



Rekomendacja nr 6/2024

z dnia 26 stycznia 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Poteligeo (mogamulizumab)

w ramach programu lekowego

„Leczenie chorych na chłoniaki T-komórkowe (ICD 10 C84)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Poteligeo (mogamulizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki T-komórkowe (ICD 10 C84)” na zaproponowanych warunkach.

Uzasadnienie rekomendacji

W ocenie klinicznej pod uwagę wzięto wyniki randomizowanego badania MAVORIC porównujące skuteczność i bezpieczeństwo mogamulizumabu (MOG) względem worinostatu (WOR) u dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym lub zespołem Sèzary'ego, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową. Niemniej w ww. badaniu komparatorem jest worinostat, który nie jest zarejestrowany w Unii Europejskiej, a tym samym nie stanowi praktyki klinicznej w Polsce. Komparatorami dla mogamulizumabu w populacji docelowej są brentuksymab wedotyny, beksaroten oraz komparator zbiorczy ECM.

W badaniu MAVORIC nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego w grupie MOG, natomiast w grupie WOR wyniosła 43,9 miesiąca. W populacji ITT w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz jakości życia wyniki badania wykazały istotnie statystycznie (IS) różnice na korzyść terapii MOG w porównaniu z WOR. Nie odnotowano istotnych statystycznie (NS) różnic pomiędzy MOG vs. WOR w zakresie PFS w stadium choroby IB/II, ORR w stadium IB lub IIA oraz IIB oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) we wszystkich analizowanych punktach.

Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio ocenianą interwencję z komparatorami przeprowadzono porównanie pośrednie z zastosowaniem metody MAIC.

W porównaniu pośrednim MAIC wyników badań MAVORIC oraz ALCANZA, oceniono skuteczność mogamulizumabu i brentuksymabu wedotyny (BV) oraz worinostatu i beksarotenu/metotreksatu.

[REDAKTOWANE]

Analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami związanymi głównie z brakiem randomizowanych badań bezpośrednio porównujących MOG z wybranymi komparatorami. Ponadto dla porównania MOG vs BV analizę kliniczną oparto na wynikach porównania pośredniego, które cechują się metodologicznie niższą wiarygodnością niż porównania bezpośrednie. Badania uwzględnione w porównaniu pośrednim charakteryzowały się heterogenicznością w zakresie populacji.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej oszacowany ICUR wskazuje [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] progu opłacalności. W największym stopniu na niepewność wyników w analizie ekonomicznej wpływają przyjęte parametry oparte na wynikach analizy klinicznej.

Należy mieć również na uwadze, że analiza wpływu na budżet wskazuje na znaczne obciążenie budżetu płatnika. Niepewność w obszarze skutków finansowych wynika z wątpliwości dotyczących liczebności populacji włączanej do terapii, a także z prognozowanego poziomu zastępowania przez lek Poteligeo terapii alternatywnych, co nie pozwala w pełni wnioskować o wydatkach we wnioskowanej populacji.

Mając na uwadze powyższe, a także uwzględniając stanowisko Rady Przejrzystości Prezes Agencji sugeruje ewentualne objęcie refundacją produktu leczniczego Poteligeo pod warunkiem [REDAKTOWANE]

Przedmiot wniosku

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

- Poteligeo (mogamulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/ml, 1 fiol. 5 ml, GTIN 05038903004233, proponowana cena zbytu leku: [REDAKTOWANE]

w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na chłoniaki T-komórkowe (ICD-10 C84)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w nowej grupie limitowej. [REDAKTOWANE]

Problem zdrowotny

C84.0. Ziarniniak grzybiasty (ang. *mycosis fungoides*, MF)

Ziarniniak grzybiasty należy do pierwotnych chłoniaków skóry z komórek T (ang. *cutaneous T-cell lymphomas*, CTCL), zaliczanych do nowotworów z dojrzałych komórek T, będących chłoniakami nieziarniczymi (chłoniakami nie-Hodgkina, ang. *Non-Hodgkin lymphomas*, NHL).

