenia w zależności od kontekstu klinicznego. Entrektytib jest lekiem wskazanym w wytycznych NCCN 2020 w leczeniu wielu nowotworów litych wykazujących fuzję NTRK, jako:

- o opcja preferowana m.in. w takich nowotworach jak NDRP (I lub kolejne linie), rak okrężnicy i odbytnicy (kolejne linie), nowotwory o nieznanym pierwotnym umiejscowieniu (w I linii).
- o inna zalecana opcja jako leczenie kolejnych linii w przypadku progresji np. raka wątrobowokomórkowego.
- o opcja przydatna w pewnych okolicznościach (co oznacza, że preferowane są inne schematy leczenia, jednakże dopuszcza się w określonym stanie klinicznym rozważenie zastosowania) entrektytib wskazany jest w leczeniu m.in. raka jajnika, czerniaka skóry, nowotworów głowy i szyi, raka sromu, mięsaków tkanek miękkich.

Larotrektytib jest również wskazany jako:

- o opcja preferowana w leczeniu m.in. raka piersi HER(-), raka okrężnicy i odbytnicy, raka wątrobowokomórkowego, nowotworów o nieznanym umiejscowieniu (I linia).
- o inna zalecana opcja m.in. w raku przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego, raku żołądka.
- o opcja przydatna w wybranych okolicznościach w leczeniu m.in. raka piersi HER(+), raka pęcherzyka żółciowego, mięsaka tkanek miękkich, raka szyjki macicy, raka sromu, nowotworach głowy i szyi, raka jajnika.

Obecnie żaden z leków (larotrektytib i entrektytib) nie jest refundowany w Polsce.

W Polsce w 2020 r. w zbliżonym do przedmiotowego wskazania rozpatrywano jedną technologię – larotrektytib, który jest tak jak entrektytib inhibitorem NTRK. Larotrektytib był oceniany przez AOTMiT w dwóch węższych wskazaniach niż wskazanie dla entrektytibu znajdujące się w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL): rak brodawkowaty tarczycy z obecnością genu fuzyjnego TPR-NTRK1 w populacji pediatrycznej (pozytywna opinia Prezesa AOTMiT dot. finansowania ze środków publicznych w ramach RDTL i importu docelowego) oraz desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (DSRCT) w postaci rozsianej (negatywna rekomendacja Prezesa AOTMiT). W latach 2015-2020 nie oceniano innych wskazań z zakresu guzów litych z fuzją NTRK.

Biorąc pod uwagę, że entrektytibem powinni być leczeni pacjenci z miejscowo zaawansowanym, rozszanym nowotworem lub u których resekcja chirurgiczna prawdopodobnie będzie skutkować ciężką chorobą oraz którzy nie otrzymali wcześniej inhibitora NTRK, dla których brak jest zadowalających opcji terapeutycznych za opcję dostępną i refundowaną w Polsce można uznać chemioterapię oraz BSC.

WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Z uwagi na wskazania określone w ChPL, które wymagałyby przyjęcia wielu założeń metodologicznych i weryfikacji szeregu danych (dystrybucja poszczególnych typów nowotworów w Polsce, analiza poprzednich linii leczenia, założenia dot. odpowiedzi na leczenie, nawrotów, nieoperacyjności w wielu typach nowotworów), i które jednocześnie są szersze niż wskazania analizowane w badaniach rejestracyjnych odstąpiono od szacowania liczebności populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia substancją czynną entrektytib.

JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

Badania uwzględnione we wniosku rejestracyjnym (ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2) były badaniami wieloośrodkowymi, jednoramiennymi, bez grupy kontrolnej I lub II fazy, typu otwartego. Do analiz włączono zagregowane wyniki pacjentów z 3 badań. Główne badanie STARTRK-2 jest badaniem o statusie w toku (zakończenie: 2.12.2024). Analizowane badania w ramach niniejszego raportu nie uwzględniały komparatora. Dostępne badania rejestracyjne są badaniami o niskim poziomie wiarygodności co utrudnia wnioskowanie o skuteczności i profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Rozlytrek w ocenianym wskazaniu.

Wskazanie dla entrektytibu odnoszące się do guzów litych z fuzją NTRK jest szersze niż przedstawione dowody naukowe (w badaniach analizowano tylko wybrane nowotwory, w przypadku niektórych guzów włączono tylko po jednym pacjencie).

Badanie dotyczące populacji pediatrycznej (STARTRK-NG) jest wieloośrodkowym, jednoramiennym badaniem fazy I/IIb, bez grupy kontrolnej, o statusie w toku (zakończenie: 30.08.2029). Niewystarczające dane dla populacji pediatrycznej, pochodzące jedynie z badania fazy I/IIb, nie pozwalają na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa. Przeprowadzono ekstrapolację dla populacji pediatrycznej w oparciu o dane pochodzące od pacjentów dorosłych, uznając że skuteczność i profil bezpieczeństwa pacjentów w wieku 12 lat i w starszych będą zbliżone z wynikami obserwowanymi w populacji dorosłych.

W analizowanych badaniach rejestracyjnych oceniono następujące punkty końcowe:

- o przeżycie całkowite (OS) – jako drugorzędowy punkt końcowy,

- o jakość życia – drugorzędowy punkt końcowy,
- o przeżycie wolne od progresji (PFS) – jako drugorzędowy punkt końcowy.
- o pozostałe oceniane punkty końcowe to: ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR), długość odpowiedzi (DOR), wskaźnik klinicznej korzyści (CBR).

Mediana okresu obserwacji pierwszej analizowanej grupy pacjentów (N=54) wynosiła 12,9 mies. (95%CI: 0,6;24,7), poszerzonej grupy pacjentów (N=74) – 14,2 mies. (95%CI: 0,1;29,7).

OCENA SIŁY INTERWENCJI

Mediana OS w analizowanej grupie 54 pacjentów, dla których dostępny był co najmniej 12 miesięczny okres obserwacji wyniosła 20,9 miesiąca (95% CI: 14,9; NE). W kolejnym punkcie odcięcia z liczebnością populacji 74 pacjentów (co najmniej 12 mies. obserwacji) mediana OS wyniosła 23,9 mies. (95% CI 16,0; NE). Odniesienie niniejszych wyników do praktyki klinicznej jest trudne z uwagi na przedstawiony w badaniu zbiorczy efekt dla wszystkich nowotworów ogółem. Dane przedstawione w EPAR dotyczące median OS dla różnych opcji leczenia dla poszczególnych nowotworów wskazują, że mediana czasu OS u pacjentów może się wahać od 1,1 mies. do 72,4 mies. Jednakże są to dane pochodzące z badań klinicznych a nie z praktyki klinicznej (ang. *real world evidence*, RWE).

Nie przedstawiono pełnych wyników dla jakości życia i nie włączono ich do zintegrowanej analizy skuteczności. Jakość życia oceniono tylko w badaniu STARTRK-2, wyniki były dostępne dla populacji 51 pacjentów. Wskazano, że pacjenci wykazywali tendencję do utrzymania lub poprawy wysokiej jakości życia związanej ze zdrowiem raportowanej na początku badania (średnia zmiana w stosunku do wyjściowej oceny od -4,17 do 9,72 w *Global Health Status*). Natomiast odnotowano znaczne pogorszenie funkcji poznawczych (najgorszy średni wynik zmiany na skali oceniającej funkcje poznawcze wynosił -11,11 w stosunku do wartości wyjściowych w cyklu 20 dzień 1).

Mediana PFS u pacjentów z guzami litymi NTRK (z okresem obserwacji co najmniej 6 mies.) wyniosła 11,2 mies. (95%CI: 8,0; 15,7) i była podobna jak w analizowanej grupie pacjentów, dla których dostępne były dane z okresu obserwacji trwającego co najmniej 12 mies. [11,2 (95%CI: 8,0;14,9)].

