



Opinia nr 44/2018
z dnia 11 października 2018 r.
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku
Zelboraf (wemurafenib) we wskazaniu: choroba Erdheima-
Chestera (ICD-10: C96.1), w ramach ratunkowego dostępu do
technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych Zelboraf (wemurafenib) we wskazaniu: choroba Erdheima-Chestera (ICD-10: C96.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, wytyczne kliniczne oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Zelboraf (wemurafenib) we wskazaniu: choroba Erdheima-Chestera (ICD-10: C96.1).

W odnalezionym badaniu (Diamond 2017), dotyczącym oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wemurafenibu, wykazano, że w grupie 22 pacjentów z rozpoznaniem ECD, po zastosowaniu wemurafenibu, stwierdzono poprawę u 54,5% pacjentów. Żaden z pacjentów leczonych wemurafenibem nie miał progresji choroby podczas okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 28,8 miesięcy. Profil bezpieczeństwa był akceptowalny - w uwzględnionym badaniu do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: bóle stawów, wysypka grudkowo-plamkowa, zmęczenie, łysienie, wydłużenie odstępu QT, brodawczak skóry i nadmierne rogowacenie.

Przedstawione wyniki wskazują na możliwą skuteczność leku, jednakże należy mieć na uwadze, że analiza kliniczna podlega ograniczeniom, wśród których można wymienić: małą liczbę dowodów naukowych włączonych do przeglądu (1 badanie) i fakt, że ten typ badań jest nisko sklasyfikowany w hierarchii wiarygodności doniesień naukowych.

Wytyczne kliniczne wskazują na wemurafenib jako jedną z technologii lekowych stosowaną we wnioskowanym wskazaniu. Dodatkowo należy zwrócić uwagę na fakt, że wytyczne wskazują również na możliwość stosowanie imatynibu jako leku, mającego podobny



mechanizm działania do wemurafenibu, jednak nie jest to lek zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu. Ponadto nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności jego zastosowania w leczeniu choroby Erdheima-Chestera.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Zelboraf (wemurafenib) we wskazaniu: choroba Erdheima-Chester (ICD-10: C96.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r. poz. 1510 z późn. zm).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Choroba Erdheima-Chester (ECD) to postać histiocytozy nie wywodzącej się z komórek Langerhansa, polegającej na niekontrolowanym nacieku limfocytów i histiocytów w szpiku kostnym i innych narządach. Jest to choroba wieloukładowa, objawiająca się zajęciem układu kostnego z bólami kostnymi, a także wytrzeszczem, moczówką prostą, uszkodzeniem nerek i ośrodkowego układu nerwowego lub zajęciem układu sercowo-naczyniowego.

Etiologia ECD jest nieznaną, jednak u pacjentów z ECD stwierdza się podwyższone poziomy interferonu alfa (IFN-alfa), interleukiny (IL)-7, IL-12, białka chemotaktycznego dla monocytów-1 i obniżone poziomy IL-4, co wskazuje na związek z układowym zaburzeniem immunologicznym dotyczącym komórek Th1.

Choroba Erdheima-Chester jest chorobą rzadką, zwykle dotyczy dorosłych między 5 i 7 dekadą życia, jednakże opisano również przypadki zdiagnozowania choroby u dzieci i osób starszych, częściej choroba jest diagnozowana u mężczyzn. Według opinii eksperta klinicznego liczba osób w Polsce z chorobą Erdheima-Chester może wynosić od 2 do 8 osób.

Rokowanie w ECD jest zróżnicowane, ale ogólnie jest gorsze u pacjentów z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego. Przy stosowaniu IFN-alfa odsetek śmiertelności wynosi 26%, a 5-letni okres przeżycia wynosi 68%.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z opinią eksperta w leczeniu choroby Erdheima-Chester stosuje się glikokortykosteroidy, preparaty immunoglobulinowe, cyklosporynę, interferon alfa, przeciwciała monoklonalne – anty TNFalfa. Ponadto stosowane jest leczenie chirurgiczne, radioterapia i chemioterapia.

