



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Zelboraf (wemurafenib)

we wskazaniu:

choroba Erdheima-Chesterera

(ICD-10: C96.1)

**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.40.2018

Data ukończenia: 2 października 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Polska Sp. z o.o. 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 2018, poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Polska Sp. z o.o.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BOR	Najlepszy wskaźnik odpowiedzi (ang. <i>best overall rate</i>)
CBR	Odpowiedź klinicznie istotna (ang. <i>clinical benefit rate</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CML	Przewlekła białaczka szpikowa (ang. <i>chronic myeloid leukemia</i>)
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i>)
ECD	Choroba Erdheima-Chesterera (ang. <i>Erdheim-Chester disease</i>)
ECOG	Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i>
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i>
GIST	Nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (ang. <i>gastrointestinal stromal tumors</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IFN-alpha	Interferon alfa
IL	Interleukina
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211 z późn. zm.)
LCH	Histiocytoza komórek langerhansa (ang. <i>langerhans cell histiocytosis</i>);
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NE	Nie do oszacowania (ang. <i>not estimable</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Obwieszczenie	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
MZ	
ORR	Obiektywny odsetek odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PFS	Czas przeżycia bez progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PO	Podanie doustnie
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i>)
SC	Podanie podskórne
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Podsumowanie	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	8
4. Problem decyzyjny	9
4.1. Problem zdrowotny.....	9
4.2. Technologia wnioskowana	10
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	10
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją	11
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna	12
6.1. Opis metodyki.....	12
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu	12
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	12
6.2.2. Ograniczenia	12
6.3. Analiza skuteczności klinicznej i praktycznej	13
7. Bezpieczeństwo stosowania	14
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	15
9. Konkurencyjność cenowa	16
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	17
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	18
12. Piśmiennictwo	21
13. Załączniki.....	22
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	22
13.2. Diagramy selekcji badań	24
13.3. Badania wykluczone z analizy na podstawie pełnego tekstu.....	26

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

11.09.2018 r., PLD.46434.3545.2018.1.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Zelboraf (wemurafenib), tabletki powlekane á 240 mg
 - Wnioskowane wskazanie:
choroba Erdheima-Chesterera (ICD10: C96.1)
-

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
 - art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu
-

Wartość netto wnioskowanej terapii:

- koszt jednej fiołki: ████████ netto
 - koszt wnioskowanej terapii: ████████ netto
-

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Zelboraf (wemurafenib), tabletki powlekane á 240 mg

we wskazaniu: choroba Erdheima-Chester (ICD-10: C96.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Podstawę podjęcia prac stanowi: zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2018 r., znak PLD.46434.3545.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT 11.09.2018 r.), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Zelboraf (wemurafenib), tabletki powlekane á 240 mg we wskazaniu choroba Erdheima-Chester, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Problem zdrowotny

Choroba Erdheima-Chester (ECD) to postać histiocytozy nie wywodzącej się z komórek Langerhansa, jest chorobą wieloukładową, objawiającą się zajęciem układu kostnego z bólami kostnymi, a także wytrzeszczem, moczówką prostą, uszkodzeniem nerek i ośrodkowego układu nerwowego i/lub zajęciem układu sercowo-naczyniowego.

Częstość występowania ECD jest nieznana. Jest ona chorobą rzadką, w literaturze opisano 500 przypadków (dane dla populacji całego świata). ECD zwykle dotyczy dorosłych między 5 i 7 dekadą życia, jednakże opisano również przypadki zdiagnozowania choroby u dzieci i osób starszych, częściej choroba jest diagnozowana u mężczyzn.

W opinii eksperta dr. n. med. Magdaleny Strach przewidywana liczebność populacji docelowej w Polsce może wynosić od 2 do 8 osób.

Rokowanie w ECD jest zróżnicowane, ale ogólnie jest gorsze u pacjentów z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego. Przed erą IFN-alfa, średnia długość przeżycia po rozpoznaniu wynosiła 19,2 miesiące. Obecnie, stosując IFN-alfa, odsetek śmiertelności wynosi tylko 26%, a 5-letni okres przeżycia wynosi 68%.

Zgodnie z opinią dr n. med. Magdaleną Strach „rokowanie zależy od aktywności choroby – część pacjentów może nie prezentować objawów klinicznych, u części pacjentów przebieg choroby jest dramatyczny, powodujący uszkodzenie narządowe – u tych osób rokowanie jest zdecydowanie niepomyślne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Do analizy włączono 1 badanie (*Diamond 2017* - wieloośrodkowe, otwarte, nierandomizowane, jednoramienne) opisujące skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo. Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną wemurafenibu.

W badaniu *Diamond 2017* żaden pacjent nie miał progresji choroby podczas okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji 28,8 m-cy). Potwierdzony obiektywny odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) wyniósł 54,5%. Odsetek przeżycia bez progresji choroby (PFS) zarówno po roku jak i po 2 latach wyniósł 83% (95%CI, 66-100). Odsetek przeżycia całkowitego (OS) po roku i po 2 latach wyniósł 95% (95%CI, 85-100).

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego leku na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Zelboraf.

Do najczęstszych (>30%) działań niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia, związanych ze stosowaniem wemurafenibu należą: bóle stawów, zmęczenie, wysypka, nadwrażliwość na światło, łysienie, nudności, biegunka, ból głowy, świąd, wymioty, brodawczak skóry i hiperkeratoza. Najczęstszymi (≥5%) działaniami niepożadanymi o 3 stopniu nasilenia były: rak kolczystokomórkowy skóry, rogowiak kolczystokomórkowy, wysypka, ból stawów i zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy. Najczęściej stosowanym leczeniem raka kolczystokomórkowego skóry było miejscowe wycięcie zmiany.

Konkurencyjność cenowa i wpływ na wydatki NFZ

Koszt brutto (po doliczeniu 8% podatku VAT) wnioskowanej terapii (3 miesiące – 7 opakowań á 56 tabletek) wynosi ██████████

Przy założeniu zakresu liczebności populacji docelowej od 1 do 8 osób oraz danych kosztowych i czasu trwania terapii zgodnej z wnioskiem, wydatki płatnika publicznego na refundację wemurafenibu będą wynosić od [REDAKTOWANE] brutto do [REDAKTOWANE] brutto.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.67) produkt leczniczy Zelboraf (wemurafenib) o mocy 240 mg (tożsamej z wnioskowaną) jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego: „Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C.43). Podana w Obwieszczeniu MZ urzędowa cena zbytu dla wemurafenibu wynosi 6 761,88 zł, a cena hurtowa brutto wynosi 7 099,97 zł.

Nie zidentyfikowano leków generycznych.

Z analizy wytycznych klinicznych wynika, że ewentualnym komparatorem dla wemurafenibu byłoby zastosowanie imatynibu. Terapia imatynibem nie jest refundowana ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu.

Przy założeniu, że:

- cena hurtowa brutto produktu leczniczego Imatinib Accord (imatinibum), tabletki powlekane, 400 mg, 30 szt.: 453,60 zł (wg Obwieszczenia MZ). Do kalkulacji przyjęto cenę najtańszego produktu leczniczego zawierającego substancję czynną imatynib w postaci tabletek powlekanych;
- średnia dawka imatynibu: 400 mg 2x dziennie (średnia dawka z wytycznych klinicznych patrz rozdział 11.),

to koszt 3-miesięcznej terapii imatynibem wyniósłby ok. 2 721,60 zł.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Odnaleziono 2 rekomendacje (międzynarodowy Konsensus Ekspertów 2014 oraz PTOK 2013) dotyczące leczenia w ocenianym wskazaniu. Obie odnalezione wytyczne wymieniają wemurafenib w leczeniu choroby Erdheima-Chesterera.

Ponadto, z międzynarodowego Konsensusu Ekspertów 2014 wynika, że imatynib ma podobny mechanizm działania do wemurafenibu (obie substancje należą do grupy inhibitorów kinazy białkowej) i był używany z sukcesem w leczeniu przypadków innych chorób histiocytowych. Konsensus ten wskazuje imatynib jako jedną z opcji leczenia choroby Erdheima-Chesterera w II linii leczenia.