Podsumowanie najważniejszych wyników przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Efekty stosowania entrekty nibu

	Entrekty nib N=54 ¹	Entrekty nib N=74 ²
Mediana czasu obserwacji, miesiące (95% CI)	12,9 (0,6-24,7)	14,2 (0,1-29,7)
Mediana czasu przeżycia całkowitego, miesiące (95% CI)	20,9 mies. (14,9; NE)	23,9 mies. (16,0; NE)
Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, miesiące (95% CI)	11,2 (8,0-14,9)	11,2 (8,0-15,7)
Jakość życia związana ze zdrowiem ³ (różnica w stosunku do wartości wyjściowych), zakres	-4,17– 9,72	bd.

¹ okres obserwacji pacjentów co najmniej 12 mies.

² okres obserwacji pacjentów co najmniej 6 mies.

³ HRQoL w skali GHS

Ocena bezpieczeństwa opiera się na wynikach badań jednoramiennych, dlatego też wnioskowanie dot. bezpieczeństwa jest ograniczone a zebrane dane nie są wystarczające do wyraźnego rozróżnienia objawów leżących u podstaw nowotworów złośliwych i zdarzeń niepożądanych (AE) związanych z entrekty nibem. Przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia uznano za akceptowalne, przy medianie intensywności dawki sięgającej w populacji dorosłych z guzami litymi z fuzją NTRK 94,1% i medianie liczby pominiętych dawek wynoszącej 1. W podgrupie dorosłych pacjentów z guzami litymi z fuzją NTRK u 28 (41,2%) konieczne było zmniejszenie przyjmowanej dawki leku. AE stopnia ≥ 3 i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) wystąpiły odpowiednio u 73,5% i 47,1% pacjentów, przy czym jedynie niewielka liczba SAE została uznana przez badacza za związane z leczeniem (10,3%). W analizowanej podgrupie wystąpiło 6 (8,8%) AE 5. stopnia. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia lub zmniejszenia dawki, zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 i zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu w podgrupie dorosłych z NTRK była większa w porównaniu do podgrupy dorosłych z NDRP ROS1 lub podgrupy dorosłych pacjentów z innymi mutacjami.

OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badań rejestracyjnych, analitycy Agencji odstąpili od oceny farmakoeconomicznej.

[redacted], obliczono średnie ceny za 1 mg poszczególnych technologii lekowych. Oszacowany koszt terapii na rok lekiem Rozlytrek w przypadku pacjentów przyjmujących dawkę 600 mg wynosi [redacted] zł. Natomiast w przypadku pacjentów przyjmujących dawkę 400 mg (pacjenci o BSA w zakresie od 1,1 m² do 1,50 m²) wynosi [redacted] zł.

Przegląd rekomendacji refundacyjnych z innych krajów: NICE wydał pozytywną rekomendację dot. refundacji leku entrektynib w ramach *Cancer Drugs Fund*, w Kanadzie CADTH wycofało ekonomiczną ocenę w niniejszym wskazaniu, a w Ontario, Niemczech oraz w Szkocji trwa weryfikacja.

OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Do głównych niepewności wpływających na wnioskowanie należą:

- Badania rejestracyjne były badaniami bez grupy kontrolnej, brak bezpośredniego porównania z aktywnym komparatorem.
- Główne badanie (STARTRK-2) jest badaniem w toku, obejmowało niewielką liczbę pacjentów z różnymi typami nowotworów, dane w badaniu były niedojrzałe.
- W zakresie wskazania guzy lite z fuzją NTRK analizowane badania odnosiły się tylko do kilkunastu (13) wybranych nowotworów, tym samym skuteczność wobec innych nieocenionych guzów litych nie jest potwierdzona.
- Populacje badane w ramach badań stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu obejmowały pacjentów ograniczonych pod względem: wieku, obciążenia chorobami współistniejącymi, sprawności ogólnej i typów nowotworów. W związku z powyższym populacja docelowa powinna zostać ściśle określona kryteriami kwalifikacji, zgodnymi z populacją rzeczywistą badań rejestracyjnych, stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu.
- Niewystarczające dane dla populacji pediatrycznej, pochodzące jedynie z trwającego badania fazy 1/1b. Decyzję o rejestracji leku dla populacji w wieku 12 lub starszych podjęto na podstawie ekstrapolacji danych pochodzących od pacjentów dorosłych.
- Szacowane wagi niesprawności przedstawiono w zależności od fazy choroby dla wszystkich nowotworów ogółem.
- Szacowane dane dot. chorobowości przedstawiono dla wszystkich grup wiekowych oraz pacjentów z nowotworami ogółem z wykluczeniem nowotworów układu krwiotwórczego i chłoniaków.
- Określenie standardowego postępowania ogółem dla wszystkich guzów litych z fuzją NTRK nie jest możliwe ze względu na fakt, że w obecnej praktyce klinicznej leczenie prowadzone jest głównie zgodnie z histologią nowotworu (jego lokalizacją).

18. Sarclisa (izatuksymab)

we wskazaniu: dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa cykle leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu

CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

Produkt leczniczy Sarclisa (izatuksymab, IZA) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim (ang. *multiple myeloma*, MM), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa cykle leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu (LEN) i inhibitora proteasomów (ang. *proteasome inhibitor*, PI), i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu.

Produkt leczniczy Sarclisa nie posiada statusu leku sierocego, jest lekiem przeciwnowotworowym (L01XC38).

Zalecana dawka produktu leczniczego Sarclisa wynosi 10 mg/kg masy ciała (podanie dożylnie). Cykl 1 w schemacie dawkowania: 1., 8., 15. i 22. dzień (co tydzień), cykl 2 i następne w schemacie dawkowania: 1., 15. dzień (co 2 tygodnie). Lek należy stosować w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem. Leczenie można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Produkt leczniczy Sarclisa powinien być podawany przez fachowy personel medyczny, z zapewnieniem dostępności sprzętu do resuscytacji. Przed wlewem produktu Sarclisa należy zastosować premedykację, aby zmniejszyć ryzyko i nasilenie reakcji związanych z wlewem.

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Nie zaleca się stosowania izatuksymabu u kobiet w ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym leczone izatuksymabem powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i 5 miesięcy po jego zakończeniu.

OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Szpiczak mnogi jest nowotworem typu białych krwinek zwanych komórkami plazmatycznymi.

Szpiczak mnogi ma status choroby rzadkiej (ORPHA: 29073). MM stanowi 10% wszystkich nowotworów hematologicznych. Częstość występowania w Europie wynosi 4,5–6/100 000/rok. Szpiczak mnogi występuje częściej u osób rasy czarnej niż kaukaskiej.

Szpiczak mnogi wiąże się ze znacznym obciążeniem chorobą pacjentów. 5-letnie przeżycie względne pacjentów z MM wynosi 53,9%. Prawie wszyscy chorzy na MM ostatecznie mają nawrót. MM jest chorobą charakteryzującą się wieloma remisjami i nawrotami. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi od 65 do 70 lat. Utracone lata życia (ang. *Years of Life Lost*, YLL) pacjentów z MM w populacji polskiej ogółem wynoszą 81,93/100 tys. [GBD 2019].

Wg szacunkowych danych GBD 2019 nowotworom w fazie kontrolowanej przypisuje się wagę niesprawności wynoszącą 0,049 (95% CI: 0,031–0,072), w przypadku przerzutów waga niepełnosprawności wzrasta do poziomu 0,451 (95% CI: 0,307–0,600) osiągając w fazie terminalnej poziom 0,54 (95% CI: 0,377–0,687).

