



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Poteligeo (mogamulizumab)
w ramach programu lekowego
„Leczenie chorych na chłoniaki T-komórkowe
(ICD-10 C84)”
Analiza weryfikacyjna

nr OT.423.1.42.2023

Data ukończenia: 8.01.2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Kyowa Kirin Holdings B.V.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b 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.)¹) i art. 35a 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.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Kyowa Kirin Holdings B.V.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Takeda Pharma A/S oraz Eisai GmbH).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b 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.)¹) i art. 35a 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.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Takeda Pharma A/S oraz Eisai GmbH.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b 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.)¹) i art. 35a 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.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
bd	brak danych
BEX	beksaroten
BV	brentuksymab wedotyny
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CTCL	pierwotne chłoniaki skóry z komórek T (ang. cutaneous T-cell lymphomas, CTCL)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, ang. duration of response)
ECOG	skala Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EORTC	European Organisation of Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Der Gemeinsamer Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)

ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
INF	interferon
IS	udar niedokrwienny (ang. ischemic stroke)
LY	lata życia (ang. life years)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MF	ziarniniak grzybiasty (ang. mycosis fungoides)
MOG	mogamulizumab
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
NO	nie osiągnięto
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
ORR	odpowiedź na leczenie (ORR, ang. overall response rate)
pcALCL	pierwotnie skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	Placebo
PO	poziom odpłatności
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2023 r., poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2023 r., poz. 2345)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)

SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SoC	terapia standardowa (ang. standard of care)
SS	Zespół Sézary'ego (ang. Sézary syndrome)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji (UoR)	ustawa 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. zmian.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.3.1. Liczebność populacji wg danych NFZ	14
3.3.2. Opinie ekspertów klinicznych	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	24
4. Ocena analizy klinicznej	25
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	25
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	25
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	30
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	30
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	34
4.2.1.3. Wyniki porównania pośredniego MAIC	35
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	37
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	37
5. Ocena analizy ekonomicznej	39
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	39

5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	39
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	40
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	40
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	40
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	41
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	41
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	42
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	42
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	43
5.3.3.	Ocena walidacji.....	43
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	43
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	44
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	44
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	44
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	44
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	46
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	47
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	48
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	48
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	49
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	51
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	52
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	53
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	55
11.	Kluczowe informacje i wnioski	56
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	60
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	61
14.	Źródła.....	62

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 07.11.2023 r.
PLR.4500.1305.2023.17.PRU

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- produkt leczniczy Poteligeo (mogamulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/ml, 1 fiol. 5 ml, GTIN 05038903004233 we wnioskowanym wskazaniu „Leczenie chorych na chłoniaki T-komórkowe (ICD-10 C84)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

[Redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny / wnioskodawca:

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2

2132NP, Hoofddorp

Holandia

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 07.11.2023 r., znak PLR.4500.1305.2023.17.PRU (data wpływu do AOTMiT 08.11.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją 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)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 23 listopada 2023 r., znak OT.423.1.42.2023.10.KD. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 15.12.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Poteligeo (mogamulizumab) w leczeniu dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym i zespołem Sézary'ego, wersja 1.1, MAHTA sp. z o.o., 15.12.2023 r.
- Analiza kliniczna dla produktu leczniczego Poteligeo (mogamulizumab) w leczeniu dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym i zespołem Sézary'ego, wersja 1.1, MAHTA sp. z o.o., 15.12.2023 r.
- Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Poteligeo (mogamulizumab) w leczeniu dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym i zespołem Sézary'ego, wersja 1.1, MAHTA sp. z o.o., 15.12.2023 r.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Poteligeo (mogamulizumab) w leczeniu dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym i zespołem Sézary'ego, wersja 1.1, MAHTA sp. z o.o., 15.12.2023 r.
- Analiza racjonalizacyjna dla produktu leczniczego Poteligeo (mogamulizumab) w leczeniu dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym i zespołem Sézary'ego, wersja 1.0, MAHTA sp. z o.o., 14.07.2023 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Poteligeo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/ml, 1 fiol. 5 ml, GTIN 05038903004233
Kod ATC	L01FX09 (leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, przeciwciała monoklonalne)
Substancja czynna	mogamulizumab
Kryteria kwalifikacji	<p>1. Kryteria kwalifikacji Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2. albo 1.3. albo 1.4.) dla poszczególnych terapii.</p> <p>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG (w przypadku kwalifikacji do leczenia beksaroteniem i mogamulizumabem dopuszcza się stan sprawności według ECOG 3 – jeśli wynika z zaawansowania chłoniaka); 3) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 4) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 5) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; 6) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego; 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii. <p>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia ziarniniaka grzybiastego</p> <p>1.2.1. (...)</p> <p>1.2.2. (...)</p> <p>1.2.3. mogamulizumab w monoterapii</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzona badaniem histopatologicznym skóry diagnoza ziarniniaka grzybiastego; 2) stadium zaawansowania określone jako IB lub powyżej, według stopnia zaawansowania TNMB (klasyfikacja ISCL i EORTC); 3) stosowano wcześniej co najmniej jedną linię leczenia systemowego ziarniniaka grzybiastego; 4) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. <p>1.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia zespołu Sezary'ego</p> <p>1.3.1. (...)</p> <p>1.3.2. mogamulizumab w monoterapii</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzona w oparciu o wynik cytometrii diagnoza zespołu Sezary'ego; 2) stosowano wcześniej co najmniej jedną linię leczenia systemowego zespołu Sezary'ego; 3) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. <p>1.4. (...)</p> <p>1.5. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w programie.</p>

