

Opinia nr 153/2020

z dnia 20 listopada 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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

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 2020 r., poz. 357 z późn. zm.) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Ibrance (palbocyklib), kapsułki twarde, 100 mg we wskazaniu: guz komory IV, medulloblastoma, typ anaplastyczny (ICD-10 C71.6) – pacjent pediatryczny, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Odnalezione wytyczne nie wskazują na możliwość zastosowania w ocenianym wskazaniu leczenia zawierającego inhibitory CDK, do których należą palbocyklib.

Nie odnaleziono również dowodów naukowych wysokiej jakości uzasadniających zastosowanie proponowanego leczenia. Badanie NCT02255461 włączone do analizy klinicznej jest próbą I fazy i nie dostarcza ostatecznych informacji o efektywności terapii. Niemniej jednak w trakcie dwuletniego okresu obserwacji nie odnotowano obiektywnej odpowiedzi na leczenie (całkowitej lub częściowej) wśród uczestników.

Wobec powyższego w ocenie Prezesa Agencji brak jest podstaw do finansowania terapii w trybie RDTL.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Ibrance (palbocycylib), kapsułki twarde, 100 mg we wskazaniu: guz komory IV, medulloblastoma, typ anaplastyczny (ICD-10 C71.6) – pacjent pediatryczny w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu populacja docelowa charakteryzuje się obecnością nadekspresji CDK6. Wskazano również dotychczas historię leczenia obejmującą: kilkakrotne zastosowanie leczenia chirurgicznego i radioterapii, a także kilka schematów chemioterapii.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Zlecenie Ministra Zdrowia wskazuje na kod ICD-10 C71.6 – nowotwór złośliwy mózgu, mózdzek, jednocześnie w zleceniu wskazano bezpośrednio na typ nowotworu – medulloblastoma.

Medulloblastoma, czyli rdzeniak zarodkowy, jest najczęstszym rodzajem pierwotnego raka mózgu u dzieci. Pochodzi z mózdzku zlokalizowanym w dole tylnym czaszki. Medulloblastoma to inwazyjne, szybko rosnące guzy, które w przeciwieństwie do większości guzów mózgu, rozprzestrzeniają się przez płyn mózgowo-rdzeniowy i często dają przerzuty do różnych miejsc na powierzchni mózgu i rdzenia kręgowego.

Guzy zarodkowe w histologicznym schemacie grupowania CBTRUS obejmują różne typy histologiczne: rdzeniaka (Medulloblastoma), PNET, ATRT i kilka innych rzadkich nowotworów. Dane amerykańskie wskazują, że guzy zarodkowe stanowiły 13,1% wszystkich pierwotnych guzów mózgu i innych guzów OUN u dzieci w wieku 0-14 lat, 10,1% guzów u dzieci i młodzieży w wieku 0-19 lat i 0,9% guzów zdiagnozowanych ogólnie, z czego 64,1% stanowił rdzeniak. Częstość występowania rdzeniaka maleje wraz z wiekiem po 9 roku życia. Zapadalność wynosiła odpowiednio 0,54, 0,59, 0,33 i 0,15 na 100 000, w przypadku populacji dzieci w wieku 0-4, 5-9, 10-14 lat i młodzieży w wieku 15-19 lat. Jest drugim co do częstości guzem mózgu u dzieci po gwiaździaku pilocytarnym i najczęstszym wśród złośliwych guzów mózgu u dzieci, stanowiąc 64,1% z 13,1% nowo rozpoznanych guzów mózgu. Odsetek nowych przypadków rdzeniaka zarodkowego wieku dziecięcego jest wyższy u chłopców (62%) niż u dziewcząt (38%), cecha ta nie występuje u dorosłych. Medulloblastoma i PNET są częstsze u młodszych dzieci niż starszych.

Zgodnie z najnowszymi, opublikowanymi danymi zamieszczonymi w Krajowym Rejestrze Nowotworów, w 2017 roku odnotowano 136 zachorowań na nowotwór złośliwy mózgu (C71), czyli szerszego wskazania niż aktualnie oceniane.

Skumulowany względny współczynnik przeżycia dla wszystkich grup wiekowych i obserwacji histologicznej wyniósł odpowiednio 60%, 52% i 47% po 5, 10 i 20 latach, przy czym dzieci uzyskują korzystniejsze wyniki niż dorośli z tym rozpoznaniem.

