

Opinia nr 115/2019

z dnia 23 grudnia 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Zelboraf (wemurafenib) we wskazaniu: białaczka włochatokomórkowa (ICD-10: C91.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Zelboraf (wemurafenib) we wskazaniu: białaczka włochatokomórkowa (ICD-10: C91.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, produktu leczniczego Zelboraf (wemurafenib) we wskazaniu: białaczka włochatokomórkowa (ICD-10: C91.4) za zasadne.

W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania wemurafenibu w leczeniu białaczki włochatokomórkowej odnaleziono dwie publikacje - Tiacci 2015, w której opisano wyniki 2 jednoramiennych badań II fazy oraz Dietrich 2016, w której przedstawiono wyniki badania retrospektywnego.

Zgodnie z wynikami publikacji Tiacci 2015 w badaniu 1. obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) uzyskało 96% (25/26), a w badaniu 2. 100% (24/24) pacjentów. Odpowiedź całkowitą (ang. *complete response* CR) raportowano u 35% (9/26) w badaniu 1. oraz u 42% (10/24) pacjentów w badaniu 2. Odpowiedź częściową uzyskało (ang. *partial response* PR) 62% (16/26) w badaniu 1. oraz 58% (14/24) w badaniu 2.

W badaniu 1. w okresie obserwacji trwającym 23 mies., mediana czasu przeżycia bez nawrotów wyniosła 9 mies.,. Przeżycie wolne od nawrotów było dłuższe wśród pacjentów, u których uzyskano CR, niż u pacjentów, u których wystąpiła PR (19 mies. vs. 6 mies.). Mediana czasu przeżycia bez leczenia wyniosła 21,5 mies. u wszystkich 26 pacjentów i nie różniła się istotnie między grupą pacjentów, u których uzyskano całkowitą odpowiedź, a grupą pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź częściowa.

W badaniu 2. po 1 roku przeżycie wolne od progresji (PFS) wyniosło 73%, a przeżycie całkowite (OS) wyniosło 91%. Postęp choroby wystąpił u 7 z 24 pacjentów (29%), w tym u 3 pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź i u 4, u których wystąpiła odpowiedź częściowa. Po 1 roku od odpowiedzi skumulowana częstość nawrotów wyniosła 27%.

W badaniu Dietrich 2016 CR na leczenie uzyskano u 40% (6/15), a PR u 53% (8/15) pacjentów. Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 17 mies. mediana czasu przeżycia wolnego od zdarzenia do ponownego leczenia lub zgonu wyniosła 17 mies.. Na wynik nie miała wpływu łączna dawka wemurafenibu. Mediana czasu do nawrotu choroby wyniosła 14 mies., a całkowite przeżycie po 12 mies. uzyskało 88% pacjentów.

Odnosząc się do profilu bezpieczeństwa na podstawie Tiacci 2015 zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wemurafenibem, miały łagodny przebieg (głównie stopień 1 lub 2). Obejmowały działania toksyczne na skórze (zwłaszcza wysypkę i nadwrażliwość na światło), bóle stawów lub zapalenie stawów i podwyższony poziom bilirubiny.

Interpretując wyniki analizy klinicznej należy mieć na względzie ograniczenia z nią związane, wynikające w głównej mierze z jakości odnalezionych dowodów naukowych.

Odnalezione wytyczne wskazują wemurafenib jako jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu pacjentów z białaczką włochatokomórkową.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Zelboraf (wemurafenib), tabletki powlekane a 240 mg, we wskazaniu: białaczka włochatokomórkowa (ICD-10: C91.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Białaczka włochatokomórkowa (HCL – ang. *hairy cell leukemia*) jest nowotworem z dojrzałych, małych limfocytów B z charakterystycznymi wypustkami cytoplazmatycznymi (tzw. komórek włochatych) występujących we krwi, szpiku kostnym i śledzionie. Prawdopodobnie czynniki etiologiczne to narażenie na promieniowanie jonizujące i organiczne rozpuszczalniki oraz zakażenie wirusem Epsteina i Barr. Komórki białaczkowe są późnymi, aktywowanymi limfocytami B pamięci immunologicznej. U wielu chorych przebieg jest bezobjawowy, dlatego wymagają oni jedynie obserwacji, trwającej miesiące lub lata.