Rokowanie zależy od fazy choroby, odmiany, rozległości zmian na skórze oraz zajęcia węzłów chłonnych i/lub narządów wewnętrznych.

C84.1. Zespół Sézary’ego (ang. *Sézary syndrome*, SS)

Zespół Sézary’ego (SS) jest agresywną postacią CTCL w wyniku którego bardzo szybko dochodzi do zajęcia węzłów chłonnych oraz wystąpienia odczynu białaczkowego we krwi (obecnością atypowych limfocytów – komórki Sézary’ego).

Średni okres przeżycia wynosi od 2,5 do 5 lat od momentu rozpoznania i zależy od objawów choroby i ich rozwoju.

Według danych NFZ w 2022 r. zidentyfikowano łącznie 823 pacjentów z rozpoznaniem C.84 (główne lub współistniejące) oraz 105 pacjentów z rozpoznaniem C84.1 (główne lub współistniejące). Odsetek pacjentów, którzy otrzymywali chemioterapię nie przekraczał w grupie sprawozdawanej jako C84.0 – 12% i wśród pacjentów z C84.1 – 25%.

Alternatywna technologia medyczna

Wśród zalecanych przez wytyczne kliniczne opcji leczenia wymienia się terapie ukierunkowane na skórę, w tym miejscowe retinoidy i fototerapię, a także stosowanie interferonu alfa, metotreksatu lub chemioterapii. W kolejnych etapach leczenia wymienia się terapie oparte o beksaroten, brentuksymab wedotyny, ECP, alemtuzumab.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2024 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2023.112), finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w programie lekowym B.66.: beksaroten (BEX) oraz brentuksymab wedotyny (BV);
- w chemioterapii: *bleomycin sulphate, busulfanum, chlorambucilum, cisplatinum, cladribinum, cyklofosfamidum, cytarabinum, dacarbazine, doxorubicinum, doxorubicinum liposomanum, epirubicinum, etoposidum, fludarabinum, ifosfamidum, melphalanum, mercaptopurinum, methotrexatumb, oxaliplatinum, pegaspargasum, tioguaninum, vincristinum, plerixaforumc, pegintereronum alfa-2a*;
- w refundacji aptecznej: leki zawierające cyklosporynę, metotreksat, prednizon i mykofenolan mofetylu.

Wnioskodawca jako komparatory dla ocenianej technologii wskazał brentuksymab wedotyny, beksaroten oraz komparator zbiorczy ECM¹. Wybór uznaje się za zasadny, niemniej ze względu na ograniczenia wynikające z zapisu programu lekowego brentuksymab wedotyny jest komparatorem dla subpopulacji pacjentów z obecnym antygenem CD30, po nieskutecznym stosowaniu beksarotenu.

Opis wnioskowanego świadczenia

Mogamulizumab to defukozylowana, humanizowana immunoglobulina IgG1 kappa, która selektywnie wiąże się z CCR4, sprzężonym z białkiem G receptorem chemokin CCuczestniczącym w migracji limfocytów do różnych narządów, w tym do skóry.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Poteligeo jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym (ang. *mycosis fungoides*, MF) lub zespołem Sézary'ego (ang. *Sézary syndrome*, SS), którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych.

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),

¹ Komparator ECM obejmuje: metotreksat (MTX); peginterferonum alfa-2a (INF); gemcytabinę; terapię skojarzoną CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon); doksorubicynę liposomalną; etopozyd; TSEBT/TSI; terapię skojarzoną DA-EPOCH (etopozyd, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon); doksorubicynę).

którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do przeglądu włączono:

- MAVORIC (Kim 2018) – wieloośrodkowe, randomizowane, badanie III fazy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo MOG względem worinostatu (WOR) u dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym lub zespołem Sèzary'ego, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową. Do badania włączono po 186 pacjentów do każdej z badanych grup MOG oraz WOR. Okres obserwacji wynosił 3 lata;
- OMEGA (Beylot-Barry 2023) – wieloośrodkowe, jednoramienne, badanie retrospektywne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo mogamulizumabu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej u dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym lub zespołem Sèzary'ego. Do badania włączono 122 pacjentów, w tym 69 z SS i 53 z MF. Mediana okresu obserwacji wynosiła 4,6 miesiąca.

Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio ocenianą interwencję z komparatorami przeprowadzono porównanie pośrednie z zastosowaniem metody MAIC, w ramach którego uwzględniono wyniki badań MAVORIC oraz ALCANZA (badanie porównujące brentuksymab wedotyny z ECM).

Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration w badaniu RCT zostało ocenione na wysokie w domenach błęd przeprowadzenia badania oraz inne, w pozostałych punktach na niskie.

Skuteczność kliniczna

Badanie MAVORIC

Analiza wyników MAVORIC wykazała statystycznie istotnie różnice na korzyść MOG w porównaniu do WOR w zakresie:

- czasu przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*):
 - w populacji ITT*
 - w ocenie badacza: HR=0,53 (95%CI: 0,41; 0,69);
 - w ocenie niezależnej komisji: HR=0,64 (95%CI: 0,49; 0,84);
 - wg stopnia zaawansowania choroby*
 - stadium III/IV: HR=0,36 (95%CI: 0,26; 0,51);
- odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. *overall response rate*):
 - w populacji ITT*
 - w ocenie badacza: RR=23,1 (95%CI: 12,8; 33,1);
 - w ocenie niezależnej komisji: RR=19,4 (95%CI: 9,0; 29,4);
 - wg typu choroby*
 - w populacji MF: OR=3,48 (95%CI: 1,42; 8,58);
 - w populacji SS: OR=25,00 (95%CI: 5,73; 109,04);
 - wg stopnia zaawansowania choroby*
 - stadium III: 6,94 (95%CI: 1,06; 45,44);
 - stadium IV: 18,17 (95%CI: 5,35; 61,68);
- oceny jakości życia wg skal:

- Skindex-29² – LSM (SE)=-6,7 (1,77);
- FACT-G³ – LSM (SE)=6,9 (1,31);
- EQ-5D-3L⁴ – LSM (SE)=0,03 (0,015);
- ItchyQoL⁵ – LSM (SE)=-0,1 (0,07).

Nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) w grupie mogamulizumabu, natomiast w grupie WOR wyniosła 43,9 miesiąca.

Nie odnotowano IS różnic pomiędzy MOG vs. WOR w zakresie:

- PFS w stadium choroby IB/II;
- ORR w stadium IB lub IIA oraz IIB;
- DOR (ang. *duration of response*).

Badanie OMEGA

Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS)

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w całkowitej populacji wyniosła 15 mies. Dłuższy czas przeżycia osiągnięto w subpopulacji SS, w której mediana PFS była równa 20,3 mies., natomiast w subpopulacji MF PFS wyniósł 8,8 mies. Mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta zarówno w całej analizowanej populacji, jak i w obu podgrupach.

Odpowiedź na leczenie (ORR)

ORR osiągnięto u 58,7% chorych w całkowitej populacji oraz w analizowanych subpopulacjach (69,5% u chorych z SS i 46% u chorych z MF).

Całkowita odpowiedź na leczenie wystąpiła u 12,8% chorych w populacji ogólnej, w tym u 16,9% chorych z SS i u 8% chorych z MF.

Częściowa odpowiedź na leczenie wystąpiła u 45,9% chorych w populacji ogólnej, w analizowanych subpopulacjach u 52,5% chorych z SS i u 38% chorych z MF).

Odpowiedź na leczenie według miejsc zajętych chorobą

Odpowiedź we krwi osiągnięto u wysokiego odsetka chorych z SS (81,8%).

Odpowiedź w skórze oraz węzłach chłonnych osiągnięto u dużego odsetka chorych zarówno w całej analizowanej populacji (w skórze 47,7%, w węzłach chłonnych 41,2%), jak i w podgrupie SS (w skórze 66,7%, w węzłach chłonnych 46%) i MF (w skórze 46%, w węzłach chłonnych 26,3%).