Wobec powyższego imatynib mógłby być prawdopodobnym komparatorem dla ocenianej interwencji.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 30 sierpnia 2018 r., znak PLD.46434.3545.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT 11.09.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Zelboraf (wemurafenib), tabletki powlekane á 240 mg

we wskazaniu: choroba Erdheima-Chester (ICD-10: C96.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definiowanie problemu zdrowotnego

Identyfikacja poprzez kody ICD-10:

C96 Inny i nieokreślony nowotwór złośliwy tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych:

- C96.0 Choroba Letterera-Siwego
- C96.1 Histiocytoza złośliwa (Choroba Erdheima-Chester)
- C96.2 Guz złośliwy z komórek tłuszczowych
- C96.3 Prawdziwy chłoniak histiocytarny
- C96.7 Inne określone nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych
- C96.9 Nowotwór złośliwy tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych, nieokreślony.

Choroba Erdheima-Chester (ECD), to postać histiocytozy niewywodzącej się z komórek Langerhansa, jest chorobą wieloukładową, objawiającą się zajęciem układu kostnego z bólami kostnymi, a także wytrzeszczem, moczówką prostą, uszkodzeniem nerek i ośrodkowego układu nerwowego i/lub zajęciem układu sercowo-naczyniowego.

[Źródło: Orphanet 2013]

Etiologia, patogeneza i obraz choroby

Etiologia jest nieznaną, ale uważa się, że może być to albo zaburzenie reaktywne, albo neoplastyczne. U pacjentów z ECD stwierdza się podwyższone poziomy interferonu alfa (IFN-alfa), interleukiny (IL)-7, IL-12, białka chemotaktyczne dla monocytów-1 i obniżone poziomy IL-4, co wskazuje na związek z układowym zaburzeniem immunologicznym dotyczącym komórek Th1. Ostatnio, w 50% przypadków ECD wykryto mutacje w protoonkogenie BRAF, co potwierdza złożoność patofizjologii ECD.

Cechą patognomiczną ECD jest stwardnienie kości długich, manifestujące się bólem kości, dotyczące głównie kończyn dolnych (50% przypadków). Nacieki w przysadce prowadzą do wystąpienia moczówki prostej, rzadziej do hiperprolaktynemii i niedoboru gonadotropin. Do objawów ogólnych należy gorączka, osłabienie, spadek masy ciała. Nacieki w innych narządach mogą być przyczyną nadciśnienia śródczaszkowego, wytrzeszczu, obrzęku tarczy nerwu wzrokowego, niedoczynności nadnerczy, tworzenia się kępek żółtych i grudkowo-guzkowych wykwitów skórnych. Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego może prowadzić do wystąpienia zespołów mózdkowych i piramidowych, bólów głowy, drgawek i upośledzenia funkcji poznawczych, porażenia nerwów wzrokowych i zaburzeń czucia. Częstym objawem zajęcia układu sercowo-naczyniowego jest „aorta powlekana” (ang. *coated aorta*). Może dojść również do zajęcia tętnic nerkowych, a w konsekwencji do nadciśnienia nerkowo-naczyniowego. Powikłaniem zmian w osierdziu może być tamponada. Zaobserwować można także nacieki rzekome-guzowe w prawym przedsińku. Opisywano przypadki z dusznością, spowodowaną naciekami w płucach. Rzekome włóknienie zaotrzewnowe powikłane jest czasem obustronnym wodonerczem.

[Źródło: Orphanet 2013]

Według opinii eksperta, dr n. med. Magdaleny Strach do objawów najczęściej występujących, które są najbardziej dotkliwe dla pacjentów w ocenianym wskazaniu należą: „objawy neurologiczne, bóle mięśni i kości, gorączka, utrata masy ciała, złamania patologiczne, uszkodzenia narządowe.”

Epidemiologia

Częstość występowania ECD jest nieznaną. Jest ona chorobą rzadką, w literaturze opisano 500 przypadków (dane dla populacji całego świata). ECD zwykle dotyczy dorosłych między 5 i 7 dekadą życia, jednakże opisano również przypadki zdiagnozowania choroby u dzieci i osób starszych, częściej choroba jest diagnozowana u mężczyzn.

[Źródło: Orphanet 2018, Mazor 2013]

Jednocześnie z pisma zlecającego MZ wynika, że w Polsce jest 1 pacjent z chorobą Erdheima-Chester.

W opinii eksperta dr. n. med. Magdaleny Strach przewidywana liczebność populacji docelowej w Polsce może wynosić od 2 do 8 osób.

Rokowanie

Rokowanie w ECD jest zróżnicowane, ale ogólnie jest gorsze u pacjentów z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego. Przed erą IFN-alfa, średnia długość przeżycia po rozpoznaniu wynosiła 19,2 miesiący. Obecnie, stosując IFN-alfa, odsetek śmiertelności wynosi tylko 26%, a 5-letni okres przeżycia wynosi 68%.

[Źródło: Orphanet 2013]

Zgodnie z opinią dr n. med. Magdaleną Strach „rokowanie zależy od aktywności choroby – część pacjentów może nie prezentować objawów klinicznych, u części pacjentów przebieg choroby jest dramatyczny, powodujący uszkodzenie narządowe – u tych osób rokowanie jest zdecydowanie niepomyślne.

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Zelboraf, tabletki powlekane á 240 mg – 56 tabletek powlekanych – EAN 5909990935581
Kod ATC	L01XE15
Substancja czynna	Wemurafenib
Wnioskowane wskazanie	Choroba Erdheima-Chestera (ICD10: C96.1)
Dawkowanie	480 mg, 2 x dziennie
Droga podania	doustnie
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Wemurafenib jest inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej BRAF. Mutacje genu BRAF powodują konstytutywną aktywację białek BRAF, co może prowadzić do proliferacji komórki, przy nieobecności czynników wzrostu. Dane przedkliniczne uzyskane na drodze analizy biochemicznej wykazały, że wemurafenib może silnie hamować kinazy BRAF z aktywującymi mutacjami w kodonie 600.

[Źródło: ChPL Zelboraf, zlecenie MZ]

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA, data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lutego 2012 r., (data ostatniego przedłużenia: 22 września 2016) Numer pozwolenia dopuszczenia do obrotu: EU/1/12/751/001
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Monoterapia dorosłych chorych na czerniaka nieresekcyjnego lub z przerzutami, wykazującego mutację BRAF V600.
Status leku sierocego	TAK: <ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu choroby Erdheima-Chestera (nr decyzji EU/3/17/1846, data: 27.02.2017), • w leczeniu histiocytozy z komórek Langerhansa (nr decyzji: EU/3/16/1669, data: 30.05.2018)
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Wymagane przedłożenie okresowego raportu o bezpieczeństwie stosowania. Wymagane działanie z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii zgodnie z Planem Zarządzania Ryzykiem.

[Źródło: ChPL Zelboraf, EMA 2017]

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją

Przedstawiona w niniejszym rozdziale opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 3. Opinie ekspertów – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia

Ekspert/uzyskany stan		Dr n. med. Magdalena Strach Konsultant wojewódzki w dz. immunologii klinicznej	
		Stan przed leczeniem	Stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem		
	Jakieś problemy z chodzeniem	x	x
	Brak możliwości chodzenia	x	
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką		
	Jakieś problemy z samoopieką	x	x
	Brak możliwości mycia lub ubierania się	x	
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności		
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności życiowych	x	x
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności życiowych	x	
Ból/dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu		
	Umiarkowany ból lub dyskomfort		x
	Krańcowy ból lub dyskomfort	x	
Niepokój/ przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia		
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie		x
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie	x	
Użyteczność stanu* (zgodnie z formularzem EQ5D)		0,103; -0,523	0,716

* Użyteczność podano na podstawie publikacji *Golicki 2010* w oparciu o odpowiedzi eksperta.

W związku z faktem, że niemożliwe jest przeprowadzenie ankiety za pomocą kwestionariusza EQ-5D wśród pacjentów, odpowiedzi udzielali ankietowani lekarze. Odpowiedzi udzielone przez lekarza mogą odbiegać od tych udzielanych przez pacjenta lub inną osobę (w badaniu *Golicki 2010* respondentami były osoby odwiedzające pacjentów w szpitalu), a co za tym idzie oszacowana w ten sposób użyteczność może odbiegać od tej szacowanej na podstawie odpowiedzi innych osób.

