

## Rekomendacja nr 8/2022

z dnia 20 stycznia 2022 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Inrebic (fedratynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD 10: D47.1)”

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Inrebic (fedratynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD 10: D47.1)” **pod warunkiem** ograniczenia zastosowania fedratynibu wyłącznie do grupy chorych nietolerujących lub opornych na ruksolitynib oraz wprowadzenia mechanizmu dzielenia ryzyka, który obniży roczny koszt fedratynibu do rocznego kosztu ruksolitynibu.

#### Uzasadnienie rekomendacji

W przeprowadzonej analizie klinicznej wskazano na brak badań bezpośrednio porównujących fedratynib z komparatorami, tj. ruksolitynibem (RUX) w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorami kinazy janusowej (JAK) i najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów uprzednio leczonych RUX. Analizę przeprowadzono zatem w oparciu o porównanie pośrednie i zestawienie wyników badań włączonych do przeglądu. Należy zaznaczyć, że wiarygodność takich porównań jest ograniczona z uwagi na charakter samej metody i jest obciążona niepewnością wynikającą z heterogeniczności badań.

Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych wykazały brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy fedratynibem i ruksolitynibem w zakresie wpływu na częstość występowania odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie objętości śledziony lub zmniejszenie nasilenia objawów choroby. Ten brak różnic wskazuje na zasadność zrównania kosztów obu terapii. Natomiast z zestawienia wyników badań, celem określenia skuteczności FED względem BAT wynika, iż zmniejszenie objętości śledziony (o co najmniej 35%) odnotowano częściej w badaniu dotyczącym chorych leczonych FED niż w badaniu obejmującym ocenę chorych stosujących BAT (24,7% vs 3-5,8%). Podobnie w przypadku zmniejszenia nasilenia objawów choroby - wyniki z różnych badań odpowiednio: 23% vs 5,9-15,2%. Powyższe wyniki oraz brak opcji terapeutycznej w populacji chorych, u których nie jest możliwe zastosowanie RUX uzasadniają ewentualne rozważenie refundacji FED w ww. populacji.

W tym miejscu warto także zaznaczyć, że zakres wnioskowanego wskazania odbiega od wskazania zarejestrowanego (leczenie powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku, włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem kinazy janusowej (JAK) lub byli leczeni ruksolitynibem).

Mając na względzie brak podstaw do wnioskowania o występowaniu różnic w efektywności klinicznej porównywanego leczenia (FED vs RUX), prawidłową techniką do oceny ekonomicznej jest analiza minimalizacji kosztów.

uwzględnienia dawkowania FED zgodnego z ChPL Inrebic (400 mg na dobę), roczny koszt stosowania FED jest

Natomiast w przypadku porównania FED vs BAT, biorąc pod uwagę

Z uwagi na ograniczenia założeń analiz ekonomicznych wnioskodawcy (założono niezasadnie m.in. różnice między efektami obu terapii, przeprowadzono CMA, w której różnicowano koszty ze względu na nieistotne różnice w efektywności i CUA), wnioski z nich płynące są obarczone dużą niepewnością.

Uwzględniono ponadto, że zgodnie z oszacowaniami analizy wpływu na budżet, refundacja Inrebic, w ramach wnioskowanego programu lekowego spowoduje

Niepewność tych oszacowań jest związana m.in. z ww. ograniczeniami analizy ekonomicznej, jak również ze sposobem określenia wielkości populacji, która docelowo może być wyższa niż oszacowana, na co wskazują dane epidemiologiczne.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty oraz niezaspokojoną potrzebę medyczną w przypadku populacji chorych nieskutecznie leczonych RUX, finansowanie leku jest zasadne w II linii leczenia, ale również powinno być dopuszczalne w I linii u osób, u których nie można zastosować RUX. Z uwagi jednak na niepewność oszacowań analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet uzasadnione jest pogłębienie zaproponowanego RSS oraz zabezpieczenie całkowitych wydatków płatnika publicznego związanych z finansowaniem ocenianej technologii.

#### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Inrebic (fedratynib), kapsułki twarde, 100 mg, 120 kaps., kod GTIN 07640133688596; cena zbytu netto:

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w ramach programu lekowego, w nowej grupie limitowej.