² Skindex-29 – skala ocenia się 29 aspektów określających wpływ chorób dermatologicznych na jakość życia. W skład skali Skindex-29 wchodzi trzy podskale: objawów fizycznych, emocji, funkcjonowania –codzienna aktywność, wypełnianie ról społecznych, interakcje interpersonalne. Im niższy wynik w skali Skindex-29, tym lepsza jakość życia oraz tym większa skuteczność leczenia.

³ FACT-G (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*) - w skali Funkcjonalnej Oceny Terapii Raka w wersji ogólnej oceniono stan fizyczny oraz funkcjonalny chorych. Im wyższy wynik w skali FACT-G, tym lepsza jakość życia oraz tym większa skuteczność leczenia.

⁴ Kwestionariusz EQ-5D-3L ocenia pięć podstawowych aspektów dotyczących zdrowia: zdolność do samodzielnego poruszania się, zdolność do samopielęgnacji, zdolność do zachowania codziennych aktywności, ból/dyskomfort oraz poziom rozdrażnienia/obniżenia nastroju. Im niższy wynik w kwestionariuszu EQ-5D-3L, tym większa skuteczność leczenia.

⁵ Kwestionariusz ItchyQoL służy do oceny jakości życia u chorych z przewlekłym świądem. Kwestionariusz ItchyQoL składa się z 22 pozycji, w każdej z pozycji można przyznać od 1 (nigdy) do 5 pkt (przez cały czas). Oceniane są objawy, funkcjonowanie i emocje. Im niższy wynik w kwestionariuszu Itchy-QoL, tym lepsza jakość życia oraz tym większa skuteczność leczenia.

Bezpieczeństwo

Badanie MAVORIC

W badaniu MAVORIC zgony związane ze zdarzeniami niepożądanymi wystąpiły łącznie u 12 (3%) z 372 chorych, w tym w grupie MOG u 1,6%, a w grupie WOR u 4,8%. Zgony związane z leczeniem wystąpiły u 1,1% chorych z grupy MOG oraz u 1,6% chorych z grupy WOR.

Wyniki badania wykazały, że w grupie MOG w porównaniu do grupy WOR:

- rzadziej występowały ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs):
 - ogółem - MOG: 37,5% vs WOR: 24,7%;
 - związane z leczeniem - MOG: 19,6% vs WOR: 23,1%;
 - prowadzące do przerwania leczenia - MOG: 19% vs WOR: 23,1%;
- częściej obserwowano:
 - reakcje związane z infuzją - MOG: 31,5% vs WOR: 0,5%;
 - wysypkę polekową - MOG: 19,6% vs WOR: 0,5%;
 - gorączkę - MOG: 16,3% vs WOR: 5,9%;
 - zakażenie górnych dróg oddechowych - MOG: 10,3% vs WOR: 3,8%;
 - zapalenie mieszków włosowych - MOG: 7,1% vs WOR: 1,6%;
 - wzrost masy ciała - MOG: 7,1% vs WOR: 1,1%.

Zdarzenia niepożądane (AEs) o nasileniu 3.-4. stopnia ogółem wystąpiły u podobnego odsetka chorych w obu grupach (ok. 41%).

Badanie OMEGA

W badaniu zareportowano 1 zgon. Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane raportowano u 56,5% chorych. SAEs zaobserwowano u 18,5% chorych, natomiast AEs prowadzące do wycofania się z badania raportowano u 12,1% chorych i występowało średnio 60 dni po przyjęciu pierwszej dawki MOG.

W badaniu OMEGA do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały:

ciężkie zdarzenia niepożądane, tj.:

- wysypka – 8,1%;
- trombocytopenia – 2,4%;
- reakcje związane z infuzją – 2,4%;
- bielactwo – 2,4%;