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania we wnioskowanym wskazaniu, oprócz wemurafenibu, w pierwszej linii leczenia: PEG-IFN α (pegylowany interferon alfa), INF α (interferon alfa), anakinra, natomiast w drugiej linii leczenia: kladrybiny, imatynibu, infliksymabu. Dodatkowo, z międzynarodowego Konsensusu Ekspertów 2014 wynika, że imatynib ma podobny mechanizm działania do wemurafenibu, jednak nie jest zarejestrowany w ocenianym wskazaniu.

Wobec wątpliwości co do uznania imatynibu jako komparatora, w niniejszej opinii przedstawiono jedynie najważniejsze informacje dotyczące tego produktu leczniczego.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Zelboraf to produkt leczniczy zawierający substancję czynną wemurafenib, który jest inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej BRAF. Mutacje genu BRAF (ang. B-raf proto-oncogene) powodują konstytutywną aktywację białek BRAF, co może prowadzić do szybkiego wzrostu i namnażania się komórek, przy nieobecności czynników wzrostu. Dane przedkliniczne uzyskane na drodze analizy

biochemicznej wykazały, że wemurafenib może silnie hamować kinazy BRAF z aktywującymi mutacjami w kodonie 600.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Zelboraf, wnioskowany lek jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych na czerniaka nieresekcyjnego lub z przerzutami, wykazującego mutację BRAF V600.

Ponadto, zgodnie z decyzją EMA z dnia 27 lutego 2017 r., lek Zelboraf posiada status leku sierocego w leczeniu choroby Erdheima-Chestera. Oczekuje się, że wemurafenib będzie działał poprzez przyłączanie się i blokowanie nieprawidłowego białka BRAF, spowalniając w ten sposób wzrost histiocytozy. Na czas wydania decyzji nie przedstawiono wyników badań klinicznych dowodzących słuszności tego założenia.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Do analizy klinicznej włączono jedno badanie Diamond 2017:

- wieloośrodkowe, jednoramienne, nierandomizowane, otwarte badanie II fazy;
- w badaniu wzięło udział 26 nieleczonych dorosłych pacjentów z ECD lub LCH (*ang. langerhans cell histiocytosis*, histiocytoza komórek langerhansa), w tym 22 z ECD. Do badania włączono pacjentów wykazujących mutację BRAF V600, którzy uzyskali wynik 0-2 w skali sprawności wg ECOG (skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group, gdzie 0 - prawidłowa sprawność, zdolność wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń, a 5 - zgon);
- mediana czasu obserwacji dla wszystkich pacjentów wynosiła 28,8 miesiące (3,0-44,3 m-cy), natomiast mediana czasu obserwacji dla pacjentów z ECD wynosiła 26,6 miesiące (3,0-44,3 m-cy);
- wemurafenib podawano w dawce 960 mg dwa razy na dobę;
- pierwszorzędnym punktem końcowym był obiektywny odsetek odpowiedzi (ORR, *ang. objective response rate*);
- drugorzędowymi punktami końcowymi były:
 - odpowiedź klinicznie istotna (CBR; *ang. clinical benefit rate*) – całkowita odpowiedź na leczenie (CR, *ang. complete response*) lub częściowa odpowiedź na leczenie (PR, *ang. partial response*);
 - czas przeżycia bez progresji choroby (PFS, *ang. progression-free survival*);
 - przeżycie całkowite (OS, *ang. overall survival*);
 - odpowiedź metaboliczna wg zmodyfikowanych kryteriów PERCIST (*ang. metabolic response*);
 - bezpieczeństwo.

Skuteczność

Wyniki badania Diamond 2017 dla pacjentów z ECD wykazały, że:

- obiektywny odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) wyniósł 54,5% (95%CI: 32,2; 75,6);
- odpowiedź klinicznie istotna (CBR) wyniosła 73% (95%CI: 49,8; 89,3);
- całkowita odpowiedź na leczenie (CR) wystąpiła u 1 pacjenta (5%);
- częściowa odpowiedź na leczenie (PR) wystąpiła u 11 pacjentów (50%);

- odsetek przeżycia bez progresji choroby (PFS) zarówno po roku jak i po 2 latach wyniósł 83% (95%CI: 66-100);
- odsetek przeżycia całkowitego (OS) po roku i po 2 latach wyniósł 95% (95%CI: 85-100).
- żaden pacjent nie miał progresji choroby podczas okresu obserwacji.