#### **Problem zdrowotny**

Pierwotna mielofibroza (PMF, primary myelofibrosis) należy do nowotworów mieloproliferacyjnych BCR-ABL1(-). W jej przebiegu dochodzi do klonalnego rozrostu wywodzącego się z nowotworowo zmienionej komórki macierzystej. Atypowe megakariocyty wydzielają cytokiny powodujące włóknienie szpiku, objawy ogólne i kacheksję. Wtórnie do niewydolności prawidłowej hematopoezy rozwija się hematopoeza pozaszpikowa, zlokalizowana przede wszystkim w śledzionie i wątrobie, prowadząca do znacznego powiększenia tych narządów. Mielofibroza (MF, myelofibrosis) może rozwijać się również na podłożu czerwienicy prawdziwej (PV, polycythemia vera) i nadpłytkowości samoistnej (ET, essential thrombocythemia) jako post-PV MF i post-ET MF.

Zapadalność na mielofibrozę szacuje się w zależności od źródła na 0,1-1,0/100 000/rok. W przypadku czerwienicy prawdziwej szacunkowa zapadalność wynosi 0,4-2,8/100 000/rok, natomiast zapadalność w przypadku nadpłytkowości samoistnej szacuje się na 0,68-2,6/100 000/rok.

Według wytycznych PTOK 2020 zapadalność na PMF wynosi 0,5–1/100 tys. osób. Mediana wieku zachorowania to 65 lat, a u około 10% pacjentów choroba jest rozpoznawana poniżej 45. roku życia.

Etiologia PMF jest nieznaną. Za czynnik bezpośrednio odpowiedzialny za rozwój choroby uważa się występowanie mutacji somatycznych. U 50–60% pacjentów stwierdza się obecność mutacji genu kinazy tyrozynowej JAK2 V617F (ekson 14.). Około 10% chorych charakteryzuje się mutacją genu MPL W515L/K w receptorze dla trombopoetyny (TPO).

U ponad połowy chorych na PMF w momencie rozpoznania występują objawy. Najczęściej są to stymulowane przez cytokiny objawy ogólne, takie jak zmniejszenie masy ciała, poty nocne, gorączka, zmęczenie, świąd skóry. U 85–100% chorych stwierdza się powiększoną śledzionę, u części z nich ma ona bardzo duże rozmiary, sięgając nierzadko do lewego dołu biodrowego. Do objawów związanych ze splenomegalią należą: ból brzucha, uczucie pełności, nudności, biegunka, obrzęki kończyn dolnych.

U 40–70% chorych obserwuje się powiększenie wątroby. Około 25% pacjentów z PMF ma objawy niedokrwistości, u 10% występują objawy skazy krwotocznej związane z małopłytkowością. U kilku procent chorych rozwija się nadciśnienie wrotne z wodobrzuszem i żyłakami przełyku. U niewielkiego odsetka pacjentów ogniska hematopoezy lokalizują się w kręgach, płucach, opłucnej, oku, nerkach, pęcherzu, skórze, przestrzeni zaotrzewnowej, powodując objawy zależne od lokalizacji.

Mediana przeżycia chorych na mielofibrozę pierwotną wynosi około 5 lat. 10-cio letnie przeżycie chorych z PMF jest o 81% niższe niż w populacji ogólnej. W przypadku chorych z ryzykiem wysokim mediana przeżycia wynosi 27 miesięcy, natomiast dla chorych z ryzykiem pośrednim-2 48 miesięcy. U 20% chorych obserwuje się transformację do ostrej białaczki szpikowej, co pogarsza rokowanie.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparatory dla wnioskowanej technologii wskazano:

- ruksolitynib - w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych inhibitorami kinazy janusowej (ang. *Janus Associated Kinase*, JAK);
- najlepszą dostępną terapię (BAT ang. *best available technology*) - w populacji pacjentów uprzednio leczonych ruksolitynibem; (przetoczenie krwi, hydroksymocznik, melfalan, pegylowany interferon, busulfan i anagrelid).

