



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 98/2021 z dnia 2 sierpnia 2021 roku
w sprawie oceny leku Besremi (ropeginterferon alfa-2b)
we wskazaniu: stosowanie w postaci monoterapii u dorosłych
w leczeniu czerwienicy prawdziwej bez objawowej splenomegalii

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Besremi (ropeginterferon alfa-2b), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 250 µg/0,5 ml 1 wstrzykiwacz, kod EAN: 09007653000976, jako leku stosowanego w ramach chemioterapii, we wskazaniu: stosowanie w postaci monoterapii u dorosłych w leczeniu czerwienicy prawdziwej bez objawowej splenomegalii, w ramach istniejącej grupy limitowej (razem z pegylowanym interferonem), pod warunkiem ujednoczenia wskazań i wydawanie go bezpłatnie.

Rada Przejrzystości zgłasza następujące uwagi do [redacted] [redacted] Rada uznaje za daleko niewystarczający. Z uwagi na brak istotnie większej skuteczności, koszt wnioskowanej technologii nie może być wyższy od obecnie refundowanego pegylowanego interferonu.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

W ostatnich pięciu latach czerwienica prawdziwa została zdiagnozowana łącznie u 11 470 pacjentów z czego 55% stanowiły kobiety. Roczny przyrost jest na stabilnym poziomie, oszacowany średnio 1206,75 z odchyleniem standardowym 160,50. Ze względu na okres pandemii koronawirusa SARS-CoV-2, w obliczeniach średnich nie uwzględniono danych za 2020 roku, które wyraźnie odbiegają od lat poprzednich. Dane te jednak nie wskazują na istotny trend wzrostowy lub spadkowy liczebności populacji docelowej.

Zdecydowana większość pacjentów w Polsce z czerwienicą prawdziwą jest leczona hydroksymocznikiem (HU) jako wyłączną opcją terapeutyczną (na przestrzeni analizowanych lat odsetek pacjentów na terapii HU wahał się od 98,22% do 99,62%). Drugą z najczęściej obserwowanych było przechodzenie pacjentów z hydroksymocznika na interferony – łącznie 119 pacjentów w latach 2015-2020, 97 w latach 2019-2020, zauważalne jest częściej obserwowane przechodzenie po wprowadzeniu do refundacji pegylowanego interferonu



w produkcji leczniczym Pegasys. Z tą decyzją wiąże się również zauważalny wzrost udziału pacjentów, u których pegylowany interferon jest pierwszą opcją terapeutyczną i którą stosowali do końca okresu obserwacji w bazie (10 pacjentów w 2019 r., 20 pacjentów w 2020 r.). Udział pacjentów poddawanych terapii wyłącznie interferonem alfa-2a sukcesywnie malał, w 2020 r. żaden z pacjentów nie był poddawany leczeniu wyłącznie interferonem. Ropeginterferon alfa-2b jest to kowalencyjnie sprzężony interferon alfa-2b, wytwarzany z użyciem technologii rekombinowanego DNA w komórkach *Escherichia coli*, z cząsteczką metoksyglikolu polietylenowego (mPEG).

Jako technologię alternatywną dla produktu leczniczego Besremi we wnioskowanym wskazaniu należy przyjąć hydroksymocznik (HU), peginterferon alfa-2a. Wybór opiera na rekomendacjach zawartych w polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych.

Dowody naukowe

Obecnie komparatorem dla pierwszej linii leczenia jest terapia hydroksymocznikiem, natomiast w II linii leczenia peginterferonem alfa-2a. Jedynym refundowanym obecnie interferonem we wskazaniu czerwienica prawdziwa (ICD-10: D.45) jest pegylowany interferon alfa-2a (produkt leczniczy Pegasys).

Do analizy naukowej włączono przegląd systematyczny (Bewersdorf 2020) oraz badania: PROUD-PV / CONTI(NUATION)-PV oraz MPD-RC 111.

W przeglądzie Bewersdorf 2020 skuteczność ropegIFN w uzyskiwaniu kompletnej odpowiedzi hematologicznej nie jest wyróżniająca, w raportowanych badaniach nad IFN oraz pegIFN odnotowano wyższe odsetki CHR, wynik jest niższy od wyników kumulowanych. Odsetek CHR/CR nie różnił się istotnie statystycznie między IFN 47,3%, a pegIFN 50,7%. Dla ropegIFN odnotowano 47,1%. Wysokie odsetki odpowiedzi na leczenie w starszych badaniach z lat 1990-2010 należy traktować z ostrożnością.