HCL stanowi 2-3% wszystkich białaczek u dorosłych. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 50-55 lat. Mężczyźni chorują 4 razy częściej niż kobiety.

HCL jest nieuleczalna. Zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie www.cancerresearchuk.org/about-cancer/hairy-cell-leukaemia/survival odsetek przeżyć 5-letnich lub dłuższych, ogólnie dla osób z białaczką włochatokomórkową wynosi 90% od momentu zdiagnozowania. Zgodnie z wynikami brytyjskiego badania (Else 2009), przeprowadzonego wśród 233 pacjentów z białaczką po 5 latach po diagnozie nawrót choroby wystąpił u ok. 24 do 34 na 100 osób (24 do 34%); po 10 latach u ok. 42 na 100 osób (42%), zaś po 15 latach u ok. 48 na 100 osób (47–48%). W opinii ekspertów klinicznych następstw choroby obejmują: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, przewlekłe cierpienie lub przewlekłą chorobę oraz obniżenie jakości życia.

Alternatywne technologie medyczne

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej założono, że u danego świadczeniobiorcy zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Wnioskowana populacja dotyczy pacjentów, u których zastosowano wcześniej terapię kladrybiną w monoterapii oraz kladrybiną w skojarzeniu z rytuksymabem.

Z uwagi na wcześniej stosowane leczenie przyjęto, że pacjent doświadczył progresji po terapii nawrotowej lub choroba jest oporna na zastosowane leczenie. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, preferowanym leczeniem alternatywnym w stosunku do wemurafenibu, byłoby zastosowanie moxetumomabu pasudotoku. Produkt leczniczy zawierający moxetumomab pasudotox, Lumoxiti, został zarejestrowany przez FDA w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie białaczką włochatokomórkową (HCL), którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze terapie systemowe, w tym leczenie analogiem nukleozydu purynowego. Jednakże należy podkreślić, że lek Lumoxiti (moxetumomab pasudotox) nie został zarejestrowany przez EMA, ale od 2013 r., decyzją EMA, moxetumomab pasudotox posiada oznaczenie sieroce (OD – ang. *orphan designation*) w leczeniu białaczki / chłoniaka limfoblastycznego B. W związku z powyższym, z uwagi na brak rejestracji w procedurze centralnej jak i krajowej, lek może stanowić jedynie potencjalny komparator dla wemurafenibu.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Zelboraf to produkt leczniczy zawierający substancję czynną wemurafenib, który jest inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej BRAF. Mutacje genu BRAF (ang. *B-raf proto-oncogene*) powodują konstytutywną aktywację białek BRAF, co może prowadzić do szybkiego wzrostu i namnażania się komórek, 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Zelboraf, wnioskowany lek jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych na czerniaka nieresekcyjnego lub z przerzutami, wykazującego mutację BRAF V600.

Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia białaczki włochatokomórkowej (ICD-10: C91.4), co stanowi wskazanie pozarejestacyjne (*off-label*).

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 2 badania odnoszące się do skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania wemurafenibu w leczeniu białaczki włochatokomórkowej:

- Tiacci 2015 – w publikacji opiasano 2 badania II fazy, jednoramienne, wielośrodkowe. Do badań włączono pacjentów z oporną/nawrotową na leczenie analogami puryn białaczką włochatokomórkową:
 - W pierwszym badaniu (badanie 1., Włochy) uczestniczyło 28 pacjentów. Okres leczenia: mediana 16 tyg. Kryteria włączenia obejmowały także: poziom hemoglobiny mniejszy niż 11,0 g/dl, liczba neutrofilii mniejsza niż 1500 na 1 mm³ lub liczba płytek krwi mniejsza niż 100 000 na 1 mm³. Wemurafenib stosowano w dawce 960 mg 2x dziennie przez min. 8 tyg. max. 16 tyg. (3 pierwszych pacjentów otrzymywało wemurafenib przez 20 tyg.);
 - W drugim badaniu (badanie 2., USA) uczestniczyło 26 pacjentów. Okres leczenia: mediana 18 tyg. Kryteria włączenia obejmowały także: poziom hemoglobiny 10,0 g/dl

lub mniej, liczba neutrofilii wynosząca 1000 na 1 mm³ lub mniej, lub liczba płytek krwi 100 000 na 1 mm³ lub mniej. Wemurafenib stosowano w dawce 960 mg 2x dziennie, przez 12 tygodni.