Tabela 4. Opinie ekspertów – Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia¹

Ekspert/Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Dr n. med. Magdalena Strach Konsultant wojewódzki w dz. immunologii klinicznej
Przedwczesny zgon	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	x
Niezdolność do pracy	x
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x
Obniżenie jakości życia	x
Uzasadnienie	-

Tabela 5. Opinie ekspertów – Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Ekspert/Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Dr n. med. Magdalena Strach Konsultant wojewódzki w dz. immunologii klinicznej
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	x
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	
Uzasadnienie	-

¹Wg Ustawy o świadczeniach

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych dotyczących stosowania wemurafenibu u pacjentów z chorobą Erdheima-Chester (ICD-10: C96.1), dokonano przeszukiwania w bazach medycznych: Medline via PubMed, Embase via Ovid oraz The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 14.09.2018 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13. *Załączniki*.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

Populacja: pacjenci z chorobą Erdheima-Chester (ICD10: C96.1)

Interwencja: wemurafenib

Komparator: imatynib, brak komparatora

Punkty końcowe: dowolne klinicznie istotne

Typ badań: przeglądy systematyczne z metaanalizą, badania kliniczne, badania obserwacyjne (wyłączając studia i serie przypadków)

Inne: badania opublikowane w języku angielskim, pełnotekstowe publikacje

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Do analizy włączono 1 badanie (*Diamond 2017* - wieloośrodkowe, otwarte, nierandomizowane, jednoramienne) opisujące skuteczność kliniczną. Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną wemurafenibu.

Tabela 6. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Skuteczność kliniczna			
<p><i>Diamond 2017</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>F. Hoffmann-La Roche; granty National Institutes of Health (P30CA008748 and 1 R01 CA201247-01A1); granty Erdheim-Chester Disease Global Alliance and Histiocytosis Association</p>	<ul style="list-style-type: none"> - wieloośrodkowe, - otwarte badanie II fazy, - nierandomizowane, - jednoramienne, - hipoteza: brak informacji; - okres obserwacji: mediana czasu obserwacji dla wszystkich pacjentów: 28,8 m-cy (zakres 3,0 m-ce; 44,3 m-cy), mediana czasu obserwacji dla chorych na ECD: 26,6 m-cy (zakres 3,0 m-ce; 44,3 m-cy) - interwencje: Grupa badana: wemurafenib 960 mg 2 razy dziennie 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci \geq 16 r. ż. z nowotworem wykazującym mutację BRAF V600, którzy uzyskali w skali sprawności wg ECOG wynik 0-2, - nieleczeni pacjenci z ECD lub LCH <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci poddani wcześniej leczeniu inhibitorem BRAF lub MEK <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>26 pacjentów (w tym 22 z ECD)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - obiektywny odsetek odpowiedzi (ORR, ang. objective response rate) <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź klinicznie istotna CBR (CR - całkowita odpowiedź na leczenie, PR - częściowa odpowiedź na leczenie, stabilizacja choroby \geq 6 m-cy), - czas przeżycia bez progresji choroby (PFS, ang. progression-free survival), - przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival), - odpowiedź metaboliczna wg zmodyfikowanych kryteriów PERCIST (ang. Metabolic response), - bezpieczeństwo
<p><u>Skróty:</u></p> <p>CBR – odpowiedź klinicznie istotna (ang. <i>clinical benefit rate</i>); CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i>); ECD – choroba Erdheima-Chester; ECOG - Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (od 0 do 5, gdzie 0 - prawidłowa sprawność, zdolność wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń, a 5 - zgon); LCH – histiocytoza komórek langerhansa (ang. <i>langerhans cell histiocytosis</i>); ORR – obiektywny odsetek odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>); OS – przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>) PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i>)</p>			

6.2.2. Ograniczenia

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną wemurafenibu. Włączone do przeglądu badanie *Diamond 2017* jest badaniem nierandomizowanym, jednoramiennym, bez zaślepienia. Pozostałe ograniczenia badania *Diamond 2017*:

- dawkowanie wemurafenibu odmienne od przyjętego w Charakterystyce Produktu Leczniczego Zelboraf;
- pacjenci z chorobą Erdheima-Chestera wykazujący mutację BRAF V600 (nie wszyscy pacjenci są nosicielami tej mutacji);
- brak wyszczególnionych wyników w analizie bezpieczeństwa dla populacji pacjentów z chorobą Erdheima-Chestera.

6.3. Analiza skuteczności klinicznej i praktycznej

Skuteczność kliniczna

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej, które zostały ocenione we włączonym badaniu *Diamond 2017*.

Tabela 7. Wyniki analizy skuteczności w ocenianym wskazaniu – badanie *Diamond 2017*

Punkt końcowy		Pacjenci z ECD (n=22)
ORR (95%CI), %		54,5 (32,2; 75,6)
BOR, n (%)	CR	1 (5)
	PR	11 (50)
Stabilizacja choroby, n (%)		9 (41)
Progresja choroby, n (%)		0
CBR, n (%) (95%CI)*		16 (73) (49,8; 89,3)
Mediana PFS, % (95%CI)		NE
PFS, % (95%CI)	Po 1 roku	83 (66-100)
	Po 2 latach	83 (66-100)
Mediana OS, % (95%CI)		NE
OS, % (95%CI)	Po 1 roku	95 (85-100)
	Po 2 latach	95 (85-100)

Skróty:
BOR – najlepszy wskaźnik odpowiedzi (ang. *best overall rate*); CBR – odpowiedź klinicznie istotna (ang. *clinical benefit rate*); CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*); ECD – choroba Erdheima-Chester; NE – nie do oszacowania (ang. *not estimable*); ORR – obiektywny odsetek odpowiedzi (ang. *objective response rate*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – czas przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*); PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*)

Żaden pacjent nie miał progresji choroby podczas okresu obserwacji (mediana okresu obserwacji 28,8 m-cy). Potwierdzony obiektywny odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) wyniósł 54,5%. Odsetek przeżycia bez progresji choroby (PFS) zarówno po roku jak i po 2 latach wyniósł 83% (95%CI: 66-100). Odsetek przeżycia całkowitego (OS) po roku i po 2 latach wynosił 95% (95%CI: 85-100).

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną wemurafenibu w ocenianym wskazaniu.

W poniższej tabeli zaprezentowano skuteczność praktyczną opisaną przez eksperta klinicznego.

Tabela 8. Skuteczność praktyczna wg eksperta klinicznego

Ekspert	Opinia
Dr n. med. Magdalena Strach Konsultant wojewódzki w dz. immunologii klinicznej	„Ze względu na niewielką grupę pacjentów z rozpoznaniem choroby Erdheima-Chester (ECD) dysponujemy pojedynczymi badaniami klinicznymi opisującymi skuteczność przedmiotowej technologii – w grupie 18 pacjentów z rozpoznaniem ECD. U pacjentów, u których stwierdzono mutację BRAF-V600E po zastosowaniu inhibitora kinaz-wemurafenibu potwierdzono poprawę średnio u 54,5% pacjentów (częściowa odpowiedź u 50% pacjentów, całkowita remisja u 4,5% pacjentów), poza tym u 40% pacjentów uzyskano stabilizację choroby.”

7. Bezpieczeństwo stosowania

Z treści publikacji *Diamond 2017* wynika, że do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: bóle stawów, wysypka grudkowo-plamkowa, zmęczenie, łysienie, wydłużenie odstępu QT, brodawczak skóry i nadmierne rogowacenie. Nadciśnienie tętnicze i epizody dermatologiczne występowały częściej w badanej populacji niż u pacjentów z czerniakiem z przerzutami.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego leku na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Zelboraf.

Do najczęstszych (>30%) działań niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia, związanych ze stosowaniem wemurafenibu należą: bóle stawów, zmęczenie, wysypka, nadwrażliwość na światło, łysienie, nudności, biegunka, ból głowy, świąd, wymioty, brodawczak skóry i hiperkeratoza. Najczęstszymi (≥5%) działaniami niepożdanymi o 3 stopniu nasilenia były: rak kolczystokomórkowy skóry, rogowiak kolczystokomórkowy, wysypka, ból stawów i zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy. Najczęściej stosowanym leczeniem raka kolczystokomórkowego skóry było miejscowe wycięcie zmiany.