Wybór komparatorów uznano za zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt leczniczy Inrebic zawiera fedratynib, który jest inhibitorem kinazy z aktywnością przeciwko odmianie dzikiej oraz odmianie z mutacją aktywującą kinazy janusowej 2 (JAK2) oraz kinazie tyrozynowej podobnej do FMS-3 (FLT3).

Lek jest wskazany w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku, włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem kinazy janusowej (JAK) lub byli leczeni ruksolitynibem.

Treść proponowanego programu lekowego zawęża wskazanie leku Inrebic do pacjentów z grupy ryzyka pośredniego – 2, albo wysokiego wg IPSS (ang. International Prognostic Scoring System) dla pacjentów z noworozpoznaną mielofibrozą w przebiegu czerwienicy prawdziwej (PMF) lub wg DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System). Dodatkowe kryteria zawężające wskazanie rejestracyjne dotyczą konieczności wystąpienia splenomegalii w badaniu palpacyjnym i USG, braku wcześniejszej splenektomii, wystąpienia określonych objawów klinicznych, liczby płytek krwi > 50 tysięcy/ $\mu$ l, braku ciężkich chorób systemowych w zakresie układu sercowo-naczyniowego, nerek, wątroby oraz ciężkich zakażeń, a także adekwatnej wydolności narządowej.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Inrebic (fedratynib) w porównaniu ze wskazanymi komparatorami, tj. z ruksolitynibem (RUX) w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej i JAK, oraz z najlepszą dostępną terapią (BAT) wśród pacjentów wcześniej leczonych RUX.

Do analizy klinicznej włączono dwa badania pierwotne dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa fedratynibu:

- badanie randomizowane JAKARTA oceniające skuteczność i bezpieczeństwo FED względem placebo (PLC) u 289 chorych z mielofibrozą (MF) wcześniej nieleczonych inhibitorami JAK;
- badanie jednoramienne JAKARTA-2, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii FED wśród 98 chorych z MF leczonych wcześniej ruksolitynibem.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących fedratynib ze zdefiniowanymi komparatorami (RUX i BAT), dlatego uwzględniono również badania pozwalające na wykonanie porównania pośredniego lub zestawienia wyników.

Porównanie pośrednie FED vs RUX przeprowadzono na podstawie badań randomizowanych COMFORT-I oraz COMFORT-II, w których porównywano RUX z PLC/BAT. Z kolei dla porównania FED vs BAT, wykonano zestawienie wyników badania jednoramiennego JAKARTA-2, badań randomizowanych SIMPLIFY-2, PERSIST-2 oraz badania retrospektywnego Schain 2019.

Do analizy klinicznej włączono również przegląd systematyczny Sureau 2021, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów JAK (fedratynib, ruksolitynib, momelotynib i pakrytynib) w oparciu o metaanalizę danych wykonaną na podstawie wyników badań wśród pacjentów z mielofibrozą. Do przeglądu włączono 7 badań RCT (JAKARTA, COMFORT-I, COMFORT-2, PERSIST-1, PERSIST-2, SIMPLIFY-1 i SIMPLIFY-2) przeprowadzonych wśród łącznie 1953 pacjentów.

Ponadto włączono obserwacyjne, retrospektywne badanie dotyczące stosowania FED w rzeczywistej praktyce klinicznej – Passamonti 2021 (publikacja w formie abstraktu konferencyjnego).

Ocenę wiarygodności głównego badania JAKARTA przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane. W każdej z rozpatrywanych domen ryzyko błędu systematycznego oceniono na niskie.

#### *Skuteczność*

##### FED vs RUX - porównanie pośrednie metodą Buchera (badanie JAKARTA, badania COMFORT-I i COMFORT-II)

Nie wykazano różnic pomiędzy FED i RUX w zakresie częstości występowania odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie objętości śledziony o co najmniej 35% względem wartości początkowej) lub zmniejszenia nasilenia objawów choroby (o co najmniej 50% względem wartości początkowych wg TSS (ang. *Total Symptom Score*)).



##### Porównanie FED vs BAT (zestawienie wyników badań JAKARTA-2, Schain 2019)

- przeżycie całkowite

W grupie FED (badanie JAKARTA-2) nie osiągnięto mediany OS (95% CI: 17,1 miesiąca; NO), natomiast w grupie BAT (badanie Schain 2019) mediana OS znajduje się w przedziale 14-15 mies.