- Dietrich 2016 – badanie retrospektywne, wieloośrodkowe (11 europejskich ośrodków). Do badania włączono 21 pacjentów z HCL leczonych wemurafenibem. Czas trwania badania: 2011-2014. Mediana trwania leczenia: 90 dni (zakres 56-266 dni). Stosowano różne dawki leku: od 240 mg raz dziennie do 960 mg 2 x dziennie.

Skuteczność

Tiacci 2015

W badaniu 1. 26 z 28 pacjentów ukończyło planowane leczenie (mediana czasu trwania 16 tyg., zakres 8-20 tyg.).

W badaniu 2. 24 z 26 pacjentów ukończyło leczenie (mediana czasu trwania 18 tyg., zakres 12-24 tyg.).

W zakresie punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie odnotowano następujące wyniki:

- obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ang. *objective response rate* ORR)
 - w badaniu 1. ORR uzyskało 96% pacjentów (25/26);
 - w badaniu 2. ORR uzyskało 100% pacjentów (24/24);
- odpowiedź całkowita (ang. *complete response* CR)
 - w badaniu 1. CR uzyskało 35% pacjentów (9/26);
 - w badaniu 2. CR uzyskało 42% pacjentów (10/24);
- odpowiedź częściowa (ang. *partial response* PR)
 - w badaniu 1. PR uzyskało 62% pacjentów (16/26);
 - w badaniu 2. PR uzyskało 58% pacjentów (14 z 24).

W badaniu 1. mediana czasu do odzyskania liczby płytek krwi ($\geq 100\ 000$ na mm³) wyniosła 2 tygodnie, mediana czasu do odzyskania liczby neutrofilii (≥ 1500 na mm³) wyniosła 4 tygodnie, a mediana czasu do odzyskania poziomu hemoglobiny ($\geq 11,0$ g/dl) wynosił 8 tygodni. Odwrócenie objawowej splenomegalii i usuwanie komórek białaczkowych z krwi (oceniane za pomocą badań cytomorfologicznych) zwykle występowało w ciągu 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia. Znaczący spadek naciekania komórek białaczkowych do szpiku kostnego zaobserwowano w najwcześniejszym oszacowanym punkcie czasowym (4 tygodnie). Jednak u wszystkich pacjentów z całkowitą odpowiedzią testy immunohistochemiczne wykazały minimalną chorobę resztkową ($\leq 10\%$ komórek białaczkowych) pod koniec leczenia.

W badaniu 2. większość pacjentów odzyskała liczbę neutrofilii (> 1000 na mm³), poziom hemoglobiny ($> 10,0$ g/dl) i liczbę płytek krwi ($> 100\ 000$ na mm³) w przeciągu 28 dni. Wśród 10 pacjentów, którzy otrzymywali wemurafenib w dawce 480 mg 2x na dobę przez ponad 4 tygodnie, wskaźniki CR (40%) i PR (60%) były podobne do obserwowanych wśród pacjentów, którzy otrzymali dawkę standardową.

W badaniu 1. w okresie obserwacji trwającym 23 miesiące, mediana czasu przeżycia bez nawrotów wyniosła 9 miesięcy. Przeżycie wolne od nawrotów było znacznie dłuższe wśród pacjentów, u których uzyskano CR, niż u pacjentów, u których wystąpiła PR (19 miesięcy vs. 6 miesięcy). Mediana czasu przeżycia bez leczenia wyniosła 21,5 miesiąca u wszystkich 26 pacjentów i nie różniła się istotnie między grupą pacjentów, u których uzyskano całkowitą odpowiedź, a grupą pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź częściowa (odpowiednio 25 miesięcy i 18 miesięcy).