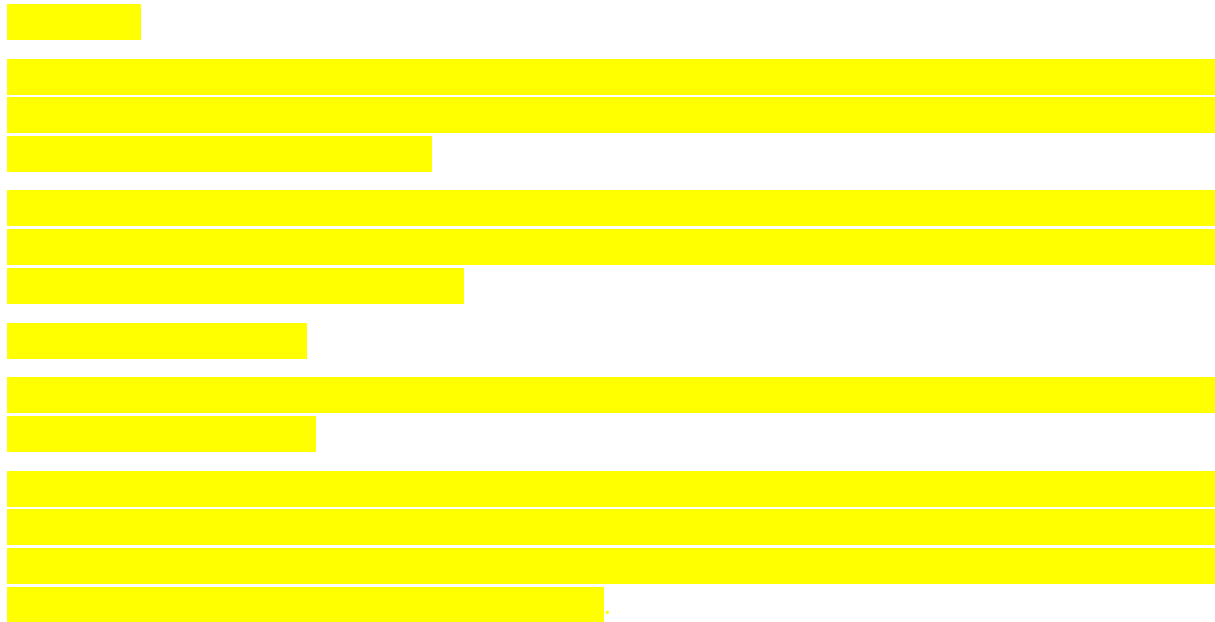
zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia:

- wysypka – 7,3%.

Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu OMEGA należały limfocytopenia (u 23,4% chorych), astenia (u 17,7% chorych), wysypka (u 14,5% chorych) i reakcja związana z infuzją (u 12,1% chorych).

Wyniki porównania pośredniego MAIC

W analizie MAIC uwzględniono wyniki dla populacji ITT i populacji chorych z ziarniniakiem grzybiastym (MF) z badań MAVORIC oraz ALCANZA.



Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL Poteligeo do najczęściej zgłaszanych ciężkich działań niepożądanych zalicza się: zapalenie płuc, gorączka, reakcja związana z infuzją i zapalenie tkanki łącznej. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożdanymi były reakcja związana z infuzją i wysypka (polekowe wykwity skórne); większość z nich to reakcje inne niż ciężkie stopnia 1 lub 2. Ciężkie działania niepożądane obejmowały niewydolność oddechową stopnia 4 (1,1%), a reakcjami stopnia 5 były zapalenie wielomięśniowe i posocznica (0,5% każda z nich).

Odnaleziono dokument FDA 2022, w którym zwrócono uwagę na zagrażające życiu oraz prowadzące do zgonu powikłania autoimmunologiczne.

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Poteligeo. Dotychczas zgłoszono 1 771 działań niepożądanych. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to wysypka (239), progresja choroby (110) oraz wysypka polekowa (93).

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak randomizowanych badań bezpośrednich, porównujących MOG z wybranymi komparatorami. W badaniu MAVORIC komparatorem jest worinostat, który nie jest zarejestrowany w Unii Europejskiej, a tym samym nie stanowi praktyki klinicznej w Polsce.

Ponadto dla porównania MOG vs BV analizę kliniczną oparto na wynikach porównania pośredniego, które cechują się metodologicznie niższą wiarygodnością niż porównania bezpośrednie. Badania uwzględnione w porównaniu pośrednim cechowała heterogeniczność w zakresie populacji. W badaniu MAVORIC populację stanowili chorzy z MF lub SS w stadiach IB – IVB, natomiast w badaniu ALCANZA chorzy z pcALCL z obecną ekspresją cząsteczki CD30, a wyniki przedstawiono również dla subpopulacji chorych z MF (w stadiach IA – IVB z obecną ekspresją cząsteczki CD30), którzy stanowili 73,5% populacji chorych w badaniu ALCANZA.