W zleceniu wskazano również na nadekspresję CDK6. Kinaza białkowa podziału komórkowego 6 (CDK6) jest enzymem kodowanym przez gen CDK6. Jest on regulowany przez cykliny, a dokładniej przez białka cykliny D i białka inhibitorów kinaz zależnych od cykliny. CDK4, CDK6 i cyklina D odgrywają bardzo ważną rolę w regulacji cyklu komórkowego i przechodzenia z fazy G1 do S, a hamowanie kinaz CDK jest sposobem zmniejszania proliferacji komórek.

Alternatywne technologie medyczne

Spośród leków zalecanych przez wytyczne kliniczne karmustyna, prokarbazyna oraz melfalan nie są refundowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, jednak należą do tej samej grupy terapeutycznej i mają ten sam mechanizm działania, co substancje czynne refundowane w ocenianym wskazaniu, tj.

temodal, irynotekan, lomustyna. Wytyczne kliniczne zalecają stosowanie tych leków na równi, nie wskazując możliwości ich sekwencyjnego stosowania. Zatem można założyć, że dla pacjenta, który wykorzystał wszystkie refundowane opcje terapeutyczne, w tym temodal, irynotekan, lomustynę, zastosowanie karmustyny, prokarbazyny oraz melfalanu nie będzie uzasadnione klinicznie i nie będą one stanowić technologii alternatywnej stosowanej w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Tym samym po wykorzystaniu aktualnie refundowanych technologii lekowych alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Ibrance zawiera palbocyklib, który 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Ibrance jest wskazany w leczeniu HR-dodatniego (receptor hormonalny), HER2-ujemnego (receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2) raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami:

- w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy;
- w skojarzeniu z fulwestrantem u kobiet po uprzedniej hormonoterapii.

Oceniane wskazanie nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych produktu Ibrance, co wiąże się z zastosowaniem leku off-label.

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

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego i niesystematycznego nie odnaleziono badań pierwotnych spełniających zdefiniowane kryteria włączenia.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedynie publikacje będące opisami badań eksperymentalnych przeprowadzonych na liniach komórkowych oraz modelach zwierzęcych: Whiteway 2013, Hanaford 2016, Sangar 2017, Bolin 2018. W niniejszym dokumencie odstąpiono od prezentacji ich wyników z uwagi na niską rangę tych publikacji, które zgodnie z dobrą praktyką oceny technologii medycznych nie stanowią dowodów na skuteczność interwencji.

Dodatkowo w bazie badań klinicznych NCT (clinicaltrials.gov) odnaleziono jeden rekord z badania pierwszej fazy o numerze identyfikacyjnym NCT02255461 - wieloośrodkowe badanie fazy I u dzieci z nawracającymi, postępującymi lub opornymi na leczenie guzami ośrodkowego układu nerwowego, z dodatnim wynikiem badania na obecność białek retinoblastoma (Rb). Do badania zakwalifikowano łącznie 35 pacjentów w wieku od 4 do 21 lat. Czas obserwacji wynosił 2 lata. Pierwszorzędownymi 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.

Skuteczność i bezpieczeństwo

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. Zgony odnotowano u 6 uczestników badania, ciężkie zdarzenia niepożądane u 2 pacjentów, niemal u wszystkich (poza jednym przypadkiem) odnotowano jakiekolwiek zdarzenie niepożądane.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL Ibrance, ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Ibrance został ustalony na podstawie danych zebranych od 872 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 niepożądanymi palbocyklibu w stopniu ciężkości ≥ 3 były: neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, zmęczenie i zakażenia.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie została oceniona przez EMA na etapie rejestracji, w związku z czym pozostaje nieznana.

