

Opinia nr 6/2021
z dnia 15 stycznia 2021 r.
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku
Besremi, ropeginterferon alfa-2b, we wskazaniu mielofibroza
(ICD-10 C96.7), 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 2020 poz. 357 z późn. zm.) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Besremi, ropeginterferon alfa-2b, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu 250 mg we wskazaniu mielofibroza (ICD-10 C96.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za **niezasadne** finansowanie ze środków publicznych leku: Besremi, ropeginterferon alfa-2b, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu 250 mg we wskazaniu mielofibroza (ICD-10 C96.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Zgodnie z danymi przedstawionymi we wniosku oceniane wskazanie dotyczy wtórnej mielofibrozy w przebiegu nadpłytkowości samoistnej.

Należy podkreślić, że w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz niesystematycznego nie zidentyfikowano żadnych dowodów naukowych odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ropeginterferonu alfa-2b w terapii mielofibrozy wtórnej w przebiegu nadpłytkowości samoistnej. Najprawdopodobniej wynika to z faktu, iż oceniany problem zdrowotny stanowi chorobę rzadką, a zastosowanie wnioskowanej technologii dotychczas było rozpatrywane w innych jednostkach chorobowych, co skutkuje brakiem specyficznych badań klinicznych. W związku z powyższym brak jest możliwości przeprowadzenia oceny i wnioskowania w zakresie efektywności klinicznej i profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, co stanowi główne ograniczenie przeprowadzonej analizy.

Ponadto należy zaznaczyć, że w Charakterystyce Produktu Leczniczego Besremi przedstawiono informację, że siła działania tego produktu leczniczego nie powinna być

porównywana do innego pegylowanego lub niepegylowanego białka z tej samej klasy terapeutycznej (interferonu). W związku z powyższym odstąpiono od przedstawiania wyników badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa interferonów lub interferonów pegylowanych.

Produkt leczniczy Besremi jest wskazany do stosowania w postaci monoterapii u dorosłych w leczeniu czerwienicy prawdziwej bez objawowej splenomegalii. Jednak z uwagi na odmienny przebieg czerwienicy prawdziwej, nadpłytkowości samoistnej, mielofibrozy nie ma możliwości ekstrapolacji wyników z innych prób klinicznych.

Mając na uwadze powyższe finansowanie wnioskowanej technologii uznaje się za nieuzasadnione.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Besremi, ropeginterferon alfa-2b, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu 250 mg we wskazaniu mielofibroza (ICD-10 C96.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL), 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 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.).

Zgodnie z danymi przedstawionymi we wniosku oceniane wskazanie dotyczy wtórnej mielofibrozy w przebiegu nadpłytkowości samoistnej w populacji pacjentów dorosłych po uprzednim zastosowaniu interferonu i interferonu pegylowanego ze złą tolerancją leczenia. Ponadto we wnioskowanej populacji występują przeciwwskazania do leczenia ruksolitynibem w ramach obowiązującego programu lekowego B.81 leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10 D47.1). W analizowanym wniosku wskazano również brak możliwości kwalifikacji do allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych. Wnioskowana technologia jest aktualnie stosowana w ocenianej populacji z dobrą tolerancją leczenia (leczenie bez wskazania lekarza finansowane ze środków własnych).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Mielofibroza związana jest z nowotworami mieloproliferacyjnymi (MPN-MF). Dzieli się na pierwotną rozwijającą się *de novo* PMF (MPN BCR-ABL1-ujemny) oraz wtórną do czerwienicy prawdziwej (PPV-MF) lub samoistnej nadpłytkowości (PET-MF). MPN-MF jest najcięższą postacią nowotworu mieloproliferacyjnego, związaną z niewydolnością szpiku kostnego, ryzykiem transformacji do ostrej białaczki szpikowej.

Mielofibroza w przebiegu nadpłytkowości samoistnej występuje u od 2 do 6% pacjentów. Szacuje się, że zapadalność roczna na nadpłytkowość samoistną wynosi 1,5/100 000.

Odnosząc się do rokowania, medianę przeżycia szacuje się na 6 lat w zależności od wyniku skali prognostycznej ang. *International Prognostic Scoring System*, IPSS).

Alternatywne technologie medyczne

W odnalezionych wytycznych klinicznych nie rozróżnia się postępowania przy leczeniu pierwotnej i wtórnej mielofibrozy. W sytuacji, gdy pacjent nie kwalifikuje się do allogenicznego przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych wytyczne kliniczne zalecają podanie ruksolitynibu lub hydroksymocznika. Amerykańskie wytyczne wskazują także możliwość podania peginterferonu alfa-2a, przy braku odpowiedzi lub jej utracie należy zmienić tryb leczenia. W innym przypadku należy podać ruksolitynib lub fedratynib. Jeżeli pacjent nie kwalifikuje się do zastosowania terapii polegającej na podaniu ruksolitynibu/fedratynibu zaleca się leczenie objawowe lub zaproponowanie pacjentowi udział w badaniu klinicznym.