W badaniu 2. po 1 roku przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) wyniosło 73% (95% CI, od 55 do 97), a przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) wyniosło 91%

(95% CI, od 79 do 99). Postęp choroby wystąpił u 7 z 24 pacjentów (29%), w tym u 3 pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź i u 4, u których wystąpiła odpowiedź częściowa. Po 1 roku od odpowiedzi skumulowana częstość nawrotów wyniosła 27% (95% CI, od 7 do 51).

Dietrich 2016

Mediana wcześniejszych linii leczenia wyniosła 3 (zakres 0-12). Leczenie wemurafenibem poprawiło parametry krwi u wszystkich pacjentów. Mediana uzyskania poziomu płytek krwi $>100\ 000/\mu\text{L}$ wyniosła 28 dni, granulocytów obojętnochłonnych $>1\ 000/\mu\text{L}$ 43 dni i hemoglobiny $>12\text{g/dl}$ 55 dni. Odpowiedź hematologiczną uzyskano u 20 z 21 pacjentów (95%). U 1 pacjenta, który nie spełniał tych kryteriów, rozwinął się AML-M6 po leczeniu wemurafenibem. Obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR) uzyskało 93% (14/15 pacjentów). Całkowitą odpowiedź (CR) na leczenie uzyskano u 40% (6/15 ocenianych pacjentów), częściową (PR) 53% (8/15 pacjentów).

Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 17 miesięcy mediana czasu przeżycia wolnego od zdarzenia (ang. *event-free survival*, EFS) do ponownego leczenia lub zgonu wyniosła 17 miesięcy. Na wynik nie miała znamienne statystycznego wpływu łączna dawka wemurafenibu. Mediana czasu do nawrotu choroby wyniosła 14 miesięcy, a całkowite przeżycie (OS) po 12 miesiącach uzyskało 88% pacjentów.

Bezpieczeństwo

Tiacci 2015

W badaniu 1. dwóch pacjentów przerwało leczenie z powodu: ostrego zawału mięśnia sercowego (1 pacjent), który uznano za niezwiązany z leczeniem oraz wycofania zgody po odwracalnym zapaleniu trzustki stopnia 3. związanym z leczeniem.

W badaniu 2. jeden pacjent zmarł na postępujące zapalenie płuc (które uznano za niezwiązane z badanym lekiem) po 23 dniach leczenia, a drugi pacjent wycofał zgodę po 4 tygodniach ze względu na odwracalną nadwrażliwość na światło 3 stopnia, związaną z leczeniem.

W obu badaniach odnotowane zdarzenia niepożądane, związane z leczeniem wemurafenibem. Miały one łagodny przebieg (głównie stopień 1 lub 2) i obejmowały:

- działania toksyczne na skórze:
 - wysypkę u 13 (46%) pacjentów w badaniu 1 oraz u 16 (62%) pacjentów w badaniu 2;
 - nadwrażliwość na światło u 2 (7%) pacjentów w badaniu 1 oraz u 2 (8%) pacjentów w badaniu 2;
- bóle stawów lub zapalenie stawów u 12 (43%) pacjentów w badaniu 1 oraz u 8 (31%) pacjentów w badaniu 2;
- podwyższony poziom bilirubiny u 3 (11%) pacjentów w badaniu 1 oraz u 3 (12%) pacjentów w badaniu 2.

Innymi częstymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem (odnotowanymi w jednym lub obu badaniach) były brodawczaki skóry (n=2 w badaniu 1), erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka–stopa) (n=2 zarówno w badaniu 1, jak i w badaniu 2) oraz zmęczenie (n=1 w badaniu 1 i n=2 w badaniu 2).