Kryteria wyłączone	<p>2. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) progresja choroby w trakcie leczenia, przy czym w celu potwierdzenia progresji wymagany jest okres dwumiesięcznej obserwacji; 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia; 3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania, w tym toksyczności: <ol style="list-style-type: none"> a) (...) b) wymagającej przerwania leczenia zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego – w przypadku terapii <i>brentuksymabem vedotin w monoterapii</i> oraz <i>mogamulizumabem w monoterapii</i>; 4) okres ciąży lub karmienia piersią; 5) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 6) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.
Droga podania	Infuzja dożylna
Dawkowanie	Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie). Zalecana dawka mogamulizumabu to 1 mg/kg m.c. podawana w infuzji dożylny trwającej co najmniej 60 minut w dniach 1., 8., 15. i 22. cyklu 1., a następnie w dniach 1. i 15. każdego kolejnego cyklu.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Mogamulizumab to defukozylowana, humanizowana immunoglobulina IgG1 kappa, która selektywnie wiąże się z CCR4, sprzężonym z białkiem G receptorem chemokin CC, który bierze udział w migracji limfocytów do różnych narządów, w tym do skóry, co skutkuje zmniejszeniem liczby komórek docelowych. CCR4 ulega ekspresji na powierzchni niektórych komórek nowotworowych, w tym złośliwych komórek T, takich jak w MF i SS, które charakteryzują się ekspresją CCR4.

Źródło: ChPL Poteligeo; projekt programu lekowego będący załącznikiem do zlecenia MZ

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 listopada 2018 roku.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie dorosłych pacjentów z: <ul style="list-style-type: none"> • ziarniniakiem grzybiastym (ang. mycosis fungoides, MF) lub • zespołem Sézary'ego (ang. Sézary syndrome, SS), którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową.
Status leku sierocego	TAK
Warunki dopuszczenia do obrotu	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Poteligeo, EMA Poteligeo

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Poteligeo (mogamulizumab, MOG) nie był przedmiotem oceny Agencji w zakresie leczenia chorych na chłoniaki T-komórkowe (ICD-10 C84).

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Treść wskazania jest zgodna z ostatecznie zweryfikowanymi analizami. Kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej oraz poziom odpłatności prawidłowe.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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 nieziarnicznymi (chłoniakami nie-Hodgkina, ang. (Non-Hodgkin lymphomas, NHL). W obrazie histologicznym zaczynają wówczas dominować limfocyty T o większej atypii komórkowej i większych rozmiarach, które tracą stopniowo zdolność do naciekania struktur skórno-naskórkowych. Karyotyp wykazuje często złożone zaburzenia, bez zmian typowych.

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).

Obraz kliniczny

CTCL charakteryzuje odmienny przebieg kliniczny w porównaniu do typowych chłoniaków układowych. Większość pacjentów doświadcza objawów skórnych od wczesnego stadium choroby, które mogą być niejednokrotnie mylone z innymi chorobami skóry (np. łuszczyca). W późniejszych stadiach CTCL dochodzi do zajęcia przez zmiany chłoniakowe węzłów chłonnych i innych organów a w zaawansowanych stadiach nawet do owrzodzeń, wtórnych zakażeń bakteryjnych na zmianach skórnych, powiększonych węzłów chłonnych, ale i uciążliwego świądu skóry czy bólu. W większości przypadków wstępne rozpoznanie stwierdzone jest przez dermatologa i konsultację patomorfologa.

Dla MF charakterystyczna jest ewolucja zmian skórnych od swędzących, rumieniowych plam ze złuszcżającą się powierzchnią, poprzez zmiany naciekowe, aż do guzów z tendencją do rozpadu. Lokalizuje się najczęściej na klatce piersiowej, brzuchu i pośladkach.

Z kolei, dla SS, w agresywnym przebiegu obserwuje się erytrodermię, uogólnioną limfadenopatię, atypowe komórki w skórze, węzłach chłonnych i krwi obwodowej.