Bezpieczeństwo

Wyniki badania Diamond 2017 wskazują, że najczęściej występujące zdarzenia niepożądane to bóle stawów, wysypka grudkowo-plamkowa, zmęczenie, łysienie, wydłużenie odstępu QT, brodawczak skóry i nadmierne rogowacenie. Nadciśnienie tętnicze i epizody dermatologiczne występowały częściej w badanej populacji niż u pacjentów z czerniakiem z przerzutami.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Zelboraf u pacjentów otrzymujących wemurafenib:

- do najczęstszych (>30%) działań niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia należą: bóle stawów, zmęczenie, wysypka, nadwrażliwość na światło, łysienie, nudności, biegunka, ból głowy, świąd, wymioty, brodawczak skóry i hiperkeratoza;
- do najczęstszych (≥5%) działań niepożądanych o 3 stopniu nasilenia należą: rak kolczystokomórkowy skóry, rogowiak kolczystokomórkowy, wysypka, ból stawów i zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy.

Ponadto zgodnie z ChPL, na podstawie dostępnych danych dotyczących pacjentów otrzymujących wemurafenibem (n=468) w badaniu klinicznym III fazy przeprowadzonym w grupie dorosłych chorych na czerniaka nieresekcyjnego lub w IV stopniu zaawansowania z mutacją BRAF V600, oraz w badaniu II fazy z jednym ramieniem z udziałem chorych na czerniaka w IV stopniu zaawansowania z mutacją BRAF V600, u których doszło do niepowodzenia przynajmniej jednego leczenia systemowego, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: rak kolczystokomórkowy skóry (SCC), rogowiak kolczystokomórkowy, brodawka łojotokowa, brodawka skórna, zmniejszenie apetytu, ból głowy, zaburzenia smaku, zawroty głowy, kaszel, biegunka, wymioty, nudności, zaparcia, reakcje nadwrażliwości, rogowacenie słoneczne, wysypka, wysypka plamkowo-grudkowa, świąd, hiperkeratoza, rumień, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, łysienie, sucha skóra, oparzenie słoneczne, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból mięśniowo-kostny, ból pleców, zmęczenie, gorączka, obrzęki obwodowe.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu Zelboraf (wemurafenib) w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych dotyczy wskazania: choroba Erdheima-Chestera, natomiast wskazania rejestracyjne obejmują: monoterapię dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub z przerzutami czerniaka, wykazującego mutację BRAF V600.

Ocena relacji korzyści do ryzyka przeprowadzona przez EMA we wskazaniach rejestracyjnych nie znajduje zastosowania w niniejszym wskazaniu, ze względu na fakt, iż stanowi ono wskazanie pozarejestracyjne.

Zdaniem eksperta klinicznego korzyści zdrowotne związane z zastosowaniem leku Zelboraf u chorych z ECD są większe niż ryzyko stosowania.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem oceny skuteczności i bezpieczeństwa jest brak wysokiej jakości badań randomizowanych odnoszących się do wnioskowanej technologii. Do analizy klinicznej włączono tylko jedno badanie nierandomizowane, jednoramienne, bez zaślepienia.

Dodatkowo na niepewność powyższych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- pacjenci w badaniu stosowali wemurafenib w dawkach innych niż przyjętych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Zelboraf;
- nie wszyscy pacjenci z chorobą Erdheima-Chestera wykazują mutację BRAF V600, należy jednak zaznaczyć, że mutacja V600 nie jest jedyną mutacją występującą w genie BRAF, możliwe jest również występowanie innych mutacji, choć są one rzadziej spotykane;
- nie wyszczególniono wyników w analizie bezpieczeństwa dla populacji pacjentów z chorobą Erdheima-Chestera.

Efektywność technologii alternatywnych

Z uwagi na fakt, że z międzynarodowego Konsensusu Ekspertów 2014 wynika, że imatynib ma podobny mechanizm działania do wemurafenibu, poniżej przedstawiono informacje dotyczące tej technologii, należy jednak podkreślić, że lek ten nie jest zarejestrowany w ocenianym wskazaniu i dyskusyjne jest uznanie go za komparator w ocenianym wskazaniu.