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane odnotowane u pacjentów leczonych wemurafenibem (n=468) w badaniu klinicznym III fazy przeprowadzonym w grupie dorosłych chorych na czerniaka nieresekcyjnego lub w IV stopniu zaawansowania z mutacją BRAF V600, oraz w badaniu II fazy z jednym ramieniem z udziałem chorych na czerniaka w IV stopniu zaawansowania z mutacją BRAF V600, u których doszło do niepowodzenia przynajmniej jednego leczenia systemowego. Działania te przedstawiono według układów narządów i według częstości. Częstości zdefiniowano, jako: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/100); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000). W obrębie każdej grupy działania niepożądane uszeregowano w kolejności zmniejszającego się nasilenia.

Tabela 9. Działania niepożądane u pacjentów leczonych wemurafenibem w badaniu II lub III fazy i zdarzenia pochodzące z raportów o bezpieczeństwie stosowania ze wszystkich badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu

Typ działań niepożądanych	Częstość występowania działań	Występujące działania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zapalenie mieszków włosowych
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Bardzo często	SCC skóry, rogowiak kolczystokomórkowy, brodawka łojotokowa, brodawka skórna
	Często	Rak podstawnomórkowy, nowe pierwotne ognisko czerniaka ⁽³⁾
	Niezbyt często	non-cuSCC ⁽¹⁾⁽³⁾
	Rzadko	Przewlekła białaczka mielomonocytoza ⁽²⁾⁽⁴⁾ , gruczolakorak trzustki ⁽⁵⁾
Zaburzenia krwi i ukł. chłonnego	Często	Neutropenia
Zaburzenia ukł. immunologicznego	Rzadko	Sarkoidoza ⁽¹⁾⁽²⁾
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie apetytu
Zaburzenia ukł. nerwowego	Bardzo często	Ból głowy, zaburzenia smaku, zawroty głowy
	Często	Porażenie VII nerwu czaszkowego, neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka	Często	Zapalenie naczyńki oka
	Niezbyt często	Niedrożność żyły siatkówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Zapalenie naczyń
Zaburzenia ukł. oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, wymioty, nudności, zaparcia
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki ⁽²⁾
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Uszkodzenie wątroby ⁽¹⁾⁽²⁾
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Reakcje nadwrażliwości, rogowacenie słoneczne, wysypka, wysypka plamkowo-grudkowa, świąd, hiperkeratoza, rumień, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, łysienie, sucha skóra, oparzenie słoneczne
	Często	Wysypka grudkowa, zapalenie tkanki podskórnej (w tym rumień guzowaty)
	Niezbyt często	Toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona
	Rzadko	Reakcja polekowa z eozynofilią oraz objawami ogólnoustrojowymi ⁽¹⁾⁽²⁾
	Bardzo często	Ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból mięśniowo-kostny, ból pleców

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Zapalenie stawów
	Niezbyt często	Włóknikowatość rozciągną podeszwowego ⁽¹⁾⁽²⁾ , przykurcz Dupuytrena ⁽¹⁾⁽²⁾
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko	Ostre śródmiąższowe zapalenie nerek ⁽¹⁾⁽²⁾ , ostra martwica cewek nerkowych ⁽¹⁾⁽²⁾
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie, gorączka, obrzęki obwodowe, zmęczenie
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zmniejszenie masy ciała, wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ⁽¹⁾⁽²⁾
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Nasilenie toksyczności radioterapii ^{(1) (2)}

(1) Zdarzenie pochodzące z raportów o bezpieczeństwie stosowania ze wszystkich badań klinicznych.
(2) Zdarzenia zgłaszane po dopuszczeniu produktu do obrotu.
(3) Istnieje przynajmniej uzasadniona możliwość związku przyczynowego pomiędzy produktem leczniczym a zdarzeniem niepożądanym.
(4) Progresa wcześniej stwierdzonej przewlekłej białaczki mielomonocytovej z mutacją NRAS.
(5) Progresa wcześniej stwierdzonego gruczolaka trzustki z mutacją KRAS

1. Zelboraf nie podlega dodatkowemu monitorowaniu.
2. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 luty 2012 r.
3. Populacja ogółem ze wszystkich badań włączonych do przeglądu: 22 pacjentów.
4. Zgony raportowane w badaniach włączonych do przeglądu: brak informacji.

8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Zelboraf (wemurafenib) jest zarejestrowany w:

- monoterapii dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub z przerzutami czerniaka, wykazującego mutację BRAF V600.

Jednocześnie zdaniem dr n. med. Magdaleny Strach „na podstawie prób klinicznych stwierdzono odpowiedź na leczenie u 54% pacjentów, byli to pacjenci, u których w wyniku stosowania innych technologii nie uzyskano poprawy. Ze względu na objawy uboczne istniała konieczność redukcji dawki lub/i odstawienia leku u 58% pacjentów. Objawy uboczne nie były poważne, najczęściej bóle stawów, zmiany skórne.”

Z uwagi na fakt, że produkt leczniczy Zelboraf nie posiada rejestracji we wnioskowanym wskazaniu relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie jest możliwa do oceny.

9. Konkurencyjność cenowa

Poniżej zamieszczono dane o kosztach wnioskowanej technologii (zgodnie z art. 47 e ust. 1 pkt 12 ustawy o świadczeniach), tj. wartość netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia wskazane we wniosku świadczeniodawcy.

Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	Koszt netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia	Koszt brutto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia
3 miesiące (480 mg 2 x dziennie)	██████████	██████████

Koszt brutto (po doliczeniu 8% podatku VAT) wnioskowanej terapii (3 miesiące – 7 opakowań á 56 tabletek) wynosi ██████████

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.67) produkt leczniczy Zelboraf (wemurafenib) o mocy 240 mg (tożsamej z wnioskowaną) jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego: „Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C.43)”. Podana w Obwieszczeniu MZ urzędowa cena zbytu dla wemurafenibu wynosi 6 761,88 zł, a cena hurtowa brutto wynosi 7 099,97 zł.

Nie zidentyfikowano leków generycznych.

Zgodnie z rozdziałem 11. *Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*, imatynib ma podobny mechanizm działania do wemurafenibu (obie substancje należą do wspólnej grupy inhibitorów kinazy białkowej) i był stosowany z sukcesem w leczeniu przypadków innych chorób histiocytowych. Konsensus ten wskazuje imatynib jako jedną z opcji leczenia choroby Erdheima-Chestera w II linii leczenia.

Z analizy wytycznych klinicznych wynika, że ewentualnym komparatorem dla wemurafenibu byłoby zastosowanie imatynibu. Terapia imatynibem nie jest refundowana ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane dotyczące refundacji produktów leczniczych zawierających imatynib w Polsce we wskazaniach rejestracyjnych imatynibu.

Tabela 10. Wykaz produktów leczniczych zawierających imatynib refundowanych w Polsce

Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Katalog B. Leki dostępne w ramach programów lekowych					
Poziom odpłatności: bezpłatne dla pacjenta					
Imatinibum 1064.0, Imatynib					
Glivec, tabl. powl., 100 mg	120 tabl.	5909990010356	8976,00	9424,80	9424,80
Glivec, tabl. powl., 400 mg	90 szt.	5909990010349	26928,00	28274,40	28274,40
C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym					
Poziom odpłatności: bezpłatne dla pacjenta					
Imatinibum 1064.1, Imatynib -2					
Imatin b Accord, tabletki powlekane, 100 mg	60 szt.	5055565726983	216,00	226,80	226,80
Imatinib Accord, tabl. powl., 100 mg	60 tabl.	5055565713624	270,00	283,50	283,50
Imatin b Accord, tabletki powlekane, 400 mg	30 szt.	5055565726990	432,00	453,60	453,60
Imatinib Accord, tabl. powl., 400 mg	30 tabl.	5055565713631	540,00	567,00	567,00
Imatinib Teva, tabl. powl., 100 mg	60 szt.	5909991025793	324,00	340,20	283,50
Imatinib Teva, tabl. powl., 400 mg	30 szt.	5909991025946	648,00	680,40	567,00
Meaxin, tabl. powl., 100 mg	60 szt.	5909991053895	529,20	555,66	283,50