Najgorsze rokowanie mają chorzy z nawrotem opornym na lenalidomid i bortezomib, u których mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) wynoszą odpowiednio tylko 5 i 9 miesięcy.

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) 2020 zalecają rozważenie u pacjentów z opornym i nawrotowym MM udziału w badaniu klinicznym z nowym potencjalnie aktywnym lekiem lub schematem, w szczególności immunochemioterapię z zastosowaniem przeciwciała monoklonalnego anty-CD38 (izatuksymab) (data publikacji wytycznych przed rejestracją leku). Wytyczne *The National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) rekomendują stosowanie izatuksymabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem u pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie MM (schemat preferowany) zgodnie z ChPL dla ocenianego wskazania i leku.

Ponadto wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGSz 2018) wskazują, że leczenie pierwszego jak i kolejnych nawrotów MM powinno opierać się na bortezomibie, lenalidomidzie lub pomalidomidzie, albo innych lekach nowej generacji dostępnych w badaniach klinicznych. Zgodnie z zaleceniami *European Society for Medical Oncology* (ESMO 2017) w leczeniu nawrotu należy zastosować lek nowej generacji alternatywny w stosunku do wcześniejszych linii leczenia, co do zasady w układzie wielolekowym z deksametazonem +/- cytostatykiem, o ile nie ma przeciwwskazań. Wytyczne PGSz i ESMO nie odnoszą się do stosowania izatuksymabu z uwagi, że zostały opublikowane przed datą rejestracji leku.

Zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego oraz biorąc pod uwagę wskazanie rejestracyjne izatuksymabu obejmujące nawrotowego i opornego na leczenie lenalidomidem i PI (bortezomib/karfilzomib/iksazomib) szpiczaka mnogiego do opcji terapeutycznych w ocenianym stanie klinicznym dla izatuksymabu należy zaliczyć:

- pomalidomid w skojarzeniu z niskimi dawkami deksametazonu (POM+IdDEX),
- daratumumab (DAR) (w monoterapii).

W latach 2015–2020 AOTMiT oceniła 6 leków we wskazaniu oporny i/lub nawrotowy szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0). Wydała pozytywną rekomendację/opinię w zakresie finansowania ze środków publicznych następujących leków:

- o Darzalex (daratumumab) w terapii skojarzonej z deksametazonem – w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL);
- o Kyprolis (karfilzomib) – w ramach programu lekowego.

Aktualnie w Polsce refundowane leki (POM+IdDEX), które stanowią potencjalny komparator dla produktu leczniczego Sarclisa, są finansowane w ramach programu lekowego: B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0)”. Do leczenia POM+IdDEX kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozy w wieku 18 lat i powyżej, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby. Z uwagi na kryteria włączenia refundacja POM+DEX w ramach programu lekowego B.54 nie przysługuje pacjentom uprzednio leczonym w obu liniach chemioterapii PI innymi niż bortezomib.

Obecnie daratumumab w monoterapii nie jest refundowany w analizowanym wskazaniu.

WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Szacowany średni czas terapii pacjenta w badaniu rejestracyjnym wynosił 41 tygodni (9,43 mies.). Oszacowano, że liczba osób kwalifikujących się do leczenia będzie wynosić 149 pacjentów w pierwszym roku i ok. 297 pacjentów w kolejnych latach. Brak jest szczegółowych danych polskich nt. odsetka pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa cykle leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów (ang. *proteasome inhibitor*, PI), i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu. Oparto się na danych eksperckich i organizacji pacjenckich z innego raportu AOTMiT. W ramach szacowania populacji docelowej nie przeprowadzono estymacji udziału w rynku (podane oszacowania są maksymalne i odnoszą się do całej populacji, która może kwalifikować się do terapii ocenianym lekiem). Populacji nie ograniczono również ze względu na przeciwwskazania do terapii.

JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

W wielośrodowym badaniu z randomizacją (badanie rejestracyjne ICARIA-MM), typu otwartego, porównano zastosowanie izatuksymabu (Sarclisa) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (IZA+POM+IdDEX) względem stosowania pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (POM+IdDEX).

Jakość badania oceniono za pomocą narzędzia *Cochrane Risk of Bias* 1.0 i zidentyfikowano wysokie ryzyko błędu systematycznego w domenie randomizacji, niekompletności danych, zaślepienia badaczy i pacjentów oraz zaślepienia oceny wyników.

Okres obserwacji w badaniu rejestracyjnym wynosił 11,6 miesiąca.

OCENA SIŁY INTERWENCJI

Wyniki badania rejestracyjnego (ICARIA-MM) wskazują, że w oparciu o analizę Kaplana Meiera nie osiągnięto mediany OS w żadnej z grup terapeutycznych. Oszacowano, że w I kwartylu (25%) OS w grupie (IZA+POM+IdDEX) wynosi 10,64 mies. (95% CI: 7,688–14,456), a w grupie POM+IdDEX 6,6 mies. (95% CI: 5,027–10,086). Współczynnik ryzyka dla OS wynosił 0,687 (95% CI: 0,461–1,023, p=0,0631). W związku z powyższym, brak wysokiej jakości dowodów naukowych, które potwierdzałyby przedłużenie życia pacjentów i istotne statystycznie różnice w przeżyciu pomiędzy grupami. W analizowanych punktach czasowych tj. w 3., 6., 9., 12. i 15. miesiącu 95% przedziały ufności estymowanych median przeżycia dla grupy badanej i kontrolnej nachodziły na siebie (brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami).

W badaniu nie odnotowano istotnej klinicznie zmiany (w porównaniu do poziomu wyjściowego na początku badania) w odniesieniu do ocenianej kwestionariuszem BPI jakości życia.

Dodanie IZA do schematu leczenia POM+IdDEX znamienne statystycznie wydłuża przeżycie wolne od progresji (PFS) (HR=5,026; 95% CI: 2,514–10,586, p<0,0001). Mediana PFS wynosiła odpowiednio 11,53 miesiące w grupie pacjentów IZA+POM+IdDEX oraz 6,47 miesiące w grupie POM+IdDEX.

Podsumowanie najważniejszych wyników przedstawiono w tabeli.

Tabela 23. Efekty stosowania izatuksymabu

Parametr	IZA+POM+IdDEX N=154	POM+IdDEX N=153	HR (95% CI)	Wartość p
<i>Populacja/Okres obserwacji [mediana]</i>	<i>ITT, 11,6 mies.</i>			
Mediana czasu przeżycia całkowitego, miesiące (95% CI)	NR (NR-NR)	NR (13,897-NR)	0,687 (0,461-1,023)	0,0631
Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, miesiące (95% CI)	11,53 (8,936-13,897)	6,47 (4,468-8,279)	0,596 (0,436-0,814)	0,0010

Stosowanie schematu IZA+POM+IdDEX w porównaniu do schematu POM+IdDEX wiązało się z istotnie statystycznie częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) i związanych z leczeniem (oszacowanie własne Agencji). Częstość występowania zgonów w badaniu rejestracyjnym w okresie leczenia była podobna w obu grupach (IZA+POM+IdDEX: 7,2% vs POM+IdDEX: 8,7%). Po okresie leczenia nie wystąpiły żadne zgony związane ze zdarzeniami niepożądanymi. Na podstawie przedstawionych danych dotyczących czasu trwania najczęstszych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych stopnia 3–4 i ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE), uznano, że profil toksyczności izatuksymabu jest odwracalny, możliwy do kontrolowania i akceptowalny.

OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej oraz zyskane lata życia u pacjentów z MM przyjmujących IZA+POM+IdDEX w porównaniu do komparatora w horyzoncie dożywotnim. Przedstawiono scenariusz oczekiwany wraz z 95% przedziałami ufności oraz scenariusz optymistyczny i pesymistyczny.

