



Rekomendacja nr 133/2023

z dnia 6 grudnia 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny produktu leczniczego Vercyte (pipobroman) we wskazaniu: czerwienica prawdziwa

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Vercyte (pipobroman) we wskazaniu: czerwienica prawdziwa.

Uzasadnienie rekomendacji

Przeprowadzono aktualizację w zakresie istnienia nowych dowodów naukowych oraz wytycznych klinicznych w odniesieniu do rekomendacji nr 23/2013 z dnia 4 lutego 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych.

Odnaleziono wielośrodkowe, retrospektywne badanie Tefferi 2013, w którym oceniano przeżycie całkowite i ryzyko wystąpienia transformacji do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów z czerwienicą prawdziwą.

Wyniki badania Tefferi 2013 wskazują na wyższe ryzyko wystąpienia ostrej białaczki szpikowej u pacjentów z czerwienicą prawdziwą przyjmujących pipobroman. Analiza wyników w podgrupach dla czasu przeżycia całkowitego dotyczyła wyłącznie parametrów klinicznych i odnoszących się do charakterystyki pacjentów. Natomiast nie przedstawiono wyników względem zastosowanych terapii.

Wytyczne kliniczne nie wskazują pipobromanu jako rekomendowanej opcji terapeutycznej w ocenianym wskazaniu. Dodatkowo w polskich wytycznych PTOK 2020 zwraca się uwagę na większe ryzyko transformacji białaczkowej czerwienicy prawdziwej u pacjentów stosujących pipobroman.

W zależności od przyjętego wariantu roczny koszt importu produktu Vercyte może wynieść od ok. 55 tys. zł do ok. 780 tys. zł. Należy jednak wskazać, że obliczenia mają charakter poglądowy i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z ograniczeniami wynikającymi z indywidualnego okresu leczenia, czy też dawkowania uzależnionego od masy ciała.

Uwzględniając powyższe, a w szczególności nowe wytyczne kliniczne brak jest zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Vercyte.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Vercyte (pipobroman) tabletki 25 mg, we wskazaniu: czerwienica prawdziwa, na podstawie

art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826 t.j. z późn.).

Problem zdrowotny

Czerwienica prawdziwa (PV, ang. *polycythemia vera*) to nowotwór mieloproliferacyjny Philadelphia-ujemny. Cechuje się zwiększonym wytwarzaniem erytrocytów (ich zwiększoną liczbą we krwi i/lub stężeniem hemoglobiny), przy nieobecności stanów mogących indukować wtórną erytropoezę. Zwiększonej masie erytrocytów często towarzyszy zwiększone wytwarzanie leukocytów i płytek krwi. Choroba rozwija się w wyniku nowotworowej proliferacji zmutowanego klonu wywodzącego się z wielopotencjalnej krwiotwórczej komórki macierzystej szpiku. Najczęstszym i najważniejszym powikłaniem PV jest zakrzepica tętnicza i żylna.

Według danych NFZ liczba pacjentów (unikalne numery PESEL), u których sprawozdano wskazanie D45 wraz z kodami rozszerzającymi tj. czerwienica prawdziwa wyniosła 9420 w 2022 r.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne kliniczne w I i II linii leczenia czerwienicy prawdziwej wskazują na możliwość zastosowania flebotomii, kwasu acetylosalicylowego, interferonu alfa, hydroksymocznika lub inhibitorów JAK1/JAK2. W II linii leczenia u pacjentów w podeszłym wieku możliwe jest również zastosowanie busulfanu. W przypadku pacjentów z czerwienicą prawdziwą powyżej 60 roku życia z wysokim ryzykiem zakrzepowym, u których występuje nietolerancja bądź oporność na wcześniejsze leczenie hydroksymocznikiem zaleca się zastosowanie ruksolitynibu.

W leczeniu pacjentów z czerwienicą prawdziwą (ICD-10: D45) refundowane są w ramach chemioterapii: peginterferon alfa-2A, ropeginterferon alfa-2B, anagrelid, melfalan, busulfan, dakarbazyna, etopozyd i hydroksymocznik oraz w ramach PL B.81 Leczenie chorych na nowotwory mieloproliferacyjne Ph (-) (ICD-10: D45, D47.1) refundowany jest ruksolitynib. Dodatkowo w refundacji aptecznej finansowany jest busulfan we wskazaniu: nowotwory złośliwe.