Do badania PROUD-PV zrekrutowano 306 pacjentów, z czego 127 otrzymywało ropegIFN, a 130 przydzielono do grupy HU (w sumie 257 chorych). Należy zwrócić uwagę na ograniczenia metodologiczne randomizowanego, otwartego badania fazy III PROUD-PV (modyfikacja celu w trakcie badania – rozumianego jako pierwszorzędowy punkt końcowy, progę równoważności - noninferiority i pierwszorzędowego punktu końcowego), w którym oceniano skuteczność i tolerancję ropeginterferonu alfa-2b. W badaniu PROUD-PV 26 (21%) ze 122 pacjentów w grupie ropegIFN i 34 (28%) ze 123 pacjentów w grupie HU osiągnęło złożony pierwszorzędowy punkt końcowy całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR) przy prawidłowej wielkości śledziona, testowana równoważność nie została wykazana ($p=0,23$). W przypadku całkowitej odpowiedzi hematologicznej bez kryterium rozmiaru śledziona odpowiedź na leczenie była

podobna w grupach leczonych 53 [43%] pacjentów w grupie interwencyjnej, z 57 [46%] w grupie HU.

Wyniki tego badania nie pozwalają na stwierdzenie, że ropeginterferon alfa-2b nie był gorszy od hydroksymocznika (istotny klinicznie komparator) w pierwszorzędownym punkcie końcowym (wskaźnik całkowitej odpowiedzi hematologicznej po 12 miesiącach określony przez uzyskanie 3 kryteriów biologicznych i normalizacji rozmiaru śledziony).

Spośród 217 pacjentów, którzy ukończyli badanie PROUD-PV, 171 pacjentów przeszło do badania CONTINUATION-PV. Należy zwrócić uwagę na modyfikację kryteriów kwalifikacyjnych pacjentów, strukturę interwencji ramienia kontrolnego oraz brak predefiniowanej hipotezy statystycznej w planie analizy badania CONTI-PV, która nie pozwala na wyciągnięcie wniosków co do wielkości efektu lub miejsca w strategii Besremi, mimo iż w tym badaniu uzupełniającym odsetek pacjentów z CHR był znacząco wyższy w grupie ropegIFN (53%) niż w grupie kontrolnej (38%). Wskaźniki przerwania leczenia po 5 latach były zrównoważone pomiędzy ramionami leczenia (ropegIFN: 26,3%; kontrola: 25,0%). Również dane dotyczące jakości życia zebrane za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L nie wykazały różnic między grupami do 36. miesiąca obserwacji.

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między grupami badania w odniesieniu do punktów końcowych: poważne zdarzenia niepożądane (SAE), ciężkie zdarzenia niepożądane i przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego. Korzyści dla ropeginterferonu alfa-2b zaobserwowano w kilku konkretnych AE. Biorąc pod uwagę symptomatologię kliniczną i ciężkość choroby, a także rodzaj i częstotliwość występowania działań niepożądanych, niewielka korzyść w zmniejszeniu niektórych działań niepożądanych nie została uznana za istotną, dlatego nie stanowią podstawy do uzyskania dodatkowej korzyści.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie ropegIFN w I linii leczenia jest [redacted] w porównaniu z terapią HU. Oszacowany ICUR wyniósł [redacted]. Z kolei stosowanie ropegIFN w II linii leczenia jest [redacted] w porównaniu z terapią pegIFN, przy założeniu jednakowej skuteczności. Oszacowana różnica kosztów wynosi [redacted].

Oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku Besremi, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi [redacted] z perspektywy NFZ. W przypadku stosowania wnioskowanej technologii w I linii leczenia wymiennie

z hydroksymocznikiem, cena wnioskowanej technologii winna wynosić [REDACTED] (z uwagi na brak przewagi klinicznej nad hydroksymocznikiem).

Dla porównania ropegIFN vs. pegIFN wnioskodawca oszacował cenę zrównującą koszty obu terapii, tj. zgodnie z art. 13 ustawy o refundacji. Oszacowana przez wnioskodawcę cenę zbytu netto wynosi [REDACTED], co odpowiada urzędowej cenie zbytu w wysokości [REDACTED].

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Besremi jest finansowany ze środków publicznych [REDACTED]

Główne argumenty decyzji

Brak istotnej statystycznie różnicy efektu leczenia w odniesieniu do komparatora w badaniu PROUD-PV oraz predefiniowanej hipotezy statystycznej w planie analizy badania CONTI-PV nie pozwala na wyciągnięcie wniosków co do wielkości efektu lub miejsca w strategii leczenia lekiem Besremi w analizowanym wskazaniu.

Ponadto, dla dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą bez objawowego powiększenia śledziony, którzy uprzednio nie byli poddawani leczeniu hydroksymocznikiem lub wstępnie zostali poddani leczeniu hydroksymocznikiem oraz nie są oporni lub nie mają potwierdzonej nietolerancji hydroksymocznika dodatkowa korzyść nie została udowodniona.

Dodatkowo analiza ekonomiczna, w tym wysoka wartość ICUR ([REDACTED]) nie pozwala na objęcie refundacją produktu Besremi przy [REDACTED], w związku z tym Rada proponuje zdecydowane obniżenie ceny leku.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4232.1.2021 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Besremi (ropeginterferon α -2b) w ramach katalogu chemioterapii”, data ukończenia: 21.07.2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy AOP Orphan Pharmaceuticals AG.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AOP Orphan Pharmaceuticals AG 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: AOP Orphan Pharmaceuticals AG.