Tabela 24. Wyniki analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (unmet needs;UN)

	Populacja generalna	IZA+POM+IdDEX	POM+IdDEX
Przewidywane lata życia	17,73	2,36	1,88
Utracone lata życia związane z chorobą	-	15,37	15,85
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem interwencji	-	0,48	ND
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)	-	3%	ND

Źródło: Opracowanie własne.

Tabela 25. Zyskane lata życia w horyzoncie dożywotnim

Horyzont dożywotni			
Przewidywane lata życia (LY)	IZA+POM+IdDEX	POM+IdDEX	LYG
minimalny (5%CI)	1,10	0,66	0,45
oczekiwany	1,28	0,80	0,48
maksymalny (95%CI)	1,61	1,08	0,54
optymistyczny	1,61	0,66	0,96
pesymistyczny	1,10	1,08	0,02
LYG horyzont dożywotni	38,6%		

Źródło: Opracowanie własne.

Inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia oszacowany został na 0,48 LYG.

Wartość ICER została oszacowana na poziomie

We wszystkich odnalezionych analizach ekonomicznych (CADTH 2021, NICE 2020) koszt uzyskania dodatkowych efektów zdrowotnych przy stosowaniu IZA+POM+IdDEX zamiast POM+IdDEX przewyższa obowiązujący próg opłacalności.

Izatuksymab otrzymał pozytywną decyzję refundacyjną w dwóch krajach: Francja (HAS) oraz Wielka Brytania (NICE). W Wielkiej Brytanii izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem jest zalecany do stosowania w ramach *Cancer Drugs Fund* (CDF), jako opcja w leczeniu nawracającego i opornego na leczenie szpiczaka mnogiego u dorosłych, leczonych uprzednio lenalidomidem i inhibitorem proteasomów, u których choroba postępowała podczas ostatniego leczenia, oraz którzy przeszli wcześniej co najmniej 3 schematy chemioterapii. Jednocześnie oceniany schemat leczenia nie jest zalecany do rutynowego stosowania w ramach NHS, z uwagi na niepewne szacunki w analizie efektywności kosztów, wynikające z ograniczonych danych. CADTH wstępnie zalecił (data wydania wstępnej rekomendacji: 4.02.2021 r.) finansowanie leku Sarclisa stosowanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej dwie linie leczenia, w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu. Warunkiem wydania pozytywnej rekomendacji jest poprawa efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu oraz wykonalność przyjętego wpływu na budżet. W Szkocji oraz Szwecji rozpoczęto proces oceny leku Sarclisa w przedmiotowym wskazaniu lub planowana jest jego ocena ekonomiczna.

OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Główne zidentyfikowane niepewności wnioskowania:

- Brak zaślepienia w badaniu rejestracyjnym (badanie otwarte).
- Odstępstwa od protokołu badania (w opinii CHMP niewpływające na wnioskowanie dot. skuteczności i bezpieczeństwa leku).
- Brak równowagi pomiędzy grupami na korzyść ramienia interwencji w odniesieniu do stopnia zaawansowania klinicznego oraz występowania nieprawidłowości cytogenetyczne wysokiego ryzyka. (EMA/CHMP/200978/2020). W ramach oceny rejestracyjnej leku raportowano, iż wydaje się mało prawdopodobne, aby nierównowaga czynników prognostycznych wpłynęła na obserwowane wyniki skuteczności.
- Kryteria wykluczenia z badania obejmują chorobę pierwotnie oporną na leczenie.
- Kryteria wykluczenia obejmowały również oporność na wcześniejszą terapię przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38. Wskazanie rejestracyjne obejmuje oporność na leczenie lenalidomidem i inhibitorami proteasomów.
- Populacja badana uwzględniona w badaniach stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu obejmowała pacjentów ograniczonych pod względem sprawności ogólnej, czynności nerek, wątroby oraz występowania chorób serca. Kryteria wykluczenia z badania obejmowały chorobę pierwotnie oporną na leczenie oraz wcześniejsze stosowanie pomalidomidu. Wnioskowanie dot. skuteczności stosowania izatuksymabu w populacji rejestracyjnej leku na podstawie dostępnych dowodów jest ograniczone.
- Możliwe przeszacowanie populacji docelowej (brak oszacowań dot. przeciwwskazania do terapii oraz estymacji udziału w rynku; populacji nie ograniczono również ze względu na przeciwwskazania do terapii).
- Szacowane wartości wskaźnika YLL oraz DALY przedstawiono dla wszystkich grup wiekowych oraz pacjentów z MM ogółem.
- Szacowane wagi niesprawności (DW) przedstawiono w zależności od fazy choroby dla wszystkich grup wiekowych.
- Szacowane dane dot. chorobowości przedstawiono dla wszystkich grup wiekowych oraz pacjentów z MM ogółem.

19. Zolgensma (onasemnogen abeparwówek)

we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1 lub pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2

CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

Ocena produktu leczniczego Zolgensma (onasemnogen abeparwówek) wskazanego w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (ang. *spinal muscular atrophy*, SMA) 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1 lub pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2.

Produkt Zolgensma posiada status leku sierociego. Stosowany jest w leczeniu choroby rzadkiej. Na podstawie decyzji wykonawczej KE z dnia 19 czerwca 2015 r. na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Komitetu ds. Sierocych Produktów Leczniczych (ang. *Committee for Orphan Medicinal Products*) nadano Zolgensma oznaczenie leku sierociego EU/3/17/1923.

Kod ATC: M09AX09 - Inne leki stosowane w chorobach układu mięśniowo-szkieletowego.

Dawkowanie: Wyłącznie do podawania w pojedynczej dawce we wlewie dożylnym. Pacjenci otrzymają nominalną dawkę wynoszącą $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg onasemnogenu abeparwówek. Całkowita objętość dawki ustalana jest na podstawie masy ciała pacjenta.

OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ

SMA to choroba uwarunkowana genetycznie, dziedziczona autosomalnie recesywnie. Połączenie cech genotypowych i fenotypowych doprowadziło do podziału na następujące typy choroby.

- SMA typ 0 (typ prenatalny): Skrajnie ciężka postać SMA, objawiająca się już w okresie płodowym i prowadząca do obumarcia płodu lub do zgonu noworodka wkrótce po urodzeniu.
- SMA typ 1: Najpowszechniejsza postać choroby (stanowi od 45% do 69% przypadków). Rokowanie dla pacjentów z SMA typu 1 z 2 kopiami SMN2 jest szczególnie złe. Pacjenci ci wykazują oznaki choroby wkrótce po urodzeniu (<6 miesiąca życia), nigdy nie uzyskują zdolności siedzenia i zazwyczaj nie przeżywają powyżej 2 roku życia bez istotnego mechanicznego wspomaganie wentylacji i żywienia.
- SMA typ 2: Wiek w momencie wystąpienia objawów choroby: od 6 do 18 miesięcy. Długość życia wynosi od 20 do 40 lat. Dotyczy dzieci, które potrafią siedzieć, ale nigdy nie chodzą.
- SMA typ 3: Wiek w momencie wystąpienia objawów choroby: od 1,5 roku do 10 lat. Standardowa długość życia. Dotyczy osób, które osiągają zdolność chodzenia, ale następnie ją tracą.
- SMA typ 4: Objawy pojawiają się w wieku dorosłym. Wiek w momencie wystąpienia objawów choroby: > 35 roku życia. Powolny spadek funkcji motorycznych. Standardowa długość życia.