Dietrich 2016

W badaniu odnotowano zdarzenia niepożądane tj. bóle stawów (n=4), przewlekłą niewydolność nerek (n=1), fototoksyczność skóry (n=4), rogowiak kolczystokomórkowy (n=3), brodawczak płaskonabłonkowy (n=1), rak płaskonabłonkowy (n=1). U 1 pacjenta nastąpił rozwój ostrego chłoniaka szpikowego (AML) podtypu M6. Trzech spośród 21 pacjentów zmarło (progresja choroby, zapalenie płuc i AML).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Zelboraf u pacjentów otrzymujących wemurafenib:

- do najczęstszych (>30%) działań niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia należą: bóle stawów, zmęczenie, wysypka, nadwrażliwość na światło, łysienie, nudności, biegunka, ból głowy, świąd, wymioty, brodawczak skóry i hiperkeratoza;
- do najczęstszych (≥5%) działań niepożądanych o 3 stopniu nasilenia należą: rak kolczystokomórkowy skóry, rogowiak kolczystokomórkowy, wysypka, ból stawów i zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy.

Ponadto zgodnie z ChPL, na podstawie dostępnych danych dotyczących pacjentów otrzymujących 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, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: rak kolczystokomórkowy skóry (SCC), rogowiak kolczystokomórkowy, brodawka łojotokowa, brodawka skórna, zmniejszenie apetytu, ból głowy, zaburzenia smaku, zawroty głowy, kaszel, biegunka, wymioty, nudności, zaparcia, reakcje nadwrażliwości, rogowacenie słoneczne, wysypka, wysypka plamkowo-grudkowa, świąd, hiperkeratoza, rumień, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, łysienie, sucha skóra, oparzenie słoneczne, ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból mięśniowo-kostny, ból pleców, zmęczenie, gorączka, obrzęki obwodowe.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioski nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Zelboraf. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka i pozostaje ona nieznaną.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego ryzyko zastosowania wemurafenibu wiąże się z możliwością wystąpienia działań niepożądanych opisanych w ChPL, jednak dawki stosowane w leczeniu białaczki włochatokomórkowej są niższe niż w leczeniu czerniaka i w związku z tym ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań będzie mniejsze. Profil działań ubocznych wemurafenibu w leczeniu białaczki włochatokomórkowej obejmował: bóle stawów, niewielki, ale odwracalny wzrost enzymów wątrobowych. W pojedynczych przypadkach opisano uszkodzenie nerek, wystąpienie nowotworów skóry (*keratoacantoma, squamous cell papilloma*).

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem jest fakt, iż nie zidentyfikowano wysokiej jakości badań, które odnosiłyby się do skuteczności lub bezpieczeństwa zastosowania wemurafenibu u pacjentów z białaczką włochatokomórkową. Zidentyfikowano tylko badania jednoramienne, cechujące się niższą jakością niż badania z grupą kontrolną.

Dawkowanie przyjęte w badaniach opisanych w publikacji Tiaci 2015 było znacząco wyższe niż w ocenianym wniosku. W badaniu Dietrich 2016 dawkowanie było zróżnicowane, od 240 mg x 1 raz dziennie do 960 mg 2 x dziennie.

W badaniach uwzględnionych w analizie uczestniczyła mała liczba pacjentów (21-28 osób).

Efektywność technologii alternatywnych

W ramach przeglądu wytycznych klinicznych zidentyfikowano lek Lumoxiti (moxetumomab pasudotox), który potencjalnie mógłby stanowić technologię alternatywną. W ramach oceny efektywności leku Lumoxiti przedstawiono wyniki na podstawie badania 3 fazy, które są dostępne na stronie www.clinicaltrials.gov. Ponadto, zgodnie z informacjami odnalezionymi na stronie

www.clinicaltrials.gov aktualnie trwa rekrutacja do programu wczesnego dostępu do leku moxetumomab pasudotox.

Skuteczność i bezpieczeństwo preparatu leczniczego Lumoxiti (moxetumomab pasudotox) oparto na badaniu klinicznym 3 fazy o akronimie 1053 (NCT01829711). Badanie przeprowadzono u pacjentów z histologicznie potwierdzonym HCL lub wariantem HCL z potrzebą terapii opartej na obecności cytopenii lub powiększenia śledziony, którzy otrzymali wcześniej leczenie co najmniej 2 terapiami systemowymi, w tym 1 analogiem nukleozydu purynowego (PNA).