- odpowiedź na leczenie

W grupie FED (badanie JAKARTA-2) zmniejszenie objętości śledziony (SVR) o co najmniej 35% odnotowano u 24,7% chorych, natomiast wśród stosujących BAT (badanie Schain 2019) SVR  $\geq 35\%$  u 3-5,8% chorych.

W grupie FED (badanie JAKARTA-2) zmniejszenie nasilenia objawów choroby (TSS o  $\geq 50\%$ ), wystąpiło u 23,5% chorych, natomiast wśród stosujących BAT (badanie Schain 2019) u od 5,9% do 15,2%.

##### Sureau 2021

Wyniki przeglądu systematycznego potwierdziły brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy fedratynibem a ruksolitynibem w odniesieniu do redukcji objętości śledziony czy łagodzenia objawów choroby w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych. Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic między FED a RUX w zakresie częstości występowania zdarzeń o 3./4. stopniu nasilenia, natomiast wykazano mniejszą częstość występowania małopłytkowości w badaniach dla ocenianej technologii w porównaniu z ruksolitynibem.

##### Passamonti 2021 – skuteczność praktyczna

Wśród chorych uprzednio leczonych ruksolitynibem, estymowane prawdopodobieństwo przeżycia w grupie FED wyniosło 91,3% w 3 miesiącu oraz 71,6% w 12 miesiącu. Mediana OS nie została osiągnięta.

#### *Bezpieczeństwo*

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FED i RUX dla częstości występowania zgonów w 24 tygodniowym okresie obserwacji.

Porównanie pośrednie wykazało istotnie statystycznie wyższe, w grupie FED niż wśród chorych leczonych RUX, ryzyko wystąpienia: biegunki, wymiotów, nudności i bólu brzucha dowolnego stopnia. Jednocześnie odnotowano istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia zmęczenia oraz małopłytkowości.

Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FED i RUX.

Zestawienie wyników w populacji ogólnej wykazało, że zdarzenia niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane występowały częściej u chorych stosujących FED w porównaniu z BAT. Znacznie częściej u chorych stosujących FED raportowano występowanie niedokrwistości o ciężkim nasileniu, biegunki, nudności oraz świądu o łagodnym nasileniu.

#### *Dodatkowe informacje*

W 2013 r. FDA wstrzymała badania nad fedratynibem z powodu przypadków encefalopatii Wernickego (WE) wśród pacjentów leczonych FED (dawką 500 mg), co mogło wpłynąć na wyniki badania dla obu dawek leku. Ostatecznie nie stwierdzono bezpośredniej zależności pomiędzy leczeniem FED a przypadkami WE, jednak dokumenty zatwierdzające lek przez FDA zawierają ostrzeżenia dotyczące występowania przypadków poważnej i śmiertelnej encefalopatii.

#### *Ograniczenia*

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących FED ze zdefiniowanymi komparatorami i w konsekwencji oparcie wniosków o wyniki porównania pośredniego (w populacji wcześniej nieleczonej) oraz o zestawienie wyników (w populacji wcześniej leczonej ruksolitynibem). Dodatkowo badania włączone do porównania pośredniego umożliwiły analizę jedynie w ograniczonym zakresie, tj. w zakresie oceny punktu końcowego odpowiedź na leczenie.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

#### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 PLN/QALY (3 x 55 586 PLN).*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.*

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) oraz analizę minimalizacji kosztów (CMA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (36 lat), z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta).

W pierwszej linii leczenia fedratynib (FED) porównano z ruksolitynibem (RUX). Natomiast w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia RUX, FED porównywano z najlepszą dostępną terapią (BAT), na którą składają się hydroksymocznik (74%), melfalan (8%), busulfan (5%), anagrelid (5%), peginterferon alfa (5%). Dodatkowo na koszt BAT składa się koszt przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (KKCz), które zgodnie z założeniami wnioskodawcy, dotyczy 100% pacjentów.