W analizowanej populacji uprzednio stosowano interferon i interferon pegylowany, jednak ze złą tolerancją leczenia. Ponadto we wnioskowanej populacji występują przeciwwskazania do leczenia ruksolitynibem w ramach obowiązującego programu lekowego B.81 leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10 D47.1). Brak jest również możliwości kwalifikacji do allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych. Tym samym opcje terapeutyczne wymienione w wytycznych klinicznych nie stanowią terapii alternatywnej dla wnioskowanej.

Reasumując, mając na względzie wytyczne kliniczne, opinię eksperta opiniującego wniosek i fakt, iż wniosek dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (założenie, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne) można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej brak jest technologii alternatywnej, w sytuacji klinicznej, której dotyczy wniosek. W związku z powyższym można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej komparatorem będzie najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*, BSC).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Interferon alfa należy do klasy interferonów typu I, które wykazują działanie komórkowe, wiążąc się z receptorem międzybłonowym nazywanym receptorem interferonu alfa (INFAR).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Besremi jest wskazany do stosowania w postaci monoterapii u dorosłych w leczeniu czerwienicy prawdziwej bez objawowej splenomegalii.

Oceniane wskazanie dotyczy wtórnej mielofibrozy w przebiegu nadpłytkowości samoistnej, zatem stanowi wskazanie pozarejestacyjne (*off-label*) dla leku Besremi.

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

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano dowodów naukowych odnoszących się do stosowania ropeginterferonu alfa-2b we wskazaniu mielofibroza wtórna w przebiegu nadpłytkowości samoistnej (ICD-10 C96.7).

W wyniku przeprowadzonego dodatkowo wyszukiwania niesystematycznego również nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych dotyczących wnioskowanego problemu zdrowotnego.

Odnaleziono jedynie prace będącymi niesystematycznymi przeglądami literatury, przedstawiające miejsce ropeginterferonu alfa-2b w praktyce klinicznej, który postrzegany jest jako technologia nowa, wymagająca dalszych badań (Bose 2020, How 2020). Ww. publikacje są pracami o charakterze poglądowym i nie stanowią dowodów naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Podsumowanie informacji przedstawionych w ww. publikacjach opisano jako dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności klinicznej i praktycznej wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań dotyczących bezpieczeństwa wnioskowanej technologii.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie publikacji będących niesystematycznymi przeglądami literatury

Bose 2020

W publikacji opisano, że u niektórych pacjentów mielofibroza (MF) rozwija się jako powikłanie wolno postępujących nowotworów mieloproliferacyjnych takich jak czerwienica prawdziwa (PV) lub nadpłytkowość samoistna (ET). Pacjenci z PV lub ET, którzy wymagają leczenia farmakologicznego, są zazwyczaj leczeni hydroksymocznikiem (HU), podczas gdy w MF podstawą leczenia są terapie celowane takie jak inhibitory kinazy Janusowej (JAK) czy interferony, które mają istotne ograniczenia oraz obciążone są licznymi przeciwwskazaniami.

Ropeginterferon alfa-2b (ropeg, dawniej P1101) opisany jest jako nowy, długo działający monopegylowany interferon alfa-2b, który został zarejestrowany w Europie w 2019 r. w leczeniu PV u pacjentów bez objawowej splenomegalii.

Autorzy publikacji zwrócili uwagę, że ropeginterferon ma potencjał, aby zmienić dotychczasowy sposób leczenia zarówno w przypadku PV z wysokim, jak i niskim ryzykiem. W USA rozpoczęto badanie kliniczne dotyczące porównania skuteczności ropeginterferonu z anagrelidem u pacjentów z ET opornych lub nietolerujących HU (NCT04285086), przy czym aktualnie brak jest danych w zakresie wyników ww. badania.

How 2020

Autorzy publikacji przedstawili zatwierdzenia i zalecenia FDA. Obecnie interferon alfa jest zarejestrowany w leczeniu białaczki włochatokomórkowej, wirusowego zapalenia wątroby typu B i C, czerniaka złośliwego, mięsaka Kaposiego związanego z AIDS, chłoniaka grudkowego i kłykcin kończystych. Ponadto przedstawiono konsensus ekspercki, dotyczący stosowania standardowego interferonu, pegylovanego interferonu i ropeginterferonu w nowotworach hematologicznych w tym mieloproliferacyjnych z ujemnym chromosomem Philadelphia - mielofibrozie niskiego ryzyka, PV, ET wysokiego ryzyka jako leczenie pierwszego rzutu (alternatywa dla hydroksymocznika u młodych pacjentów lub pacjentek rozważających ciężę [NCCN]; European Leukemia Net zaleca interferon jako akceptowalny pierwszy rzut postaci wymagających cytoredukcji).