Meaxin, tabl. powł., 400 mg	30 szt.	5909991053963	1058,40	1111,32	567,00
N bix, kaps. twarde, 100 mg	60 szt.	5909991051181	302,40	317,52	283,50
N bix, kaps. twarde, 400 mg	30 szt.	5909991051259	604,80	635,04	567,00
Telux, kaps. twarde, 100 mg	60 szt.	5909991061098	213,84	224,53	224,53
Telux, kaps. twarde, 400 mg	30 szt.	5909991061128	427,68	449,06	449,06

Przy założeniu, że:

- cena hurtowa brutto produktu leczniczego **Imatinib Accord** (imatinibum), tabletki powlekane, 400 mg, 30 szt.: **453,60 zł** (wg Obwieszczenia MZ). Do kalkulacji przyjęto cenę dla najtańszego produktu leczniczego zawierającego substancję czynną imatynib w postaci tabletek powlekanych,
 - średnia dawka imatynibu: 400 mg 2x dziennie (średnia dawka z wytycznych klinicznych patrz rozdział 11.),
- to koszt 3-miesięcznej terapii imatynibem wyniósłby ok. **2 721,60 zł**.

10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Z załącznika do pisma zlecającego MZ wynika, że w Polsce jest 1 pacjent z chorobą Erdheima-Chestera.

Wg opinii eksperta – Pani dr n. med. Magdaleny Strach (konsultantki wojewódzkiej w dz. immunologii klinicznej) – przewidywana liczebność populacji docelowej w Polsce w ocenianym wskazaniu wynosi od 2 do 8 pacjentów.

Na podstawie powyższego przyjęto, że rocznie populacja chorych ze wskazaniem choroba Erdheima-Chestera mogłaby wynieść 1-8 osób.

Koszt jednego opakowania leku Zelboraf (wemurafenib) wynosi [redacted] netto. Wydatki płatnika publicznego związane z refundacją trzymiesięcznego leczenia produktem Zelboraf (wemurafenib) w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na [redacted] netto (dane kosztowe i czas trwania terapii wg wniosku, tj. 7 opakowań 56 tabletek á 240 mg).

Przy założeniu zakresu liczebności populacji docelowej od 1 do 8 osób oraz danych kosztowych i czasu trwania terapii zgodnej z wnioskiem, wydatki płatnika publicznego będą wynosić od [redacted] brutto do [redacted] brutto.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Wpływ na wydatki NFZ

	Min	Max	Źródło
Liczba pacjentów z wnioskowanym wskazaniem, które mogłyby stosować wnioskowaną technologię	1	8	Informacja z załącznika do pisma zlecającego MZ
Koszt netto za opakowanie 56 tabletek á 240 mg	[redacted]	[redacted]	Zgodnie z wnioskiem
Koszt brutto za opakowanie 56 tabletek á 240 mg	[redacted]	[redacted]	Obliczenia własne (+ 8% VAT)
Koszt brutto za 3 miesiące leczenia 7 opakowań 56 tabletek á 240 mg	[redacted]	[redacted]	
Cena hurtowa brutto za opakowanie 56 tabletek á 240 mg, zgodna z Obwieszczeniem MZ	7 099,97 zł		Obwieszczenie MZ
Wydatki NFZ na trzy miesiące (brutto)	[redacted]	[redacted]	Obliczenia własne

11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej, przeszukano następujące źródła:

- National Comprehensive Cancer Network <https://www.nccn.org/>
- European Society for Medical Oncology <https://www.esmo.org/>
- National Institute for Health and Care Excellence <https://www.nice.org.uk/>
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network <http://www.sign.ac.uk/>
- Polska Unia Onkologii <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej <http://www.ptok.pl>
- Trip DataBase www.tripdatabase.com
- GIN <http://www.g-i-n.net/>
- The portal for rare diseases and orphan drugs <https://www.orpha.net/>
- Baza PubMed i EMBASE.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21.09.2018 r. z zastosowaniem słów kluczowych: „Erdheim-Chester”, „Erdheim”, „histiocytosis”. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące leczenia choroby Erdheima-Chester. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych rekomendacjach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje				
Konsensus Ekspertów 2014 (Międzynarodowe)	Wytyczne w leczeniu ECD wskazują na nw. substancje czynne:				
	Linia leczenia	Substancja czynna	Dawkowanie	Poziom rekomendacji	
	Badanie kliniczne (I lub II linia leczenia)	Wemurafenib	480-960 mg PO 2 razy dziennie* (NCT01524978)		C2
		Tocilizumab	Zgodny z protokołem badania (NCT01727206)		C2
		Sirolimus i prednizon	Zgodny z protokołem badania (ACTRN12613001321730)		C2
	I linia leczenia	PEG-IFN α	135 μ g SC/tydz. (dawka standardowa) lub 180 μ g S.C./tydz. (wysoka dawka)		C2
		IFN α	3 mIU SC TIW (dawka standardowa) lub 6-9 mIU SC TIW (wysoka dawka)		C2
		Anakinra	100 mg S.C. dziennie		C1
	II linia leczenia	Kladrybina	6 mg/m ² IV dziennie przez 5 dni co 4 tyg.		C1
		Imatynib	400 mg PO dziennie		C0
		Infliksymab	5 mg/kg IV co 6 tygodni		C1
	Skróty: ECD – choroba Erdheima-Chester; IFN α – interferon alfa; PEG-IFN α – pegylowany interferon alfa; PO – doustnie; SC – podskórnie *960 mg 2 razy dziennie – dawka wemurafenibu zaakceptowana przez FDA dla czerniaka; jednakże pojawiły się nienaukowe doniesienia, z których wynika, że u większości chorych na ECD dawka 480 mg 2 razy dziennie jest skuteczna i lepiej tolerowana.				
	Poziom dowodów		Poziom zgody między ekspertami		
	(A) meta-analazy, przeglądy systematyczne o wysokiej jakości lub badania RCT		(2) 100% zgody między wszystkimi ekspertami		
	(B) Przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych i kohortowych		(1) >80% zgody między wszystkimi ekspertami		
(C) nieanalityczne badania, takie jak opisy przypadków, serie przypadków i małe badania retrospektywne		(0) Rozbieżność opinii (<80% zgody między wszystkimi ekspertami)			
(D) opinie ekspertów					
Konflikt interesów: Część autorów zadeklarowała konflikt interesów Źródło finansowania: The ECD Global Alliance, Italian Ministry of Health (GR-2009-1594586), the Geoffrey Beene Cancer Research Foundation.					

PTOK 2013 (Polska)	Wytyczne wskazują na możliwość zastosowania wemurafenibu . <i>Siła zaleceń: brak informacji</i> <i>Konflikt interesów: brak informacji</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i>
-----------------------------------	--

Odnaleziono 2 rekomendacje (międzynarodowy Konsensus Ekspertów 2014 oraz PTOK 2013) dotyczące leczenia w ocenianym wskazaniu. Obie odnalezione wytyczne wymieniają wemurafenib w leczeniu choroby Erdheima-Chestera.

Ponadto, z międzynarodowego Konsensusu Ekspertów 2014 wynika, że imatynib ma podobny mechanizm działania do wemurafenibu (obie substancje należą do wspólnej grupy inhibitorów kinazy białkowej) i był używany z powodzeniem w leczeniu przypadków innych chorób histiocytowych. Konsensus ten wskazuje imatynib jako jedną z opcji leczenia choroby Erdheima-Chestera w II linii leczenia.

W tabeli poniżej przedstawiono opinię eksperta klinicznego odnoszącą się do alternatywnych technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 13. Opinia eksperta – interwencje obecnie stosowane w Polsce

Ekspert	Dr n. med. Magdalena Strach Konsultant wojewódzki w dz. immunologii klinicznej
Interwencje stosowane obecnie	„Farmakoterapia: glikokortykosteroidy dożylnie i doustnie, preparaty immunoglobulinowe dożylnie, cyklosporyna, interferon alfa, przeciwciała monoklonalne – anty TNFalfa, radioterapia, chemioterapia, leczenie chirurgiczne”
Interwencje najtańsze	„Glikokortykosteroidy doustnie”
Interwencje najskuteczniejsze	„W chorobie nie ma jednej skutecznej terapii – stosuje się terapię skojarzoną, również odpowiedź na leczenie jest indywidualna”
Interwencje rekomendowane	„Terapia skojarzona”

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne imatynib mógłby być prawdopodobnym komparatorem dla ocenianej interwencji.

