



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 307/2020 z dnia 16 listopada roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Ibrance (palbocyklib) we wskazaniu: guz komory IV, medulloblastoma, typ anaplastyczny (ICD-10 C71.6)

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Ibrance (palbocyklib), kapsułki twarde, 100 mg, we wskazaniu: guz komory IV, medulloblastoma, typ anaplastyczny (ICD-10 C71.6) – pacjent pediatryczny.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Medulloblastoma, czyli rdzeniak zarodkowy, jest najczęstszym rodzajem pierwotnego nowotworu mózgu u dzieci. We wniosku podano dodatkowe dane o pacjencie, u którego stwierdzono obecność nadekspresji CDK6 (podgrupa 4, wg kryteriów molekularnych). Zastosowano leczenie chirurgiczne (subtotalna resekcja guza), radioterapię oraz standardowe schematy chemioterapii: 1 PLGM (2 kursy), irynotekan + temozolomid (3 kursy), etopozyd + dakarbazyna, (8 kursów). Skutki stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek są bardzo poważne: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

Palbocyklib jest wysoce selektywnym, odwracalnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin (CDK) 4 i 6. Cyklina D1 i CDK4/6 są aktywowane poprzez różnorodne szlaki sygnałowe, co w konsekwencji prowadzi do proliferacji komórek. Lek jest zarejestrowany w terapii raka piersi.

Wskazanie zarejestrowane nie obejmuje wnioskowanego (off-label).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Nie odnaleziono badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, odnaleziono jedynie prace będące opisem badań na liniach komórkowych (badania przedkliniczne) oraz badanie I fazy.

W badaniach przedklinicznych, na liniach komórkowych wykazano, że CDK6 powinno być celem molekularnym w terapii rdzeniaka zarodkowego,



a zastosowanie inhibitorów CDK w monoterapii lub w skojarzeniu, może być potencjalnie skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu rdzeniaków.

Wieloośrodkowe badanie fazy I (NCT02255461) u dzieci z nawracającymi, postępującymi lub opornymi na leczenie guzami ośrodkowego układu nerwowego, z dodatnim wynikiem badania na obecność białek retinoblastoma (Rb). Uzasadnieniem do podjęcia badania było wykorzystanie drobnocząsteczkowych inhibitorów, ukierunkowanych na geny regulujące cykl komórkowy, takie jak CDK (kinazy zależnych od cyklin). W niezmiennych nowotworowo komórkach kinazy te są kontrolowane, jednak w nowotworach, kinazy są w niekontrolowany sposób aktywowane, prowadząc do rozwoju nowotworu. Badanie wykorzystuje PD-0332991 (palbocyklib), u dzieci z guzami OUN. Lek ten jest wysoce specyficznym inhibitorem CDK4/6, aktywnym po podaniu doustnym, rozpuszczalnym w wodzie i przenikającym przez barierę krew-mózg. Do badania zakwalifikowano łącznie 35 pacjentów w wieku od 4 do 21 lat z pierwotnymi nawracającymi, postępującymi lub opornymi na leczenie guzami ośrodkowego układu nerwowego (rekrutacja między 08.12.2014 r. - 10.10.2018 r.).

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi było określenie maksymalnej tolerowanej dawki (MTD)/zalecanej dawki II fazy i opisanie toksyczności związanej ze stosowaniem palbocyklibu u dzieci z nawracającymi, postępującymi lub opornymi na leczenie pierwotnymi guzami OUN, związanymi z białkiem Rb. MTD zdefiniowano empirycznie jako 75 mg/m²/dzień, a wyższy poziom dawki został określony jako zbyt toksyczny zarówno dla pacjentów przeleczonych intensywnie i mniej intensywnie. Odnotowano 0% przypadków obiektywnej odpowiedzi na leczenie (CR lub PR) w trakcie 2 letniego czasu obserwacji.

Bezpieczeństwo stosowania

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Ibrance został ustalony na podstawie danych zebranych od 872 dorosłych pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymywali palbocyklib w skojarzeniu z hormonoterapią (N=527 w połączeniu z letrozolem i N=345 w połączeniu z fulwestrantem) w randomizowanych badaniach klinicznych.

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Ibrance należą: neutropenia, zakażenia, leukopenia, zmęczenie, nudności, zapalenie jamy ustnej, niedokrwistość, łysienie i biegunka. Najczęściej występującymi ($\geq 2\%$) działaniami niepożdanymi palbocyklibu w stopniu ciężkości ≥ 3 były: neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, zmęczenie i zakażenia.

Farmakokinetyka palbocyklibu nie została przeanalizowana u pacjentów w wieku < 18 lat.

W badaniu I fazy: NCT02255461 odnotowano zgony u 6 uczestników badania, ciężkie zdarzenia niepożądane u 2 pacjentów, niemal u wszystkich (poza jednym przypadkiem) odnotowano jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Ibrance. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Konkurencyjność cenowa

Nie odnaleziono informacji o odpowiednikach dla leku Ibrance. Według wniosku załączonego do zlecenia MZ, koszt 2 cykli terapii wynosi ██████████ zł brutto. Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na obowiązywanie instrumentów podziału ryzyka.

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

Na podstawie przyjętych założeń, koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 12 pacjentów przez 2 cykle terapii wyniesie ██████████ zł brutto. Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na obowiązywanie instrumentów podziału ryzyka.

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

Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia zaawansowanych nowotworów mózgu (polskie, europejskie oraz amerykańskie), alternatywą dla ocenianej technologii lekowej jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Podsumowanie

Próbie terapii w trybie RDTL uzasadniają słabe dowody naukowe, które jednak wskazują na możliwość uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Wniosek został poparty przez Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii dziecięcej. Istotnym argumentem jest również brak alternatywnego sposobu leczenia.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), opracowania w sprawie zasadności

finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: OT.422.142.2020 „Ibrance (palbocyklid) we wskazaniu guz komory IV, medulloblastoma typ anaplastyczny (ICD-10 C71.6)”. Data ukończenia: 9 listopada 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Pfizer Limited.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Pfizer Limited o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Pfizer Limited.