Do badania włączono łącznie 80 pacjentów (77 z klasycznym HCL i 3 z wariantem HCL). Mediana wieku wynosiła 60 lat (zakres: 34 do 84) lat, 79% stanowili mężczyźni. Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 3 (zakres: od 2 do 11). Wszyscy pacjenci otrzymywali uprzednio leczenie PNA, w tym 29% w skojarzeniu z rytuksymabem. Najczęstszymi innymi schematami wcześniejszego leczenia były rytuksymab w monoterapii (51%), interferon alfa (25%) i inhibitor BRAF (18%). Na początku 33% (26/80) pacjentów miało niską hemoglobinę (<10 g / dl), 68% (54/80) pacjentów miało neutropenię (<1000 / mm³), a 84% (67/80) pacjentów miał wyjściową liczbę płytek krwi <100 000 / mm³. Około 35% pacjentów miało powiększone śledziony (≥ 14 cm, oceniane na podstawie BICR) na początku badania.

Pacjenci otrzymywali Lumoxiti 0,04 mg / kg we wlewie dożylnym w dniach 1, 3 i 5 każdego 28-dniowego cyklu, przez maksymalnie 6 cykli lub do czasu udokumentowania pełnej odpowiedzi (CR), progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności. Mediana czasu obserwacji wyniosła 16,7 miesiąca (zakres: od 2 do 49). Niezależny komitet przeglądowy (IRC) przeprowadził oceny skuteczności przy użyciu kryteriów krwi, szpiku kostnego i obrazowania, dostosowanych do wcześniejszych badań HCL i wytycznych konsensusu.

Skuteczność Lumoxiti w HCL oceniano na podstawie trwałej odpowiedzi całkowitej CR, co potwierdzono utrzymaniem remisji hematologicznej (hemoglobina ≥ 11 g / dL, neutrofile ≥ 1500 / mm³ i płytki krwi ≥ 100 000 / mm³ bez transfuzji lub czynnika wzrostu dla co najmniej 4 tygodnie) więcej niż 180 dni po CR ocenionym przez IRC. Wskaźnik trwałego CR oceniany przez IRC wyniósł 30% (24/80 pacjentów; 95% CI: 20, 41).

Pozostałe punkty końcowe obejmowały: ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR), CR, PR i czas trwania odpowiedzi:

- ORR=75% 95%CI (64, 84),
- CR=41% 95%CI (30, 53),
- PR=34% 95%CI (24, 45),
- Czas trwania odpowiedzi – mediana w mies. nie została osiągnięta, (zakres 0+, 43+),
- Czas trwania CR – mediana w mies. nie została osiągnięta, zakres (0+, 40+).

Mediana czasu do ORR i CR wyniosła odpowiednio 5,7 mies, (zakres: 1,8 do 12,9) i 5,9 mies. (zakres 1,8 do 13,2). 64 pacjentów (80%) uzyskało normalizację parametrów hematologicznych i osiągnęło remisję hematologiczną, a średni czas do remisji hematologicznej wynosił 1,1 mies. (zakres: 0,2 do 13). Mediana czasu trwania remisji hematologicznej nie została osiągnięta (zakres: 0,3 do 48,2+).

W zakresie bezpieczeństwa najczęstszymi reakcjami niepożądanymi (≥ 20%) dowolnego stopnia były reakcje związane z infuzją, obrzęk, nudności, zmęczenie, ból głowy, gorączka, zaparcia, niedokrwistość i biegunka.

Najczęstsze działania niepożądane stopnia 3. lub 4. (zgłaszane u co najmniej ≥ 5% pacjentów) to nadciśnienie tętnicze, gorączka neutropeniczna i HUS.