Opis wnioskowanego świadczenia

Vercyte zawiera substancję czynną pipobroman, który jest pochodną piperazyny o strukturze chemicznej podobnej do innych czynników alkilujących DNA. Dokładny mechanizm działania jest nieznany, jednak podejrzewa się, iż pipobroman dołącza do DNA resztę alkilową (CH₃), co zaburza jego syntezę i prowadzi do śmierci komórki.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego z Francji, Vercyte (pipobroman) jest wskazany do leczenia pacjentów z czerwienicą prawdziwą z nietolerancją lub opornością na hydroksymocznik. Natomiast zgodnie z ChPL z Włoch Vercyte jest wskazany w leczeniu czerwienicy prawdziwej oraz białaczki szpikowej, zwłaszcza u osób opornych na terapię busulfanem.

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.

W ramach aktualizacji dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pipobromanu odnaleziono wieloośrodkowe, kohortowe, retrospektywne badanie obserwacyjne Tefferi 2013, do którego włączono 1545 pacjentów z czerwienicą prawdziwą (mediana wieku 61 lat), z czego 124 pacjentów stosowało pipobroman, 41 pipobroman w skojarzeniu z hydroksymocznikiem/busulfanem, 35 busulfan, 33 busulfan w skojarzeniu z hydromocznikiem oraz 789 hydromocznik. Mediana okresu obserwacji wynosiła 6,9 lat.

Skuteczność i bezpieczeństwo

Wyniki Tefferi 2013 w podgrupach dla czasu przeżycia całkowitego dotyczyły wyłącznie parametrów klinicznych i odnoszących się do charakterystyki pacjentów, np. wieku. Nie przedstawiono wyników względem zastosowanych terapii.

Po medianie okresu obserwacji wynoszącej 10,8 lat od diagnozy udokumentowano 50 (3%) przypadków ostrej białaczki szpikowej (AML, ang. *acute myeloid leukemia*). W wyniku przeprowadzonej analizy jednoczynnikowej odnotowano istotną statycznie zależność pomiędzy transformacją do ostrej białaczki szpikowej, a ekspozycją na sam pipobroman oraz ekspozycją na pipobroman + hydroksymocznik lub busulfan. Analiza wieloczynnikowa uwzględniająca wiek jako zmienną towarzyszącą potwierdziła uzyskane zależności:

- ekspozycja na pipobroman - HR=3,9 (95%CI: 1,2-12,3);
- ekspozycja na pipobromanu + hydroksymocznika/busulfanu – HR=4,1 (95%CI: 1,2-14,2).

Odnotowano zależność między ekspozycją na pipobroman a transformacją białaczkową. Ekspozycja na monoterapię busulfanem monoterapię hydroksymocznikiem lub terapię busulfanem oraz hydroksymocznikiem nie była związana z transformacją do ostrej białaczki szpikowej.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL Vercyte działaniami niepożądanymi występującym podczas stosowania pipobromanu są zaburzenia trawienia, nudności, wymioty, biegunka, skurcze brzucha, wysypka, leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość, pancytopenia, aplazja szpiku kostnego (czasami nieodwracalna), nieokreślone łagodne nowotwory złośliwe (w tym torbiele i polipy), ostra białaczka, zespoły mielodysplastyczne, mielofibroza i nowotwory lite.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak nowych dowodów dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej stosowania substancji czynnej pipobroman.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

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 190 380 zł (3 x 63 460 zł).

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.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, cena netto sprzedaży produktu leczniczego Vercyte do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 240,84 zł za opakowanie 25 mg, 30 tabletek.

W okresie od stycznia 2022 r. do sierpnia 2023 r. zrefundowano łącznie 282 opakowań produktu Vercyte dla 12 pacjentów (unikalne numery PESEL), dla których łączna kwota refundacji wyniosła 67 930,98 zł.

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 2023 r. poz. 826, 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.

Nie dotyczy.

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.