W badaniu MAVORIC porównywano ramię mogamulizumabu i worinostatu, z kolei w badaniu ALCANZA zestawiono ramię brentuksymabu wedotyny z ramieniem *physican's choice*. W związku z tym nie było możliwe wykonanie porównania pośredniego obejmującego mogamulizumab, beksaroten oraz brentuksymab wedotyny, z wykorzystaniem badania MAVORIC i węzła worinostatu.

Pozostałe ograniczenia przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej.

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 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.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (ang. *Cost-utility analysis*, CUA) w dożywotnym horyzoncie z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia). Porównano stosowanie mogamulizumabu (MOG) z:

- beksarotenem (BEX);
- brentuksymabem wedotyliny (BV) oraz
- tzw. aktualną praktyką kliniczną (ECM) obejmującą metotreksat (MTX), peginterferonum alfa-2a (INF), gemcytabinę, terapię skojarzoną CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), doksorubicynę liposomalną, etopozyd, TSEBT/TSI (ang. *Total Skin Electron Beam Therapy / Total Skin Irradiation*), terapię skojarzoną DA-EPOCH (etopozyd, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) oraz doksorubicynę.

W analizie uwzględniono koszty leków i ich podania, diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia w kolejnych liniach, koszty działań niepożądanych, przeszczepienia aSCT oraz opieki paliatywnej.

Oszacowany ICUR wyniósł dla porównania:

- MOG vs BV: [redacted]
- MOG vs BEX: [redacted]
- MOG vs ECM: [redacted]

Wartości ICUR dla wszystkich porównań znajdują się [redacted] progu opłacalności bez względu na wariant.

Przy oszacowanych wartościach ICUR wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu wynosi dla porównania:

- MOG vs BV: [redacted]

- MOG vs BEX: [REDACTED]
- MOG vs ECM: [REDACTED]

Wg deterministycznej analizy wrażliwości [REDACTED]

Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, że oszacowane prawdopodobieństwo [REDACTED]

Ograniczenia

Parametry uwzględnione w analizie ekonomicznej zostały oparte na wynikach przedstawionych w analizie klinicznej, zatem jej ograniczenia mają zastosowania również dla modelu zastosowanego w analizie użyteczności kosztów.

Ponadto dla porównania MOG vs BEX/ECM wnioskodawca wykorzystał dane jednostkowe (IPD) dla ramienia MOG z badania MAVORIC, a dla BEX/ECM dane jednostkowe dla ramienia worinostatu z badania MAVORIC (BEX i ECM różnią się jedynie kosztami w analizie wnioskodawcy). Modelowanie skuteczności na podstawie worinostatu z jednoczesnym przypisaniem kosztów BEX lub ECM obarczone jest znacznymi wątpliwościami.

Pozostałe ograniczenia przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej.

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 przedstawiono badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanego leku, w związku z powyższym zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami Agencji urzędowa cena zbytu leku Poteligeo wynikająca z art. 13 wynosi [REDACTED]

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.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2-letnim horyzoncie. Koszty przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [redacted] pacjentów w I. oraz [redacted] w II. roku analizy w scenariuszu nowym.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Poteligeo spowoduje z perspektywy NFZ wzrost kosztów o:

[redacted]

- o [redacted] w I roku refundacji;
- o [redacted] w II roku refundacji;

[redacted]

- o [redacted] w I roku refundacji;
- o [redacted] w II roku refundacji

Koszt produktu Poteligeo, [redacted] w II roku refundacji.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest [redacted] Liczba pacjentów wg danych NFZ sprawozdanych jako ICD-10 C84.0 ziarniniak grzybiasty (MF) oraz C84.1 choroba Sézary'ego jest znacznie [redacted] niż szacunki epidemiologiczne wnioskodawcy. Jednocześnie zwraca się uwagę na znaczną liczbę pacjentów sprawozdanych jako C84 obwodowy i skórny chłoniak z komórek T, bez uszczegółowienia.