Obecnie w Polsce produkty lecznicze zawierające imatynib są refundowane w leczeniu:

- przewlekłej białaczki szpikowej, z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+),
- w zaawansowanych włókniakomięsach guzowatych skóry w przypadku udokumentowanej obecności rearanżacji chromosomów 17 i 22 w zakresie genów COL1A1/PDGFR β ,
- ostrej białaczki limfoblastycznej z udokumentowaną obecnością chromosomu Filadelfia (ALL Ph+),
- przewlekłej białaczki szpikowej (w ramach programu lekowego).

[Źródło: Obwieszczenie MZ]

Glivec nie posiada rejestracji w leczeniu choroby Erdheima-Chestera.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo technologii alternatywnych

Poniżej przedstawiono informacje dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa technologii alternatywnych na podstawie ChPL:

- imatynib (produkt leczniczy Glivec).

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analitycy nie odnaleźli opracowań wtórnych ani badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria włączenia, dotyczących leczenia choroby Erdheima-Chestera imatynibem.

Bezpieczeństwo na podstawie ChPL Glivec

Do najczęściej zgłaszanych ($\geq 10\%$) działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Glivec w obu wskazaniach należały: nudności o niewielkim nasileniu, wymioty, biegunka, bóle brzucha, zmęczenie, bóle mięśni, kurcze mięśni i wysypka. We wszystkich badaniach często obserwowano powierzchowne obrzęki opisywane głównie, jako obrzęki wokół oczu i obrzęki kończyn dolnych. Jednakże rzadko

były one ciężkie i ustępowały po podaniu diuretyków, innych środków wspomagających, lub po zmniejszeniu dawki produktu leczniczego Glivec. Niektóre z wymienionych działań niepożądanych mogą być poważne, lub stanowić bezpośrednie zagrożenie dla życia - opisano kilka przypadków zgonów pacjentów w przełomie blastycznym, spowodowanych wysiękiem opłucnowym, zastoinową niewydolnością serca i niewydolnością nerek.

Według ChPL, w badaniach klinicznych dotyczących leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (CML) przerwanie leczenia ze względu na wystąpienie działań niepożądanych leku odnotowano u 2,4% pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą, u 4% pacjentów w późnym okresie fazy przewlekłej, u których terapia interferonem okazała się nieskuteczna, u 4% pacjentów w fazie akceleracji choroby po niepowodzeniu terapii interferonem oraz u 5% pacjentów z przełomem blastycznym po niepowodzeniu terapii interferonem. W badaniach klinicznych dotyczących nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) leczenie przzerwano u 4% pacjentów z powodu wystąpienia działań niepożądanych związanych z lekiem.

Poza dwoma wyjątkami działania niepożądane były podobne we wszystkich wskazaniach. U pacjentów z CML obserwowano więcej przypadków mielosupresji, niż u pacjentów z GIST, co jest prawdopodobnie związane z chorobą podstawową. W badaniu z udziałem pacjentów z nieoperacyjnymi i/lub z przerzutami GIST u 7 pacjentów (5%) wystąpiły objawy niepożądane w stopniu ≥ 3 według kryteriów CTC (ang. *Common Toxicity Criteria*) w postaci krwawienia z przewodu pokarmowego (3 pacjentów), krwawienia wewnątrz guza (3 pacjentów) lub obydwu rodzajów krwawień (1 pacjent).

12. Piśmiennictwo

Badania	
Diamond 2017	Diamond EL, et al. Vemurafenib for BRAF V600–Mutant Erdheim-Chester Disease and Langerhans Cell Histiocytosis Analysis of Data From the Histology-Independent, Phase 2, Open-label VE-BASKET Study. <i>JAMA Oncol</i> 2018; 4(3):384-8.
Rekomendacje kliniczne	
Konsensus Ekspertów 2014	Diamond EL, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease. <i>Blood</i> 2014; 124(4):483-92.
PTOK 2013	Krzakowski M. i in., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. <i>Histiocytoza, Tom II: 975-80</i> , URL: http://onkologia.zalecenia.med.pl/ [dostęp: 13.09.2018].
Pozostałe publikacje	
ChPL Glivec	Charakterystyka Produktu Leczniczego Glivec, aktualizacja: 24.07.2013 (data dostępu: 27.09.2018)
ChPL Zelboraf	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ze boraf, aktualizacja: 23.08.2018 (data dostępu: 12.09.2018 r.)
EMA 2017	Public summary of opinion on orphan designation: Vemurafenib for the treatment of Erdheim-Chester disease. EMA/72440/2017, 27.03.2017
Golicki 2010	Golicki D et al. Valuation of EQ-5D Health States in Poland: First TTO-Based Social Value Set in Central and Eastern Europe. <i>Value in Health</i> 2010 (13), 2: 289-297.
Mazor 2013	Mazor RD, et al. Erdheim-Chester Disease: a comprehensive review of the literature. <i>Orphanet J Rare Dis</i> 2013, 8(1):137
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 2018-08-29 sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.67),
Orphanet 2013	Choroba Erdheima-Chester, Orpha number: ORPHA35687 https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PL&Expert=35687 (data dostępu: 13.09.2018)
Orphanet 2018	Orphanet Report Series – Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data. http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf (data dostępu: 14.09.2018)

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed badań pierwotnych (data ostatniego wyszukiwania: 14.09.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#34	Search (#18) AND #14 Filters: Clinical Study; Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Comparative Study; Controlled Clinical Trial; Multicenter Study; Observational Study; Pragmatic Clinical Trial; Randomized Controlled Trial; Humans; English	3
#19	Search (#18) AND #14	58
#18	Search (#15) OR #17	1914
#17	Search "vemurafenib" [Supplementary Concept]	1068
#15	Search (ze boraf[Title/Abstract]) OR vemurafen b[Title/Abstract]	1634
#14	Search (#12) OR #13	832
#13	Search ((polyostotic sclerosing histiocytosis[Title/Abstract]) OR Erdheim Chester[Title/Abstract]) OR Erdheim-Chester[Title/Abstract]	765
#12	Search "Erdheim-Chester Disease"[Mesh]	526

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed badań wtórnych (data ostatniego wyszukiwania: 14.09.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#24	Search (#18) AND #14 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Humans; English	3
#19	Search (#18) AND #14	58
#18	Search (#15) OR #17	1914
#17	Search "vemurafenib" [Supplementary Concept]	1068
#15	Search (ze boraf[Title/Abstract]) OR vemurafen b[Title/Abstract]	1634
#14	Search (#12) OR #13	832
#13	Search ((polyostotic sclerosing histiocytosis[Title/Abstract]) OR Erdheim Chester[Title/Abstract]) OR Erdheim-Chester[Title/Abstract]	765
#12	Search "Erdheim-Chester Disease"[Mesh]	526

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid badań skuteczności klinicznej i badań wtórnych (data ostatniego wyszukiwania: 14.09.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp Erdheim Chester disease/	1097
2	("Erdheim-Chester" or "Erdheim Chester").ab,kw,ti.	1031
3	polyostotic sclerosing histiocytosis.ab,kw,ti.	6
4	1 or 2 or 3	1195
5	exp vemurafenib/	6065
6	(zelboraf or vemurafenib).ab,kw,ti.	3288
7	5 or 6	6307
8	4 and 7	139
9	limit 8 to (human and english language and (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study or phase 1 clinical trial or phase 2 clinical trial or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial))	10
10	limit 8 to (human and english language and (meta analysis or "systematic review"))	4