W analizie założono, że liczebność populacji wynosi 10 pacjentów (maks. 100 pacjentów). Przyjęto dzienną dawkę początkową na poziomie 1,25 mg/kg oraz dawkę podtrzymującą w zakresie 0,4-0,7 mg/kg .

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet wskazują, że roczne wydatki ponoszone przez płatnika publicznego wyniosą:

- w wariancie podstawowym: 66 206,95 zł (min: 54 498,25 zł; maks.: 77 915,64 zł.);
- w wariancie maksymalnym: 662 069,45 zł (min.: 544 982,53 zł.; maks.: 779 156,38 zł.).

Ograniczenia

Ograniczeniem analizy wpływu finansowania przedmiotowej technologii na wydatki płatnika publicznego jest niepewność w zakresie wielkości populacji docelowej.

Dodatkowo należy wskazać na ograniczenia wynikające z indywidualnego okresu leczenia oraz czasu do uzyskania remisji choroby.

Dawka ocenianego leku jest dobierana indywidualnie, uwzględniając masę ciała. W oszacowaniach uwzględniono najwyższe możliwe dawkowanie, w związku z czym przedstawione wyniki należy traktować z ostrożnością.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

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.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania (PTOK 2020, NCCN 2023, BJH 2021, ELN 2021, ESMO 2015, CEMPO 2018, Pan-London 2020, BSH 2018, AHS 2020).

W wytycznych PTOK 2020, ELN 2021, CEMPO 2018 oraz ESMO 2015 opisano zalecane schematy leczenia pacjentów z czerwienicą prawdziwą w ramach I i II linii leczenia, wskazując na możliwość zastosowania flebotomii, kwasu acetylosalicylowego, interferonu alfa, hydroksymocznika lub inhibitorów JAK1/JAK2. Dodatkowo wytyczne PTOK 2020, ELN 2021, ESMO 2015 wskazują na możliwość rozważenia podania busulfanu: w II linii leczenia (ESMO 2015), u pacjentów powyżej 70 r.ż. (PTOK 2020) czy u chorych w podeszłym wieku (ELN 2021).

Większość wytycznych (BJH 2021, ESMO 2015, CEMPO 2018, AHS 2020, BSH 2018) w II i III linii leczenia wskazuje na stosowanie ruksolitynibu u pacjentów z czerwienicą prawdziwą powyżej 60 roku życia z wysokim ryzykiem zakrzepowym, u których występuje nietolerancja bądź oporność na wcześniejsze leczenie hydroksymocznikiem. Głównym celem leczenia chorych na czerwienicę prawdziwą jest przede wszystkim zmniejszenie ryzyka powikłań zakrzepowych, a przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych należy mieć na uwadze ryzyko transformacji czerwienicy prawdziwej do ostrej białaczki szpikowej (AML).

W większości odnalezionych wytycznych pipobroman nie jest wskazywany jako terapia rekomendowana w leczeniu PV. W wytycznych PTOK 2020 wskazano, że zastosowanie w terapii pipobromanu zwiększa ryzyko wystąpienia transformacji białaczkowej u pacjentów z czerwienicą prawdziwą. W wytycznych BSH 2018 wskazano, że pipobroman, busulfan lub radioaktywny fosforan 32P stosowany jest w III lub dalszej linii leczenia u chorych o krótszej spodziewanej długości życia. Z kolei wytyczne BJH 2021 wskazują, że stosowanie pipobromanu nie jest zalecane i może być

zaakceptowane wyłącznie w wyjątkowych przypadkach, na przykład u starszych pacjentów (w wieku co najmniej > 75 lat), którzy nie mają innej alternatywy terapeutycznej.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.09.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.2142.2023.1.KB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację PLD.45340.2142.2023.1.KB, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 132/2023 z dnia 20 listopada 2023 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Vercyte (pipobroman) we wskazaniu: czerwienica prawdziwa.

ZASTĘPCA PREZESA

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 132/2023 z dnia 20 listopada 2023 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Vercyte (pipobroman) we wskazaniu: czerwienica prawdziwa
2. Raport nr OT.4211.16.2023. Vercyte (pipobroman) we wskazaniu: czerwienica prawdziwa. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 14 listopada 2023 r.