W opinii Agencji z uwagi na brak raportowania w bazie SWIAD, w której linii leczenia oraz w jakiej dokładnie populacji chorych stosowana była dana interwencja nie jest możliwe precyzyjne określenie udziałów rynkowych technologii.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Obliczenia Agencji

W obliczeniach uwzględniono wszystkich pacjentów, u których sprawozdano kody C84, C84.0 i C84.1. Liczebność populacji docelowej oszacowano na 81 (min. 76, max. 97) pacjentów w I. oraz 118 (min. 109, max. 274) w II. roku analizy w scenariuszu nowym. Nie zmieniano pozostałych założeń wnioskodawcy.

Zgodnie z obliczeniami własnymi Agencji objęcie refundacją produktu leczniczego Poteligeo w ramach wnioskowanego wskazania w istniejącym programie lekowym B.66 spowoduje wzrost wydatków NFZ o [redacted] zł w drugim roku analizy z uwzględnieniem RSS. Wydatki na refundację leku Poteligeo wyniosą [redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

Uwagi do programu lekowego

Uwagi zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

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.

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 4 dokumenty odnoszące się do wnioskowanego wskazania (PTOK 2020, EORTC 2023, ESMO 2018, NCCN 2023).

Odnalezione wytyczne dotyczące postępowania w leczeniu MF i SS zalecają stosowanie terapii ukierunkowanych na skórę, w tym miejscowe retinoidy i fototerapię, a także interferonu alfa, metoreksatu lub chemioterapii. W kolejnym etapie leczenia wytyczne wymieniają schematy leczenia oparte o beksaroten, brentuksymab wedotyny, fotoferezę pozaustrojową (ECP, ang. *Extracorporeal Photopheresis*), mogamulizumab, alemtuzumab.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 3 pozytywne (HAS 2019, G-BA 2020, NICE 2021), 2 pozytywne warunkowe (SMC 2021, CADTH 2022) i jedną negatywną (NCPE 2022) rekomendację.

Większość odnalezionych pozytywnych / pozytywnych warunkowych rekomendacji zaleca stosowanie MOG w populacji dorosłych z MF/SS po co najmniej jednej terapii systemowej. Jedynie w wytycznych refundacyjnych NICE 2021 wskazuje się, że w populacji pacjentów z MF leczenie MOG powinno zostać wdrożone po dwóch wcześniejszych terapiach systemowych.

Dodatkowo w rekomendacjach pozytywnych warunkowo zwracano także uwagę na szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia MOG. SMC 2021 podkreśla, że leczenie MOG jest adekwatne dla pacjentów niekwalifikujących się lub opornych na terapię BV. Z kolei CADTH 2022 dodaje, że terapia MOG powinna być wdrażana u chorych w dobrej sprawności a nie powinno się jej stosować u osób z aktywnymi lub nieleczonymi przerzutami do OUN.

Pomimo negatywnej rekomendacji NCPE 2022 MOG został objęty refundacją po negocjacjach cenowych.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Poteligeo jest finansowany w krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

ZASTĘPCA PREZESA

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 7.11.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.1305.2023.17.PRU) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktu leczniczego: Poteligeo (mogamulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/ml, 1 fiol. 5 ml, GTIN 05038903004233, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki T-komórkowe (ICD-10 C84)”, 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 2023 r. poz. 826, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 6/2024 z dnia 22 stycznia 2024 roku w sprawie oceny leku Poteligeo (mogamulizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki T- komórkowe (ICD-10 C84)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 6/2024 z dnia 22 stycznia 2024 roku w sprawie oceny leku Poteligeo (mogamulizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki T- komórkowe (ICD-10 C84)”;
2. Analiza weryfikacyjna nr OT.423.1.42.2023. Poteligeo (mogamulizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na chłoniaki T-komórkowe (ICD-10 C84)”. Data ukończenia: 08.01.2024 r.