U pacjentów z SMA bez funkcjonalnego SMN1 liczba kopii SMN2 jest odwrotnie proporcjonalna do ciężkości klinicznej, przy czym większa liczba kopii wiąże się z mniej ciężką chorobą. Osoby urodzone z ≤ 3 kopiami SMN2 w obecności biallelicznej delecji lub mutacji SMN1 mają wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkiego fenotypu, który nieleczony powoduje znaczne ograniczenia funkcji motorycznych, w tym niezdolność do chodzenia, wysokie ryzyko oddechowych powikłań wymagających pewnego stopnia wspomaganie wentylacji, wysokie ryzyko powikłań ortopedycznych, takich jak często bolesne przykurcze i skolioza oraz skróconą oczekiwaną długość życia.

Zgodnie z przygotowanym przez Instytut Miar Zdrowia i Ewaluacji raportem dot. globalnego obciążenia chorobami (GBD, ang. *Global Burden of Disease*) w 2019 r. wagi niesprawności związane z chorobami neuronu ruchowego zostały oszacowane w zależności od ciężkości występujących u pacjentów problemów z oddychaniem i mową oraz zaburzeń motorycznych. Ich wartości wynoszą od 0,01 dla łagodnych zaburzeń motorycznych do 0,659 dla poważnych zaburzeń motorycznych występujących wraz z poważnymi problemami z oddychaniem i problemami z mową.

Zgodnie z raportem GBD w 2019 roku wskaźniki związane z chorobami neuronu ruchowego dla Polski wynosiły:

- Utracone lata życia (YLL), współczynnik na 100 tys.:

- Ogółem: 30,09 (95%CI: 25,24; 35,51)
- Kobiety: 27,61 (95%CI: 21,72; 34,84)
- Mężczyźni: 32,73 (95%CI: 25,64; 41,03)
- DALY – lata życia skorygowane niepełnosprawnością, współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 31,23 (95%CI: 26,31; 36,64)
 - Kobiety: 28,78 (95%CI: 22,76; 36,02)
 - Mężczyźni: 33,84 (95%CI: 26,64; 42,03)

Według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2020 r. w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q potwierdzonego badaniem genetycznym refundowany jest w ramach programu lekowego: „Leczenie Rdzeniowego Zaniku Mięśni (ICD-10 G12.0, G12.1)” lek Spinraza (nusinersen). Nieodpłatne leczenie nusinersenem jest dostępne dla wszystkich chorych w Polsce, kwalifikujących się do programu lekowego, niezależnie od rodzaju SMA i stopnia zaawansowania choroby. Terapia ta jednak nie prowadzi do pełnego wyleczenia. Pacjent do końca życia musi przyjmować dawkę podtrzymującą leku.

WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Zolgensma obejmuje pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1 lub pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2. Zgodnie z charakterystyką typów SMA, populację docelową mogą stanowić zatem pacjenci z SMA typu 1 oraz typu 2, a także osoby chorujące na typ 3 choroby, posiadające do 3 kopii genu SMN2.

Główne badanie rejestracyjne (AVXS-101-CL-303) obejmowało pacjentów z typem 1 SMA z 1 lub 2 kopiami genu SMN2, będących w wieku poniżej 6 miesięcy.

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zatwierdziła produkt leczniczy Zolgensma we wskazaniu: leczenie dzieci w wieku poniżej 2 lat z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA) z mutacjami biallelicznymi genu przeżycia neuronu ruchowego 1 (SMN1). Wskazanie to obejmuje wszystkie typy kliniczne SMA, bez względu na liczbę kopii genu SMN2 z ograniczeniem wieku poniżej 2 r.ż. Biorąc pod uwagę kryteria klasyfikacji SMA związane z wiekiem wystąpienia objawów, wg FDA populację docelową stanowią głównie pacjenci z 1 i 2 typem SMA. Po względem genotypowym, do terapii mogą kwalifikować się również pacjenci przedobjawowi niezależnie od typu SMA.

Szacowana populacja wynosi:

- Liczba osób leczonych rocznie: maksymalnie 50 (liczba wszystkich nowych przypadków rocznie, bez względu na typ choroby). Biorąc pod uwagę populację zgodną z głównym badaniem rejestracyjnym (typ 1 SMA) – ok. 35 przypadków.
- Szacowana populacja w pierwszym roku: maksymalnie 191 pacjentów (wariant zakładający wszystkie nowe przypadki bez względu na typ choroby oraz wszystkich pacjentów obecnie leczonych nusinersenem w wieku 0 – 6 lat). Ze względu na przyjęte założenia, wskazania rejestracyjne, a przede wszystkim populację z badań rejestracyjnych, należy oczekiwać znacznie mniejszej liczby pacjentów.
- Szacowana populacja w drugim roku i kolejnych latach: maksymalnie 50 (liczba wszystkich nowych przypadków rocznie, bez względu na typ choroby; lek podawany jednorazowo – pacjenci, którzy przyjęli lek w danym roku nie przechodzą do kolejnego).

JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

W badaniach rejestracyjnych, punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, związane z przeżyciem pacjentów, w zależności od badania traktowane były jako pierwszorzędowe lub drugorzędowe punkty końcowe. W głównym badaniu (AVXS-101-CL-303) występowały dwa pierwszorzędowe punkty końcowe tj. przeżycie bez konieczności stałej wentylacji (ang. *event-free survival*) oraz siedzenie bez podparcia przez co najmniej 30 sekund. W badaniu AVXS-101-CL-101 pierwszorzędownymi punktami końcowymi były: wystąpienie zgonu oraz wymaganie pomocy oddechowej przez ≥ 16 godzin na dobę. W badaniu AVXS-101-LT-001 pierwszorzędowy punkt końcowy odnosił się do bezpieczeństwa i dotyczył oceny częstości występowania SAE (Serious Adverse Events) i zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu. W pozostałych badaniach AVXS-101-CL-304 i AVXS-101-CL-302 wspólnym pierwszorzędownym punktem końcowym było siedzenie bez podparcia (przez 10 lub 30 sekund, w zależności od badania), natomiast przeżycie (w badaniu CL-304 „przeżycie i niewymaganie stałej wentylacji”) było określane jako drugorzędowy punkt końcowy.

Badania nie koncentrowały się na jakości życia pacjentów, chociaż określone w nich punkty końcowe wpływają pośrednio na jakość życia.

Każde z badań miało krótki czas obserwacji (ok. 2 lat) w stosunku do oczekiwanego przeżycia w przypadku wyleczenia. Nie określono czasu utrzymywania się efektu klinicznego.

Skuteczność leku oceniano również za pomocą zastępczych punktów końcowych m.in. tj. siedzenie bez podparcia przez co najmniej 30 sekund (AVXS-101-CL-101; AVXS-101-CL-304); wymaganie pomocy oddechowej przez ≥ 16 godzin na dobę (AVXS-101-CL-101); zdolność do stania bez podparcia przez co najmniej 3 sekundy (AVXS-101-CL-304); zmiana wyniku testu zaburzeń nerwowo-mięśniowych (CHOP-INTEND) w stosunku do wartości wyjściowej (AVXS-101-CL-101); osiąganie poprawy kamieni milowych, dotyczących etapów rozwojowych w zakresie funkcji motorycznych (AVXS-101-CL-101); zdolność do samodzielnego chodzenia (min. 5 kroków) (AVXS-101-CL-304); utrzymanie masy ciała na poziomie trzeciego percentyla lub powyżej bez konieczności wspomaganie żywienia (AVXS-101-CL-304); siedzenie bez podparcia przez co najmniej 10 sekund (AVXS-101-CL-302).