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność kliniczną zastosowania imatynibu (produkt leczniczy Glivec) w analizowanym wskazaniu.

Zgodnie z ChPL Glivec do najczęściej zgłaszanych ($\geq 10\%$) działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego należały: nudności o niewielkim nasileniu, wymioty, biegunka, bóle brzucha, zmęczenie, bóle mięśni, kurcze mięśni i wysypka. Ponadto często obserwowano powierzchowne obrzęki opisywane głównie, jako obrzęki wokół oczu i obrzęki kończyn dolnych.

Według ChPL Glivec, w badaniach klinicznych dotyczących leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (CML) przerwanie leczenia ze względu na wystąpienie działań niepożądanych leku odnotowano u 2,4% pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą, u 4% pacjentów w późnym okresie fazy przewlekłej, u których terapia interferonem okazała się nieskuteczna, u 4% pacjentów w fazie akceleracji choroby po niepowodzeniu terapii interferonem oraz u 5% pacjentów z przełomem blastycznym po niepowodzeniu terapii interferonem. W badaniach klinicznych dotyczących nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) leczenie przerwano u 4% pacjentów z powodu wystąpienia działań niepożądanych związanych z lekiem.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie z przedstawionym wnioskiem koszt trzymiesięcznej terapii wynosi [redacted] brutto (7 opakowań leku), tj. [redacted] brutto za opakowanie. Powyższe koszty po odliczeniu 8% VAT wynoszą odpowiednio [redacted] i [redacted].

Lek Zelboraf jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C.43)”. Cena hurtowa brutto opakowania 56 tab. à 240 mg wynosi 7 099,97 PLN.

W Obwieszczeniu Ministra Zdrowia są wymienione produkty lecznicze, zawierające substancję czynną imatynib, które są aktualnie refundowane w Polsce w ramach programów lekowych oraz w ramach chemioterapii we wskazaniach rejestracyjnych, nieobejmujących ocenianego wskazania.

Cena hurtowa brutto leku Imatinib Accord (imatynib), tabletki powlekane, 400 mg, 30 szt., wynosi 453,60 PLN za opakowanie (najtańszy produkt leczniczy zawierający substancję czynną imatynib w postaci tabletek powlekanych). Koszt trzymiesięcznej terapii wynosi 2 721,60 PLN (sposób dawkowania przyjęto na podstawie wytycznych klinicznych – 400 mg dwa razy dziennie).

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Na podstawie wniosku oraz opinii eksperta klinicznego populacje pacjentów z rozpoznaniem choroby Erdheima-Chesterera i wskazaniami do leczenia wemurafenibem oszacowano w wariantach minimalnym na 1 pacjenta rocznie oraz w wariantach maksymalnym na 8 pacjentów rocznie. Oszacowany koszt terapii z perspektywy płatnika publicznego, zakładając trzymiesięczny okres leczenia, wyniesie od [REDACTED] brutto (w wariantach minimalnym) do [REDACTED] brutto (w wariantach maksymalnym).

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące leczenia choroby Erdheima-Chesterera:

- międzynarodowy Konsensus Ekspertów 2014;
- Polskie Towarzystwo Ekspertów (PTOK) 2013.

Międzynarodowy Konsensus Ekspertów 2014 w leczeniu ERC wskazuje na możliwość zastosowania:

- w I lub II linii leczenia (badanie kliniczne) – wemurafenib, tocilizumab, sirolimus i prednizon;
- w I linii leczenia - PEG-IFN α , INF α , anakinra;
- w II linii leczenia – kladrybina, imatynib, infliksymab.

Wytyczne kliniczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK 2013), które dotyczą analizowanego wskazania, wskazują na możliwość zastosowania wemurafenibu.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30.08.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.345.2018.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego leku Zelboraf (wemurafenib) we wskazaniu: choroba Erdheima-Chesterera (ICD-10: C96.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r. poz. 1510, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 269/2018 z dnia 8 października 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Zelboraf (wemurafenib) we wskazaniu: choroba Erdheima-Chesterera (ICD-10: C96.1) oraz raportu nr OT.422.40.2018 Zelboraf (wemurafenib) we wskazaniu: choroba Erdheima-Chesterera (ICD-10: C96.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.