W analizie uwzględniono m.in. następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- koszty leków i ich podania;
- koszty kwalifikacji do programu lekowego, diagnostyki, monitorowania leczenia;
- koszty leczenia wspomagającego, leczenia paliatywnego;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty pozostałe – suplementacji tiaminy i leków przeciwwymiotnych.

#### Chorzy nieleczeni RUX - CMA

[Redacted]

#### Chorzy po niepowodzeniu RUX - CUA

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł odpowiednio:

[Redacted]

#### *Ograniczenia*

#### Chorzy nieleczeni RUX - CMA

W przypadku oszacowań dla pierwszej linii leczenia, na niepewność przedstawionych wyników ma wpływ głównie uwzględnienie różnych parametrów skuteczności dla FED i dla RUX. Podejście uznaje się za nieprawidłowe przy technice analitycznej, jaką jest analiza minimalizacji kosztów.

#### Chorzy po niepowodzeniu RUX - CUA

Ponieważ w AKL nie wykazano wyższej skuteczności FED nad BAT, wyniki modelowania, a zatem również wnioski płynące z przeprowadzonej przez wnioskodawcę CUA należy uznać za niewiarygodne.

#### *Obliczenia własne Agencji*

Z powodu ograniczeń założeń wnioskodawcy, przeprowadzono obliczenia własne uwzględniające wyłącznie koszty różniące stosowania FED i RUX we wnioskowanej populacji pacjentów.



Zgodnie z oszacowaniami roczny koszt stosowania FED w perspektywie NFZ jest [REDAKTOWANE]

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.);**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Chorzy nieleczeni RUX

W związku z nieprzedstawieniem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem w opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Inrebic, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi [REDAKTOWANE]

Chorzy po niepowodzeniu RUX - CUA

W opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ BAT nie należy traktować jako technologii dotychczas refundowanej w danym wskazaniu. BAT należy raczej utożsamiać z BSC.

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

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej.

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.



Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

#### *Ograniczenia*

Główne ograniczenia analizy wpływu na budżet wynikają z założeń o różnicach w skuteczności między FED vs RUX (I linia leczenia) oraz FED vs BAT (II linia), co nie jest uzasadnione wynikami analizy klinicznej. Przyjęte różnice mają największy wpływ na zmianę kosztów inkrementalnych w dłuższym horyzoncie czasowym niż przyjęty (2 letni) w analizie wpływu na budżet.

Niepewność oszacowań dotyczy również określenia wielkości populacji docelowej. Założenia wnioskodawcy w znacznym zakresie zostały oparte na opiniach ekspertów klinicznych oraz danych refundacyjnych. Uwzględniając jednak dane epidemiologiczne można spodziewać się wyższych wydatków płatnika publicznego.

[redacted]

#### *Obliczenia własne Agencji*

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne

[redacted]

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

[redacted]

#### **Uwagi do programu lekowego**

Biorąc pod uwagę opinię eksperta sugeruje się:

- wydłużenie w uzasadnionych przypadkach (do np. 1 roku) terminu ważności badania trepanobiopsji szpiku przy kwalifikacji do programu (badanie inwazyjne i bolesne dla pacjentów);

- doprecyzowanie linii leczenia, w której miałyby być stosowany ruksolitynib (stosowanie po fedratynibie, czy jedynie w I linii leczenia inhibitorami JAK (może mieć to wpływ na zwiększenie odsetka pacjentów leczonych FED w I linii leczenia).

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*



### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania wydanych przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2020);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2021);
- Alberta Health Services (AHS 2021);
- European LeukemiaNet (ELN 2018);
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2015);
- Nordic MPN Study Grup (NMPN 2017).

Wszystkie odnalezione wytyczne zgodnie wskazują, że w przypadku chorych z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego należy wykonać allo-HSCT, jeśli tylko chory kwalifikuje się do wykonania tej procedury. U chorych niekwalifikujących się do allo-HSCT rekomenduje się rozpoczęcie leczenia farmakologicznego.

Terapia fedratynibem rekomendowana jest w I linii przez wytyczne NCCN 2021 oraz przez wytyczne AHS 2021, jeżeli u pacjentów występuje splenomegalia/objawy ogólne mielofibrozy. W ramach II linii leczenia, fedratynib wymieniany jest przez wytyczne NCCN 2021 i AHS 2021 jako rekomendowana opcja w przypadku braku odpowiedzi, jej utraty lub nietolerancji na leczenie ruksolitynibem.