Najczęstsze nieprawidłowości laboratoryjne (≥ 20%) dowolnego stopnia to zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie aktywności ALAT, hipoalbuminemia, zwiększenie aktywności AspAT, hipokalcemia, hipofosfatemia, zmniejszenie hemoglobiny, zmniejszenie liczby neutrofilii,

hiponatremia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, hipokaliemia, zwiększenie GGT, hipomagnezemia, płytki krwi zmniejszona liczba, hiperurykemia i wzrost fosforanu alkalicznego.

Działania niepożądane powodujące trwałe odstawienie produktu LUMOXITI wystąpiły u 15% (12/80) pacjentów. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerwania leczenia produktem LUMOXITI był HUS (5%). Najczęstszym działaniem niepożądanym powodującym opóźnienia, pominięcie lub przerwanie dawkowania była gorączka (3,8%).

Ocena konkurencyjności cenowej

W ramach analizy zidentyfikowano lek Lumoxiti (moxetumomab pasudotox), który może stanowić potencjalny komparator dla ocenianej technologii.

Zgodnie z informacją na podstawie strony internetowej www.drugs.com koszt 1 mg proszku leku Lumoxiti do wstrzykiwania dożylnego wynosi ok. 2 184,50 USD tj. ok 8 368 zł. Ceny dotyczą wyłącznie klientów płaćących gotówką i nie są ważne w przypadku planów ubezpieczenia. Podsumowując, koszt 84-dniowej terapii Lumoxiti to ok. 228 tys. zł (dawka 0,04 mg/kg, m.c. 75 kg, kurs USD/PLN 3,866, 3 podania na 28 dni). Należy podkreślić, że rzeczywisty koszt leku w Polsce może się znacząco różnić.

Zgodnie ze złożonym wnioskiem koszt 3 miesięcy terapii lekiem Zelboraf (3 op. po 56 tab. 240 mg; dawkowanie 240 mg dwa razy dziennie; 84 dni terapii) z perspektywy NFZ wyniesie [REDAKOWANE] zł brutto. Należy zwrócić uwagę, że [REDAKOWANE]

Na podstawie aktualnej listy refundacyjnej można oszacować, że koszt wnioskowanej terapii dla NFZ, tj. 3 op. po 56 tab. 240 mg, wynosi 21 299,91 zł.

Przy czym powyższe oszacowanie nie uwzględnia ewentualnych instrumentów dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*, RSS).

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

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego szacunkowa liczebność populacji docelowej może wynieść 10 osób rocznie.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz oszacowania dotyczące kosztu 3 miesięcy terapii 1 pacjenta można wskazać, że wydatki płatnika publicznego na leczenie lekiem Zelboraf 10 pacjentów wyniosą:

- zgodnie z ceną leku wg wniosku - [REDAKOWANE] zł za 3 miesiące terapii oraz [REDAKOWANE] zł w horyzoncie rocznym;
- zgodnie z ceną leku wg aktualnego obwieszczenia refundacyjnego - 0,21 mln zł za 3 miesiące terapii oraz 0,93 mln zł w horyzoncie rocznym.

Należy zaznaczyć, że powyższe oszacowanie nie uwzględnia ewentualnych RSS.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 dokumenty odnoszące się do leczenia białaczki włochatokomórkowej:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2015, europejskie;
- Belgian Hematology Society (BHS) 2017, belgijskie;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013, polskie.

Odnalezione wytyczne wskazują, że preferowanym leczeniem alternatywnym w stosunku do wemurafenibu byłoby zastosowanie moxetumomabu pasudotoksu (NCCN 2019, PTOK 2013).

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 03.12.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.6824.2019.AK) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Zelboraf (wemurafenib), tabletki powlekane a 240 mg, we wskazaniu: białaczka włochatokomórkowa (ICD-10: C91.4) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 420/2019 z dnia 23 grudnia 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Zelboraf (wemurafenib) we wskazaniu: białaczka włochatokomórkowa (ICD-10: C91.4) oraz raportu nr OT.422.109.2019 Zelboraf (wemurafenib) we wskazaniu białaczka włochatokomórkowa (ICD-10: C91.4). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Data ukończenia: 18 grudnia 2019 r.