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid badań skuteczności praktycznej (data ostatniego wyszukiwania: 14.09.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp Erdheim Chester disease/	1097
2	("Erdheim-Chester" or "Erdheim Chester").ab,kw,ti.	1031
3	polyostotic sclerosing histiocytosis.ab,kw,ti.	6
4	1 or 2 or 3	1195
5	exp vemurafenib/	6065
6	(zelboraf or vemurafenib).ab,kw,ti.	3288
7	5 or 6	6307
8	4 and 7	139
9	exp observational study/	146431
10	(cohort or observational or retrospective).ab,kw,ti.	1418896
11	9 or 10	1449807
12	8 and 11	22
13	limit 12 to (human and english language)	21

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 14.09.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Erdheim-Chester Disease] explode all trees	0
#2	("Erdheim-Chester" or "Erdheim Chester"):ti,ab,kw	9
#3	(polyostotic sclerosing histiocytosis):ti,ab,kw	0
#4	#1 or #2 or #3	9
#5	(zelboraf or vemurafenib):ti,ab,kw	178
#6	#4 and #5 in Cochrane Reviews	0
#7	#4 and #5 in Trials	1

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid badań dla komparatora (data ostatniego wyszukiwania: 27.09.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	("Erdheim-Chester" or "Erdheim Chester").ab,kw,ti.	1036
2	exp Erdheim Chester disease/	1103
3	polyostotic sclerosing histiocytosis.ab,kw,ti.	6
4	1 or 2 or 3	1200
5	exp imatinib b/	38176
6	imatinib.ab,kw,ti.	21171
7	5 or 6	39639
8	4 and 7	36
9	limit 8 to (human and english language and (article or article in press))	13

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w Medline via PubMed dla komparatora (data ostatniego wyszukiwania: 26.09.2018 r.)

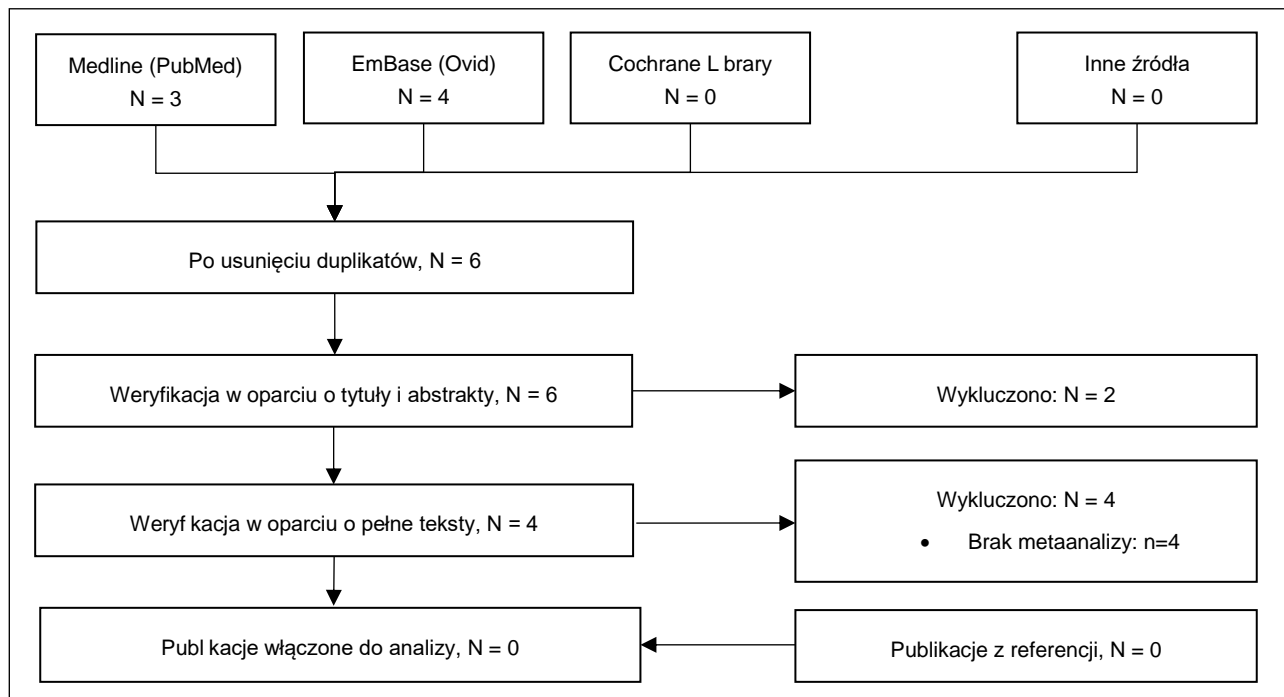
Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#11	Select 7 document(s)	7
#10	Search #4 and #9	7
#9	Search #5 or #6 or #8	836
#8	Search "Erdheim-Chester Disease"[Mesh] Sort by: Author	526
#6	Search polyostotic sclerosing histiocytosis[Title/Abstract]	5
#5	Search ("Erdheim-Chester"[Title/Abstract] OR "Erdheim Chester"[Title/Abstract])	769
#4	Search #1 or #3	14084
#3	Search "Imatinib Mesylate"[Mesh] Sort by: Author	9443
#1	Search imatinib[Title/Abstract]	12190

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library dla komparatora (data ostatniego wyszukiwania: 26.09.2018 r.)

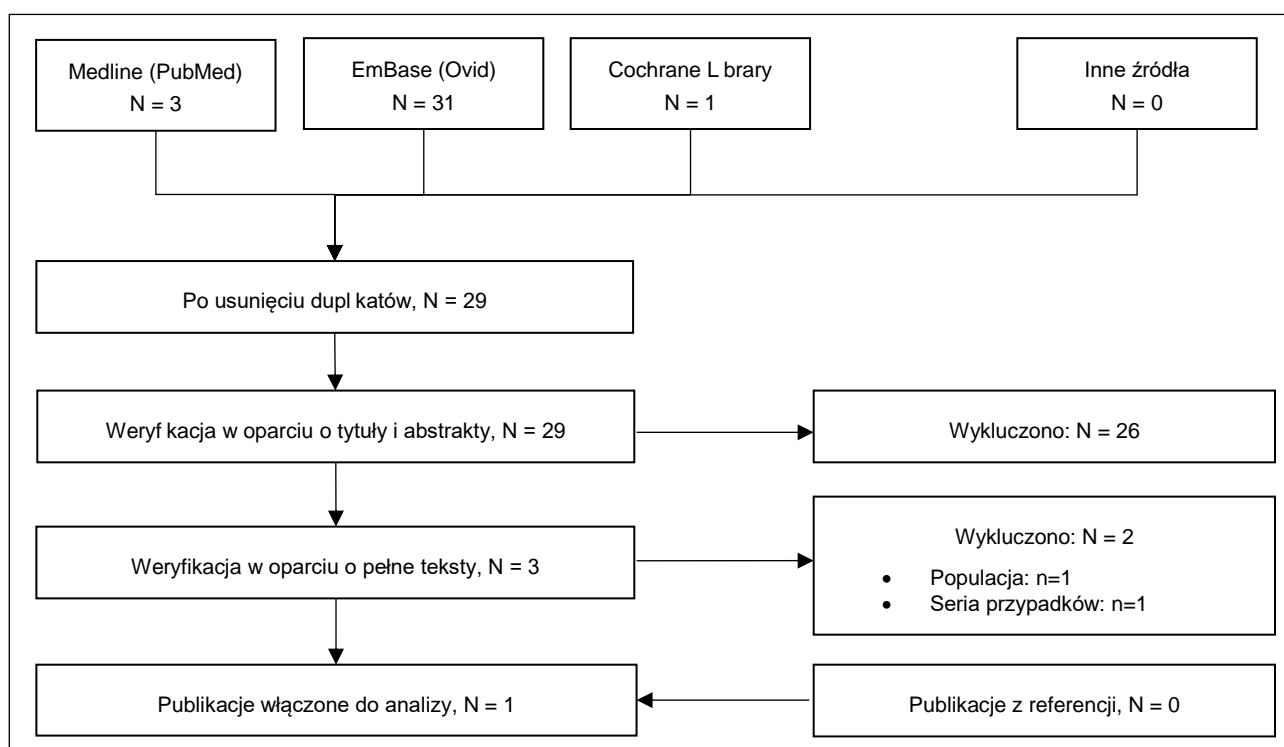
Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Imatinib Mesylate] explode all trees	334
#2	(imatinib):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1087
#3	#1 or #2	1087
#4	MeSH descriptor: [Erdheim-Chester Disease] explode all trees	0
#5	(erdheim-chester or Lipid Granulomatosis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9
#6	#4 or #5	9
#7	#3 and #6	0