Wśród innych rekomendowanych opcji terapii I linii wytyczne wymieniają: ruksolitynib – wszystkie odnalezione rekomendacje (NCCN 2021, AHS 2021, PTOK 2020, ELN 2018, NMPN 2017, ESMO 2015), hydroksymocznik, w terapii cytoredukcyjnej w przypadku starszych pacjentów z pierwotną mielofibrozą, nieklasyfikujących się do transplantacji szpiku, chyba że pacjent kwalifikuje się do terapii ruksolitynibem oraz interferon alfa, u pacjentów poniżej 60 r.ż., niekwalifikujących się do transplantacji szpiku (NMPN 2017).

W ramach II linii terapii wytyczne wymieniają również hydroksymocznik, u chorych niekwalifikujących się do terapii ruksolitynibem lub opornych na tę terapię (PTOK 2020, AHS 2021), a także ruksolitynib w przypadku pacjentów ze splenomegalią, którzy nie odpowiadają lub nie tolerują leczenia hydroksymocznikiem (ELN 2018). Ponadto wytyczne PTOK 2020 wśród terapii, które można rozważyć wymieniają: kladrybinę lub talidomid.

U chorych, którzy nie reagują na leczenie farmakologiczne wytyczne wskazują splenektomię jako metodę terapeutyczną (AHS 2021, PTOK 2020, ELN 2018, Nordic MPN Study Grup 2017, ESMO 2015). Natomiast radioterapia śledziona jest zalecana dla chorych niereagujących na leczenie farmakologiczne i niebędących kandydatami do wykonania zabiegu splenektomii (AHS 2021, PTOK 2020, CMNG 2020, Nordic MPN Study Grup 2017, ESMO 2015).

#### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono trzy rekomendacje agencji HTA (dwie pozytywne warunkowo: NICE 2021, CADTH 2021 i jedną negatywną - GBA 2021) dotyczące finansowania fedratynibu.

W rekomendacji NICE 2021 wskazano, iż zalecenie uzależnione jest od zapewnienia odpowiedniej ceny leku oraz dodatkowo zawężono refundację do pacjentów, którzy stosowali wcześniej ruksolitynib. Natomiast w kanadyjskiej rekomendacji CADTH 2021 zawężono refundację do I linii, u pacjentów, u których ruksolitynib jest przeciwwskazany lub u pacjentów, którzy go nie tolerują.

W negatywnej rekomendacji GBA 2021 podkreślono, że na podstawie dostępnych danych klinicznych nie można określić dodatkowej korzyści związanej z stosowaniem fedratynibu.

Uwzględniono ponadto rekomendację The National Institute of Pharmacy and Nutrition (OGYÉI, Węgry) wydaną w 2021 roku, w której wskazuje się na niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną w ocenianym wskazaniu. Pomimo, że dostępne dowody naukowe wskazują, że fedratynib skutecznie zmniejsza objawy mielofibrozy, podkreśla się, że wyniki badania bezpośrednio porównującego FED z najlepszym dostępnym leczeniem (BAT) nie są jeszcze dostępne. W przypadku włączenia leku do refundacji zalecane jest systematyczne gromadzenie, w formie rejestru, danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa terapii. Jednocześnie zalecana jest ponowna ocena technologii po uzyskaniu nowych danych, czyli po opublikowaniu pierwotnych wyników badania FREEDOM-2 (FED vs BAT) spodziewanych w pierwszym kwartale 2022 roku.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Inrebic (fedratynib) jest finansowany

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 02.11.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.2783.2021.17.PRU), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Inrebic (fedratynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD 10: D47.1)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 8/2022 z dnia 17 stycznia 2022 roku w sprawie oceny leku Inrebic (fedratynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD 10: D47.1)”

**Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 8/2021 z dnia 17 stycznia 2022 roku w sprawie oceny leku Inrebic (fedratynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD 10: D47.1)”
2. Raport nr OT.4231.56.2021 Wniosek o objęcie refundacją leku Inrebic (fedratynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD 10: D47.1)”