Zgodnie z raportem EMA, skuteczność produktu leczniczego Zolgensma w leczeniu pacjentów z białeliczną mutacją genu SMN1 i dwiema kopiami genu SMN2 opiera się na poprawie przeżycia. Oczekuje się, że symptomatyczni pacjenci z dwiema kopiami genu SMN2 odniosą korzyści z leczenia osiągając motoryczne kamienie milowe w odróżnieniu do innych typów SMA z łżejszym fenotypem. Uważa się, że przeżycie bez osiągnięcia motorycznych kamieni milowych ogranicza kliniczną istotność wyniku leczenia.

Nie wszystkie badania zostały ukończone, część z nich nadal trwa (AVXS-101-CL-304 i AVXS-101-LT-001), albo niedawno się ukończyła (AVXS-101-CL-302), co nie pozwala na przedstawienie dokładnych wyników z części badań.

Wszystkie badania były jednoramienne, niezaślepienie i nierandomizowane. Efekt zdrowotny był porównywany do przebiegu choroby w kohorcie historycznej. Odwołanie się do pacjentów z historii naturalnej, może wykazywać zawyżony efekt terapeutyczny leku, ponieważ badani pacjenci z SMA typ 1 bez zastosowanego leczenia żyją krótko, przeważnie do ok. 2 r.ż. Porównanie z przebiegiem naturalnym choroby można uznać za niewystarczające z powodu dostępności alternatywnej technologii stosowanej w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni tj. nusinersen (Spinraza).

Niewielka liczebność próby badawczej (CL-303: 22 osoby; CL-101: 15 osób; LT-001: 13 osób; CL-304: 30 osób; CL-302: 33 osoby) może okazać się niewystarczająca do potwierdzenia bezpieczeństwa terapii.

OCENA SIŁY INTERWENCJI

Wyniki badań mogą wskazywać na wyższą skuteczność ocenianego leku w porównaniu do wyników obserwacji kohorty historycznej. Pacjenci z kohorty historycznej znacznie częściej umierali lub wymagali stałej wentylacji. Natomiast prawdopodobieństwo przeżycia wśród pacjentów z badań klinicznych po zastosowaniu onasemnogen abeparowek utrzymywało się na znacznie wyższym poziomie.

W badaniu głównym CL-303: 20 z 22 pacjentów (90,9%) osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy tj. przeżycie wolne od zdarzeń (zdarzenie definiowane jako zgon lub konieczność zastosowania stałej wentylacji) (95% CI: 79,7%, 100,0%) w wieku 14 miesięcy. W porównaniu z kohortą historyczną z badania PNCR, w wieku 13,6 miesiąca żyło 25% pacjentów. Równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy, jakim było samodzielne siedzenie przez co najmniej 30 sekund w wieku 18 miesięcy, osiągnęło 13 z 22 pacjentów (59%). W kohorcie historycznej nikt nie był w stanie samodzielnie siedzieć.

W badaniu CL-101: W 14 miesiącu życia, wszyscy pacjenci byli wolni od zdarzeń, tzn. przeżyli bez konieczności zastosowania stałej wentylacji, w porównaniu do 25% pacjentów w naturalnej kohorcie historycznej. Pod koniec badania (24 miesiące po podaniu dawki), wszyscy leczeni żyli w porównaniu do mniej niż 8% pacjentów w naturalnej grupie historycznej. W 24 miesiącu kontroli po podaniu dawki badanego leku, 10 z 12 pacjentów było w stanie siedzieć bez podparcia przez ≥ 10 sekund, 9 pacjentów przez ≥ 30 sekund, a 2 pacjentów było w stanie stać i chodzić samodzielnie.

W badaniu CL-304: Na dzień zaprzestania zbierania danych dotyczących skuteczności (31 grudnia 2019 r.) wszyscy leczeni żyli i nie mieli stałej wentylacji w momencie odcięcia danych. W związku z dalszym trwaniem badania nie ma możliwości określenia wszystkich wyników dotyczących skuteczności klinicznej i praktycznej.

W badaniu CL-302: Jeden pacjent zmarł z powodu TEAE (ang. *Treatment Emergent Adverse Events*). Pozostałych 32 pacjentów (93,6%) przeżyło bez konieczności inwazyjnej wentylacji i kontynuowało badanie, z czego tylko 18 pacjentów (56,3%) było w wieku ≥ 14 miesięcy, a 4 (12,5%) było w wieku ≥ 18 miesięcy. Jeden z nich nie został włączony do populacji ITT, ponieważ był leczony w wieku 181 dni (populacja ITT obejmuje tylko pacjentów leczonych do 180 dnia życia). Na dzień odcięcia danych (31 grudnia 2019 r.) 6 pacjentów spełniało

kryteria, dotyczące siedzenia bez podparcia przez ponad 10 sekund, a 8 pacjentów osiągnęło siedzenie bez podparcia przez co najmniej 30 sekund, co stanowi funkcjonalne samodzielne siedzenie.

W badaniu LT-001: W związku z dalszym trwaniem badania nie ma możliwości określenia wszystkich wyników dotyczących skuteczności klinicznej i praktycznej. Wszystkich 13 (100%) pacjentów, którzy zostali włączeni do badania LT-001 przeżyło (żyło bez stałej wentylacji) do dnia 31 grudnia 2019 roku. Wszyscy z 10 pacjentów z kohorty 2 otrzymujących wyższą dawkę (100% włączonych do badania LT-001) pozostało wolnych od stałej wentylacji. Dwóch z 3 pacjentów (66,7%) w kohorcie 1 o niższej dawce pozostaje bez stałej wentylacji. Pięciu z 10 włączonych pacjentów z kohorty 2 (50,0%) nie wymaga wspomaganie oddychania, a jeden pacjent z kohorty 2 (33,3%) wymaga wspomaganie oddychania tylko w przypadku choroby. Zatem 6 z 10 włączonych do badania pacjentów z kohorty 2 otrzymujących wyższą dawkę (60,0%) nie wymaga regularnego, codziennego wspomaganie oddychania.

Oceniany produkt leczniczy był znacznie skuteczniejszy w zakresie przeżycia i ocenianych zastępczych punktów końcowych w porównaniu do wyników kohorty historycznej z naturalnym przebiegiem choroby. Badania nie uwzględniały jako komparatora innych sposobów leczenia jak np. zastosowanie nusinersenu. Nie daje to możliwości bezpośredniego porównania skuteczności leku Zolgensma do terapii lekiem Spinraza (nusinersenem), który stanowi obecnie jedyne refundowane leczenie farmakologiczne w ocenianym wskazaniu.

Jak wynika z analizowanych badań większość pacjentów żyło lub było wolnych od zdarzeń (przeżycie bez konieczności zastosowania stałej wentylacji) w 14 miesiącu życia, mimo że liczba pacjentów niewymagających stałej wentylacji malała w czasie. U części pacjentów wystąpił zgon lub wymagali oni stałej wentylacji. Natomiast dwóch pacjentów zmarło z powodu TEAE (zdarzeń niepożądanych wynikających z leczenia).

Większość pacjentów biorących udział w badaniach osiągnęła poprawę funkcji motorycznych. Równorzędny pierwszorzędowy punkt końcowy w głównym badaniu rejestracyjnym, jakim było samodzielne siedzenie przez co najmniej 30 sekund w 18 miesiącu życia osiągnęła ponad połowa pacjentów. Pacjenci po zastosowaniu leku osiągnęli motoryczne kamienie milowe, których zdobycie nie byłoby w ogóle możliwe w przypadku braku leczenia. We wszystkich badaniach zanotowano wzrost wyników w skali CHOP INTEND w stosunku do wartości początkowych.

Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 10,0\%$) działaniami niepożądanymi spowodowanymi leczeniem tj. TEAE (ang. Treatment Emergent Adverse Event) w badaniach CL-101, CL-303, CL-304 i CL-302 były gorączka (47 pacjentów, 48,5%), zakażenie górnych dróg oddechowych (36 pacjentów, 37,1%), wymioty (24 pacjentów, 24,7%), zaparcia (22 pacjentów, 22,7%), kaszel (20 pacjentów, 20,6%), refluks żołądkowo-przelykowy (17 pacjentów, 17,5%), biegunka, (15 pacjentów, 15,5%), zapalenie płuc (15 pacjentów, 15,5%), wysypka (14 pacjentów, 14,4%), wzrost aktywności aminotransferaz (12 pacjentów, 12,4%), przekrwienie błony śluzowej nosa i skolioza (11 pacjentów, 11,3%) oraz zapalenie żołądka i jelit (10 pacjentów, 10,3%).

Przy proponowanej dawce terapeutycznej we wszystkich badaniach (punkt odcięcia danych na dzień 31 grudnia 2019 r.) 45 pacjentów (46,4%) miało co najmniej 1 SAE (*Serious Adverse Events*), a 39 pacjentów (40,2%) miało co najmniej 1 TEAE o nasileniu 3. stopnia lub wyższym. Dwóch pacjentów (2%), z czego jeden w badaniu CL- 303 i jeden w badaniu CL-302 miało TEAE stopnia 5 (śmiertelny). Zapalenie płuc i zakażenie górnych dróg oddechowych, syncyjalne zapalenie oskrzelików wywołane wirusem oddechowym były poważnymi zdarzeniami **TEAE zgłaszanymi przez ponad 5% pacjentów (odpowiednio 13,4% i 6,2%).**

OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

Niezaspokojoną potrzebę zdrowotną (UN) oszacowano jako utracone lata życia spowodowane chorobą, które wyniosły 76,79 lat w przypadku naturalnego przebiegu choroby.

Tabela 26. Ocena UN

Parametr	Populacja generalna	Lek	Komparator
Przewidywane lata życia (LY)	78,23	71,30	1,44
Utracone lata życia związane z chorobą	n.d.	6,93	76,79
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji	n.d.	69,86	n.d.
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)	n.d.	89%	n.d.

Źródło: opracowanie własne.

Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia wyniósł: 69,86 lat.

Tabela 27. Inkrementalny efekt zdrowotny

Horyzont dożywotni			
LY	Lek	Przebieg naturalny	LYG
Średni	71,30	1,44	69,86

Źródło: opracowanie własne.

W modelu farmakoekonomicznym przyjęto następującą cenę leku Zolgensma: ████████ PLN. Był to koszt jednorazowego podania leku, niezależnie od masy ciała pacjenta.

Tabela 28. Ocena kosztów terapii

Typ terapii	Jednorazowa/cykl		Ciągła
	x		n.d.
Czas terapii [lata]	0		n.d.
		Lek	Komparator
Koszt terapii [roczny]	minimalny	██████ PLN	0 PLN
	średni	██████ PLN	0 PLN
	maksymalny	██████ PLN	0 PLN
	próg ⁷⁴	155 514 PLN	n.d.

Źródło: opracowanie własne.

Oszacowany koszt ocenianej interwencji oparty jest na podstawie danych z ████████. Jest to koszt jednorazowego podania, wyrażony w EUR, przeliczony na PLN po kursie z dnia 10.02.2021 (1,00 EUR= 4,4809 PLN), niezależny od masy ciała pacjenta, w związku z czym może być ulec zmianie.

Zgodnie z oszacowaniami, stosowanie ocenianej technologii jest ████████ z perspektywy płatnika. Oszacowany ICER wyniósł: ████████ PLN/LYG. Wartość ta jest ████████ progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (155 514 PLN/QALY), stanowi ████████ wartości tego progu.

Tabela 29. Ocena opłacalności

KOSZT	Oczekiwany/średni LYG		LYG	Średni koszt		korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku - efektywne kosztowo
	ICER	ICER/próg		ICER	ICER/próg		
Horyzont badania	ICER	ICER/próg	Horyzont badania	ICER	ICER/próg		
Horyzont dożywotni	ICER	ICER/próg	Horyzont dożywotni	ICER	ICER/próg		
minimalny koszt	██████	██████					
oczekiwany koszt	██████	██████	oczekiwane LYG	██████	██████	██████	n.d.

⁷⁴ Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018 opublikowane w dniu 30 października 2020 r. w Monitorze Polskim (M.P. z 2020 r., poz.1009), zgodnie z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018 w Polsce określona została na kwotę 51 838 zł, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł), do czasu ogłoszenia kolejnego obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego w przedmiotowym zakresie.

maksymalny koszt							
------------------	--	--	--	--	--	--	--

Źródło: opracowanie własne.

Biorąc pod uwagę przegląd opublikowanych analiz HTA w przypadku większości krajów ocena ekonomiczna terapii produktem Zolgensma nie została jeszcze zakończona.

W publikacji *The Effectiveness and Value of Treatments for Spinal Muscular Atrophy A Summary from the Institute for Clinical and Economic Review's New England Comparative Effectiveness Public Advisory Council* z 2019 roku przedstawiającej analizę efektywności kosztów terapii SMA typu 1 produktem leczniczym Zolgensma w porównaniu do BSC, oszacowane QALY wyniosło 12,23, a zyskane lata życia 18,17; oszacowany ICUR wyniósł około 243 000 USD na QALY, natomiast ICER 182 000 USD/LY. Wartości wskaźników zostały oszacowane na podstawie całkowitego kosztu leczenia wynoszącego 3 657 000 USD, na który składały się koszty związane z leczeniem (2 000 000 USD) i koszty niezwiązane z leczeniem (1 657 000 USD). W analizie scenariusza, zakładającym pominięcie kosztów niezwiązanych z leczeniem całkowite koszty leczenia Zolgensma wyniosły około 2 mln USD. Doprowadziło to do zmiany kosztu uzyskania QALY i LY. Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztowej w tym scenariuszu wyniósł 170 000 USD/QALY, natomiast inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej wyniósł 127 000 USD/LY.

W analizie *Cost-effectiveness analysis of using onasemnogene abeparvocec (AVXS-101) in spinal muscular atrophy type 1 patients* z 2019 roku, do oszacowania inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów (ICUR), zastosowano model Markowa porównujący AVXS-101 z nusinersenem w perspektywie dożywotniej z zastosowaniem modelu Markowa. Współczynnik QALY oszacowano na 15,65, a zyskane lata życia wyniosły 37,20, natomiast oszacowany ICUR wyniósł od - 203 072 USD/QALY do 31 379 USD/QALY w zależności od przyjętej ceny leku, z założonego przedziału cenowego (od 2,5 do 5,0 mln USD/leczenie). Średni koszt na pacjenta w ciągu całego życia wyniósł 4,2–6,6 mln USD dla AVXS-101. Ujemne wartości inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów (ICUR) występowały przy założeniu, że koszt leku wyniesie mniej niż 4 mln USD, natomiast ICUR równy 31 379 USD/QALY występował przy założeniu, że cena wynosi 5 mln USD.

Przegląd rekomendacji refundacyjnych z innych krajów wskazuje, że:

- We Francji (HAS) pozytywnie opiniuje się refundację leku Zolgensma wśród pacjentów z rozpoznaniem klinicznym SMA typu I i II lub pacjentów przedobjawowych oraz posiadających do 3 kopii genu SMN2. Natomiast opinię niekorzystną dla refundacji wydano dla pacjentów z rozpoznaniem klinicznym SMA typu III.
- W Niemczech (G-BA) tymczasowo zawieszono wydanie decyzji w sprawie określenia wymiaru świadczeń dotyczących Onasemnogen Abeparvocec. Została tam wszczęta procedura uzupełniająca ocenę świadczenia.
- W Szkocji, krajach Beneluksu, Szwecji, Ontario i Kanadzie trwa weryfikacja – nie podjęto jeszcze decyzji związanej z refundacją.