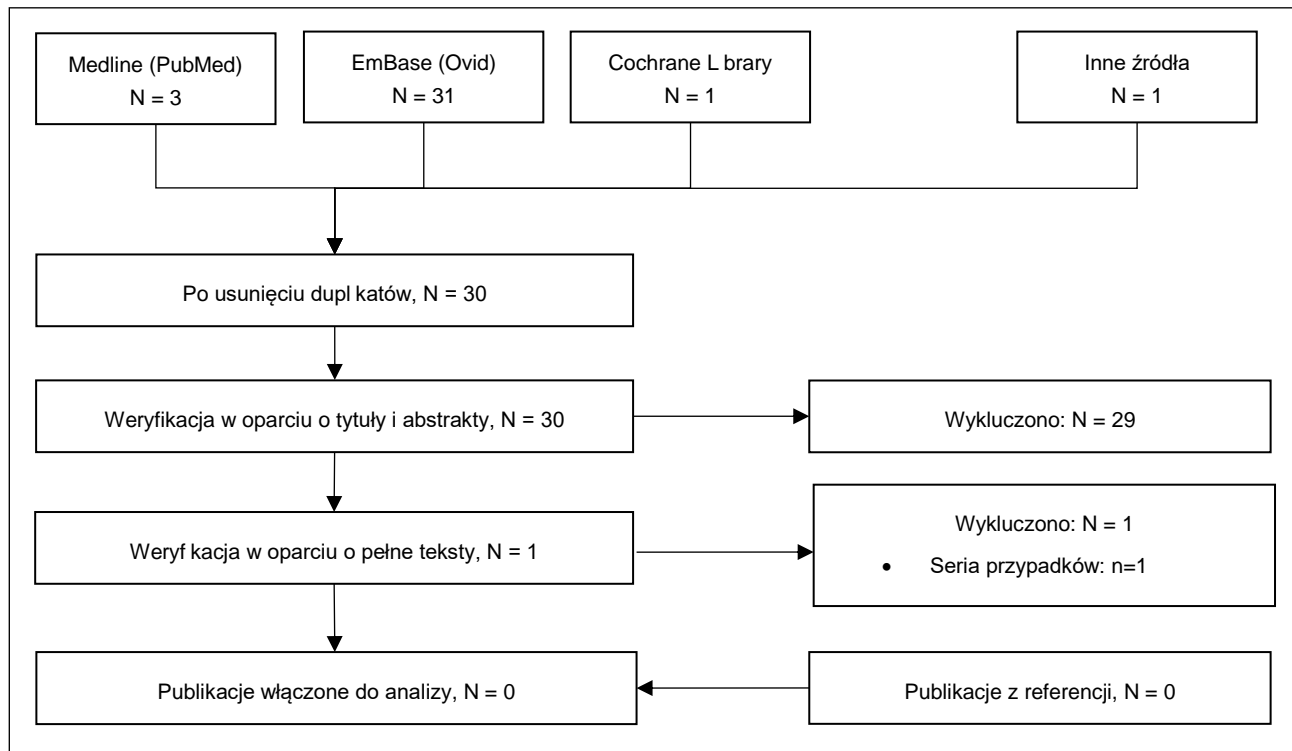
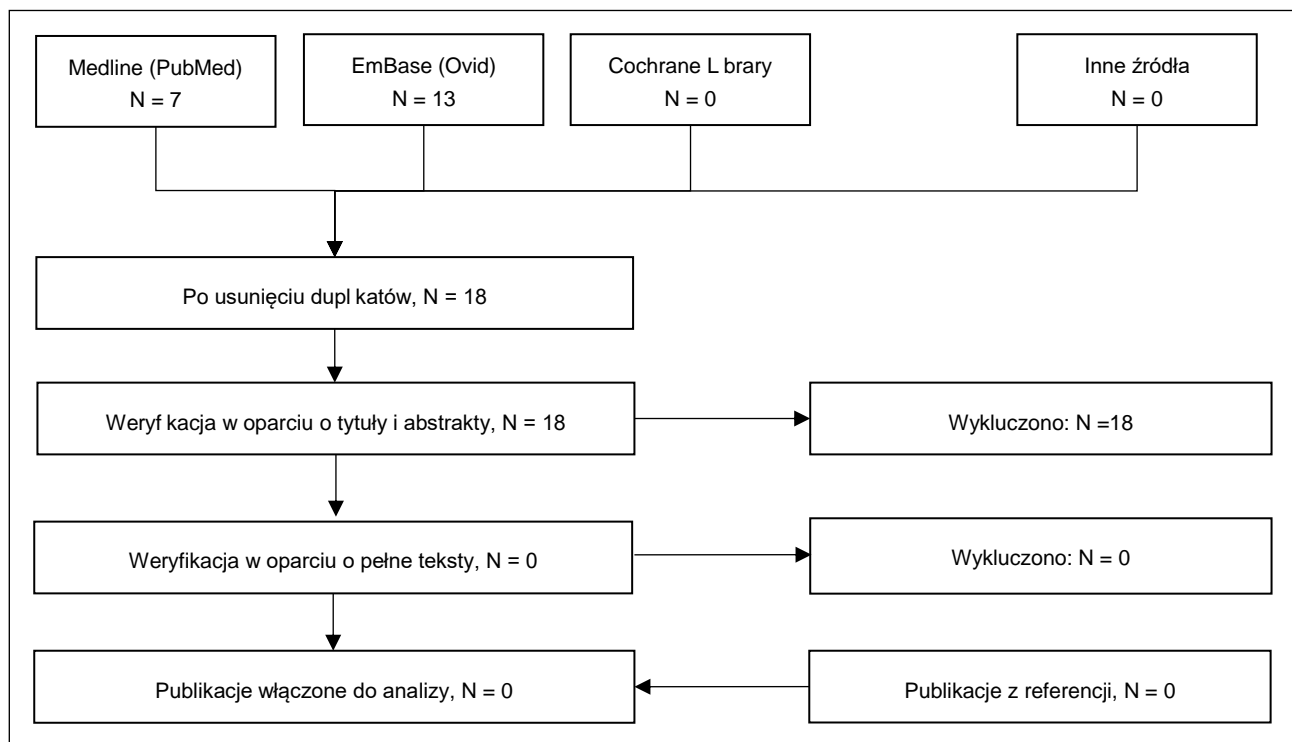
13.2. Diagramy selekcji badań

Badania wtórne



Badania skuteczności klinicznej



Badania skuteczności praktycznej**Badania dla komparatora**

13.3. Badania wykluczone z analizy na podstawie pełnego tekstu

Tabela 22. Lista badań wykluczonych z analizy na podstawie pełnego tekstu

Nr	Badanie	Powód wykluczenia
Badania wtórne		
1	Cives M, et al. Erdheim–Chester disease: A systematic review. Crit Rev Oncol Hematol 2015; 95:1-11.	Brak metaanalizy
2	Haroun F, et al. Erdheim–Chester Disease: Comprehensive Review of Molecular Profiling and Therapeutic Advances. Anticancer Res 2017; 37:2777-83.	
3	Mazor RD, et al. Erdheim-Chester Disease: a comprehensive review of the literature. Orphanet J Rare Dis 2013, 8(1):137	
4	Munoz J, et al. Erdheim-Chester Disease: Characteristics and Management. Mayo Clin Proc 2014; 89(7):985-96.	
Badania pierwotne		
1	Hyman DM, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. N Engl J Med 2015; 373:726-36.	Populacja pacjentów zawiera chorych ze wskazaniem innym niż przedmiotowe
2	Haroche J, et al. Reproducible and Sustained Efficacy of Targeted Therapy With Vemurafenib in Patients With BRAFV600E-Mutated Erdheim-Chester Disease. J Clin Oncol 2015; 33(5):411-8.	Seria przypadków
3	Estrada-Veras JI, et al. The clinical spectrum of Erdheim-Chester disease: an observational cohort study. Blood Adv 2017; 1(6):357-66	Brak raportowania wyników