Ograniczenia

- Podstawowym ograniczeniem analizy jest nieodnalezienie dowodów naukowych dotyczących stosowania palbocyklibu jako terapii medulloblastoma typu anaplastycznego w populacji pacjentów pediatrycznych. Prawdopodobnie wynika to stąd, że wnioskowany problem zdrowotny jest zjawiskiem rzadkim, dotyczy w głównej mierze dzieci, wśród których brak jest specyficznych badań klinicznych.
- Wyniki odnalezionych badań przedklinicznych na liniach komórkowych oraz modelach zwierzęcych nie mogą zostać przełożone wprost na skuteczność leku u ludzi. Efekty uzyskane w tego typu badaniach wymagają potwierdzenia w badaniach klinicznych na ludziach, w związku z czym ekstrapolowanie tych wyników nie jest właściwe.
- Odnaleziona próba kliniczna I fazy to bardzo wczesny etap badań i nie był on ukierunkowany na potwierdzenie skuteczności terapii. Jak wskazano w celu badania było ono ukierunkowane na dobranie odpowiedniej dawki terapeutycznej do kolejnych etapów prób klinicznych. Dopiero wyniki fazy III dostarczają ostatecznej informacji o efektywności terapii, w związku z czym wyniki NCT02255461 należy traktować z ostrożnością. Ponadto poza protokołem badania załączonym w rejestrze clinicaltrials.gov oraz wynikami przesłanymi do tego rejestru nie ma żadnej recenzowanej publikacji na ten temat w związku z czym istnieje niepewność związana z brakiem weryfikacji wyników.

Efektywność technologii alternatywnych

Jak wskazano we wcześniejszym rozdziale niniejszej rekomendacji w ocenianym wskazaniu możliwe do zastosowania jest jedynie BSC (brak aktywnego leczenia).

Ocena konkurencyjności cenowej

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej w związku z czym przedstawiono jedynie koszty palbocyklibu.

Koszt wnioskowanych 2 cykli terapii palbocyklibem wynosi [REDACTED] zł brutto ([REDACTED]).

Ograniczenia

Powyższe oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na obowiązywanie instrumentów podziału ryzyka, jak również dawkowania we wnioskowanym wskazaniu, które jest wskazaniem pozarejestacyjnym i dodatkowo dotyczy populacji dziecięcej.

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

W oparciu o dane amerykańskie i dane KRN populację pacjentów z ocenianym wskazaniem kwalifikującą się do terapii palbocyklibem oszacowano na 12 osób.

Koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 12 pacjentów przez 2 cykle terapii oszacowany na podstawie ceny Ibrance z Obwieszczenia MZ wyniesie ██████████ zł brutto.

Ograniczenia

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 niepewności dotyczące rzeczywistej liczby pacjentów w Polsce jak również kosztów terapii i dawkowania leku.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono trzy dokumenty opisujące wytyczne leczenia zaawansowanych nowotworów mózgu wydane przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej - PTOK 2014
- European Society of Medical Oncology - ESMO 2014
- National Comprehensive Cancer Network - NCCN 2020

Do analizowanego problemu zdrowotnego odnoszą się bezpośrednio wytyczne PTOK 2014. W zakresie chemioterapii wskazują, że należy ją rozważyć w przypadku występowania niekorzystnych czynników rokowniczych, do których należą przede wszystkim niedostateczna doszczętność zabiegu chirurgicznego resekcji (<75%), obecność przerzutów w obrębie lub poza OUN, histologiczny wariant anaplastyczny lub wielokomórkowy, lokalizacja ponadnamiotowa (PNET). Jako aktywne leki cytotoksyczne możliwe do zastosowania wymieniane są: lomustyna, karmustyna, prokarbazyna, winkrystyna, melfalan, cisplatyna, metotreksat, karboplatyna i etopozyd. Zaleca się schematy wielolekowe z zastosowaniem wymienionych leków oraz kortykosteroidów.

Pozostałe dokumenty ogólnie odnoszą się do zaawansowanych, wtórnych lub nawrotowych zmian nowotworowych mózgu.

Żadne wytyczne nie wskazują na możliwość zastosowania leczenia zawierającego inhibitory CDK, do których należy palbocyklib.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.10.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.3185.2020.1.SG), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Ibrance (palbocyklib), kapsułki twarde, 100 mg we wskazaniu: guz komory IV, medulloblastoma, typ anaplastyczny (ICD-10 C71.6) – pacjent pediatryczny w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 784, z późn. zm.), na podstawie Opinii 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) oraz raportu nr OT.422.142.2020, Ibrance (palbocyklib) we wskazaniu guz komory IV, medulloblastoma typ anaplastyczny (ICD-10 C71.6), Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.