Wnioski dotyczące dowodów naukowych są zbieżne z publikacją Bose 2020 – dane z badań dotyczących zastosowania ropeginterferonu w czerwienicy prawdziwej oraz trwającego badania dotyczącego nadpłytkowości samoistnej.

ChPL Besremi

Zgodnie z ChPL Besremi do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą zaburzenia rytmu serca (serce bije bardzo szybko i nierówno), zmniejszenie liczby krwinek białych i liczby komórek biorących udział w krzepnięciu krwi, bóle mięśni lub stawów, objawy grypopodobne, uczucie zmęczenia; w badaniu krwi: zwiększenie aktywności enzymu gamma-glutamylotransferaza.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek (wtórna mielofibroza w przebiegu nadpłytkowości samoistnej) nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Besremi. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania we wnioskowanym wskazaniu nie została oceniona przez European Medicines Agency (EMA) na etapie rejestracji. Tym samym brak jest możliwości oceny relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania w analizowanym wskazaniu.

Ograniczenia analizy

Najważniejsze ograniczenia wpływające na wiarygodność wnioskowania związane są z faktem, iż nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych pozwalających na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ropeginterferonu w mielofibrozie wtórnej w przebiegu nadpłytkowości samoistnej.

Ponadto zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL Besremi, z uwagi na odmienny przebieg czerwienicy prawdziwej, nadpłytkowości samoistnej, mielofibrozy nie ma możliwości ekstrapolacji wyników z innych prób klinicznych.

Efektywność technologii alternatywnych

Mając na uwadze odnalezione wytyczne kliniczne oraz przedstawioną historię leczenia w ocenianym wskazaniu brak jest możliwości zidentyfikowania aktywnej technologii alternatywnej. W związku z powyższym nie przeprowadzono analizy efektywności technologii alternatywnych.

Ocena konkurencyjności cenowej

Z uwagi na brak alternatywnych opcji terapeutycznych w ramach oceny konkurencyjności cenowej przedstawiono jedynie koszty stosowania wnioskowanego leku.

Koszt stosowania wnioskowanej technologii oszacowano na podstawie otrzymanego zlecenia Ministra Zdrowia.

Według wniosku załączonego do zlecenia Ministra Zdrowia koszt 3-miesięcznej terapii ropeginterferonem alfa-2b (produkt leczniczy Besremi, 6 dawek po 250 mg) wynosi ██████████ zł brutto.

Należy podkreślić, że powyższe oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistych cen leków (w tym instrumenty podziału ryzyka, RSS).

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

Należy zaznaczyć, że brak jest danych pozwalających na wiarygodne oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

W związku z powyższym odstąpiono od oszacowań wydatków płatnika publicznego w zakresie finansowania wnioskowanej technologii.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Uwzględniono następujące wytyczne kliniczne odnoszące się do ocenianego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Onkologiczne PTO 2020 (Polska),
- National Comprehensive Cancer Network NCCN 2020 (USA),
- European Society for Medical Oncology ESMO 2015 (Europa).

W odnalezionych wytycznych klinicznych nie rozróżnia się postępowania przy leczeniu pierwotnej i wtórnej mielofibrozy. W sytuacji, gdy pacjent nie kwalifikuje się do allogenicznego przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych, wytyczne zgodnie zalecają podanie ruksolitynibu lub hydroksymocznika. W dokumencie NCCN 2020 przedstawiono również możliwość podania peginterferonu alfa-2a, przy braku odpowiedzi lub jej utracie należy zmienić tryb leczenia. W innym przypadku należy podać ruksolitynib lub fedratynib. Jeżeli pacjent nie kwalifikuje się do zastosowania terapii polegającej na podaniu ruksolitynibu/fedratynibu zaleca się leczenie objawowe lub zaproponowanie pacjentowi udział w badaniu klinicznym.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.12.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.3894.2020.1.AB, data wpływu 16.12.2020 r.), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Besremi, ropeginterferon alfa-2b, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu 250 mg we wskazaniu mielofibroza (ICD-10 C96.7), w ramach

ratunkowego dostępu do technologii lekowej, 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.), Opinii Rady Przejrzystości nr 9/2021 z dnia 11 stycznia 2021 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Besremi (ropeginterferon alfa-2b) we wskazaniu: mielofibroza (ICD-10 C96.7) oraz raportu nr: OT.422.172.2020 „Besremi (ropeginterferon alfa-2b) we wskazaniu mielofibroza (ICD-10 C96.7)”, data ukończenia: 07.01.2021 r.