Zgodnie z informacjami udostępnionymi przez Fundację SMA, poza Stanami Zjednoczonymi lek Zolgensma jest objęty refundacją przez system publicznej opieki zdrowotnej w następujących krajach: Austria (z limitem rocznym i ograniczeniami), Brazylia (zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi), Czechy (z ograniczeniami), Francja (z ograniczeniami), Izrael (zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi), Japonia, Katar (zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, ale tylko dla obywateli Kataru), Niemcy (z ograniczeniami), Słowacja (z ograniczeniami), Szwajcaria (z ograniczeniami, na zasadzie wczesnego dostępu), Włochy (z ograniczeniami).

OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Niepewność metodyki materiału dowodowego:

- W opisie jednego z badań rejestracyjnych (LT-001) wskazano, że pacjenci biorący wcześniej udział w badaniu CL-101 po przyjęciu leku Zolgensma byli leczeni także nusinersenem. W związku z tym, można wnioskować o niespełnieniu oczekiwań w zakresie skuteczności ocenianego leku. Dodatkowo należy wskazać, że długoterminowe efekty związane z leczeniem nie będą dotyczyć jedynie ocenianego leku, a jego połączenia z terapią nusinersenem.
- Krótki czas obserwacji w stosunku do oczekiwanego przeżycia w przypadku wyleczenia. Nie określono czasu utrzymywania się efektu klinicznego.
- Brak komparatora. Porównanie z naturalnym przebiegiem choroby.
- Finansowanie badań na koszt podmiotu zlecającego.

- Część wyników badań pochodzi z badań 1 fazy. (CL-101)
- Mała liczebność próby.
- Brak zaślepienia.

Niepewność założeń modelu ekonomicznego:

- W modelu przyjęto koszt ocenianej interwencji oparty jest na podstawie danych z [redacted]. Był to koszt jednorazowego podania leku, wyrażony w EUR, przeliczony na PLN po kursie z dnia 10.02.2021 (1,00 EUR= 4,4809 PLN, niezależny od masy ciała pacjenta).
- Ze względu na niewspółmiernie niski koszt leczenia immunomodulującego, stosowanego jako leczenie skojarzone z lekiem Zolgensma przed podaniem wlewu i po jego podaniu, w modelu nie uwzględniono kosztu kortykosteroidu Prednizolon.
- Ze względu na brak danych w badaniach rejestracyjnych oceniających jakość życia pacjentów po zastosowanym leczeniu produktem Zolgensma oraz brak czasu na wykorzystanie danych dotyczących działań niepożądanych, założono, że LYG=QALYG, tzn. leczenie przywraca pełną jakość życia. W związku z powyższym zastosowany model przeszacowuje efekt.
- Utrzymywanie się efektu działania leku jest dożywotnie – bardzo optymistyczne.
- Komparatorem jest brak aktywnego leczenia.

Wątpliwości przy rozszerzaniu wskazań na typ 2 i 3 SMA, ponieważ brak jest dowodów dotyczących skuteczności leku w wyższych typach SMA ze względu na różnice w kosztach i efektywności, w związku z czym nie ma możliwości oszacowania efektywności kosztowej w pozostałych typach SMA.

Wykaz załączników

1. 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. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 001/2020. Data ukończenia: 19.02.2021.
2. Arikayce liposomal (amikacinum) we wskazaniu: leczenie zakażeń płuc wywołanych przez prątki niegruźlicze (ang. Non-Tuberculous Mycobacterial, NTM) Mycobacterium avium Complex (MAC) u osób dorosłych z ograniczonymi możliwościami leczenia, u których nie występuje mukowiscydoza. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 002/2020. Data ukończenia: 19.02.2021.
3. Ayvakyt (avapritinibum) we wskazaniu: monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi albo przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (ang. gastrointestinal stromal tumour, GIST) z mutacją D842V w genie kodującym receptor alfa płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFRA). Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 003/2020. Data ukończenia: 19.02.2021.
4. Blenrep (belantamab mafodotin) we wskazaniu: szpiczak mnogi u pacjentów po co najmniej czterech liniach leczenia (ICD-10 C90.0). Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 004/2020. Data ukończenia: 19.02.2021.
5. Calquence (akalabrutynib) we wskazaniach: leczenie dorosłych pacjentów z nieleczoną wcześniej przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), leczenie dorosłych pacjentów z CLL, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jedną terapię. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 005/2020. Data ukończenia: 19.02.2021.
6. Daurismo (glasdegibum) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (ang. acute myeloid leukaemia, AML) występującą de novo lub wtórną, których nie można poddać standardowej chemioterapii indukującej. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 006/2020. Data ukończenia: 19.02.2021.
7. Givlaari (givosyran) we wskazaniu: ostra porfiria wątrobowa u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 007/2020. Data ukończenia: 19.02.2021.
8. Hepcludex (bulewirtyd) we wskazaniu: przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu D (HDV). Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 008/2020. Data ukończenia: 19.02.2021.
9. Idefirix (imlifidaza) we wskazaniu: leczenie desensytyzacyjne (odczulanie) u wysokomimmunizowanych dorosłych biorców przeszczepu nerki. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 009/2020. Data ukończenia: 19.02.2021.
10. Isturisa (osilodrostat) we wskazaniu: leczenie endogennego zespołu Cushinga u osób dorosłych. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 010/2020. Data ukończenia: 19.02.2021.
11. Obiltoxaximab SFL (obiltoksaksymab) we wskazaniu: w skojarzeniu z odpowiednimi lekami przeciwbakteryjnymi we wszystkich grupach wiekowych w leczeniu węglika wziewnego wywołanego przez bakterię Bacillus anthracis; we wszystkich grupach wiekowych w ramach profilaktyki poekspozycyjnej węglika wziewnego, kiedy inne metody leczenia są nieodpowiednie lub niedostępne. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 013/2020. Data ukończenia: 19.02.2021.
12. Oxlumo (lumazyran) we wskazaniu leczenie pierwotnej hiperoksalurii typu 1 we wszystkich grupach wiekowych. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 014/2020. Data ukończenia: 19.02.2021.
13. Piqray (alpelisyb) we wskazaniu: leczenie kobiet po menopauzie oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi HR-dodatnim, HER2-ujemnym z mutacją PIK3CA. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 015/2020. Data ukończenia: 19.02.2021.

14. 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. Data ukończenia: 19.02.2021.
15. Pretomanid FGK (pretomanid) we wskazaniu: gruźlica lekooporna (MDR, XDR). Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 017/2020. Data ukończenia: 19.02.2021.
16. Reblozyl (luspatercept) we wskazaniu: niedokrwistość zależna od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 0018a/2020. Data ukończenia: 19.02.2021.
17. Reblozyl (luspatercept) we wskazaniu: niedokrwistość zależna od transfuzji związana z beta-talasemią. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 0018b/2020. Data ukończenia: 19.02.2021.
18. Rozlytrek (entretynib) we wskazaniu: monoterapia w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z guzami litymi z obecnością fuzji genu neurotroficznej receptorowej kinazy tyrozynowej (NTRK, ang. neurotrophic tyrosine receptor kinase). Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 0019/2020. Data ukończenia: 19.02.2021.
19. Sarclisa (izatuksymab) we wskazaniu: dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa cykle leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 0020/2020. Data ukończenia: 19.02.2021.
20. Zolgensma (onasemnogen abeparwówek) we wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1 lub pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 0022/2020. Data ukończenia: 19.02.2021.