Rokowanie i przebieg naturalny

MF należy do chłoniaków o wieloletnim przebiegu, a całkowite wyleczenie rzadko jest możliwe. Rokowanie zależy od fazy choroby, odmiany, rozległości zmian na skórze oraz zajęcia węzłów chłonnych i/lub narządów wewnętrznych. Szacuje się, że 5 lat przeżywa blisko 88% chorych. Z kolei, w okresie wstępnym choroby czas przeżycia może wynosić nawet 25 lat, a w przypadku stadium naciekowego czas ten to ok. 5 lat, przy stadium guzowatym i z zajęciem narządów wewnętrznych – 1-2 lata.

Mimo że SS jest uważane za odrębną jednostkę chorobową od MF, obserwuje się progresję MF do SS. Jednak rokowanie w przypadku SS jest oceniane jako złe wskazując na średni okres przeżycia wynoszący od 2,5 do 5 lat od momentu rozpoznania, w zależności od objawów choroby i ich rozwoju.

Epidemiologia

CTCL stanowią ogółem 2-3% przypadków NHL oraz 65-80% wszystkich pierwotnych chłoniaków skóry. CTCL uznaje się za chorobę rzadką, tj. liczba dotkniętych nią osób nie przekracza 5/10 tys. wg EMA. Szacuje się blisko 2 tys. przypadków CTCL w Polsce.

MF oraz SS to najczęściej występujące podtypy pierwotnych CTCL. MF stanowi ok. 60% przypadków CTCL, natomiast SS poniżej 5% przypadków.

Leczenie

Terapia CTCL uzależniona jest od jego podtypu i stopnia zaawansowania choroby. Możliwe leczenie w zależności od podtypu CTCL obejmują terapie miejscowe, fototerapię, radioterapię, a w bardziej zaawansowanych stadiach leczenie systemowe. Dodatkową opcją dla młodych pacjentów w dobrym stanie ogólnym w zaawansowanych stadiach choroby jest allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. allogenic stem cell transplantation, alloH SCT), który można zastosować po niepowodzeniu terapii. Podstawą decyzji o kontynuacji lub zmianie leczenia jest doświadczenie kliniczne. W MF, ale i w SS należy rozważyć kontynuację terapii w przypadku remisji.

Źródło: Hematoonkologia.pl; Orpha.net; PTOK 2020; Rejestr Systemów Kodowania

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

3.3.1. Liczebność populacji wg danych NFZ

W tabeli oraz na wykresach poniżej przedstawiono liczbę pacjentów o unikalnych numerach PESEL, którym sprawozdano w bazie SWIAD (NFZ) świadczenia dla rozpoznań głównych lub współistniejących: C84, C84.0 oraz C84.1. Analitycy Agencji zwrócili uwagę na znaczną liczbę pacjentów sprawozdanych jako C84 obwodowy i skórny chłoniak z komórek T, bez uszczegółowienia. Uwzględniono zatem kody C84, C84.0 i C84.1, aby uzyskać najbardziej prawdopodobną liczebność pacjentów z rozpoznaniem MF i SS. Ze względu na charakter rozpatrywanej zmiennej, nie należy sumować liczb z kolejnych lat (ten sam numer PESEL może występować w kolejnych latach). Dane uwzględnione poniżej dotyczą okresu od 2014 r. do czerwca 2023 r.

Zgodnie z danymi zaprezentowanymi w tabeli poniżej, liczebność pacjentów poddanych leczeniu z możliwym rozpoznaniem C84.0 i C84.1 – jako główne lub współistniejące – oszacowano na 1537-1903 przypadków (biorąc pod uwagę pełne lata sprawozdawczości). Najwyższe liczebności odnotowano w latach 2014-2017 (powyżej 1850 unikalnych PESEL; wprowadzenie programu lekowego B.66), najniższe natomiast dla 2020-2021 r. (poniżej 1615 unikalnych PESEL; okres pandemii COVID-19). Dane dla 2023 r. wydają się być mocno zaniżone w stosunku do pozostałych lat, jednak trzeba mieć na uwadze, że dotyczą tylko pierwszej połowy sprawozdanego roku.

Wśród rozpoznań z kodem ICD-10 C84.0, tj. MF, największą liczbę odnotowano w 2022 r. (823 pacjentów) a najniższą w 2020 r. (626 chorych). Dla rozpoznań z kodem ICD-10 C84.1, tj. SS, dane liczbowe były znacznie niższe i oscylowały średnio w granicach 102 przypadków. Najwyższą liczebność sprawozdano dla 2015 r. – 128 pacjentów z unikalnym numerem PESEL (data wprowadzenia programu B.66), najniższą natomiast w 2020 r. – 86 chorych (pandemia COVID-19). Liczba pacjentów z rozpoznaniem C84.0 i C84.1 łącznie utrzymywała się na względnie stałym poziomie w latach 2015-2019, w roku 2020 odnotowano istotny spadek liczebności, natomiast od 2021 r. zaobserwowano wzrost liczby pacjentów z danym rozpoznaniem.

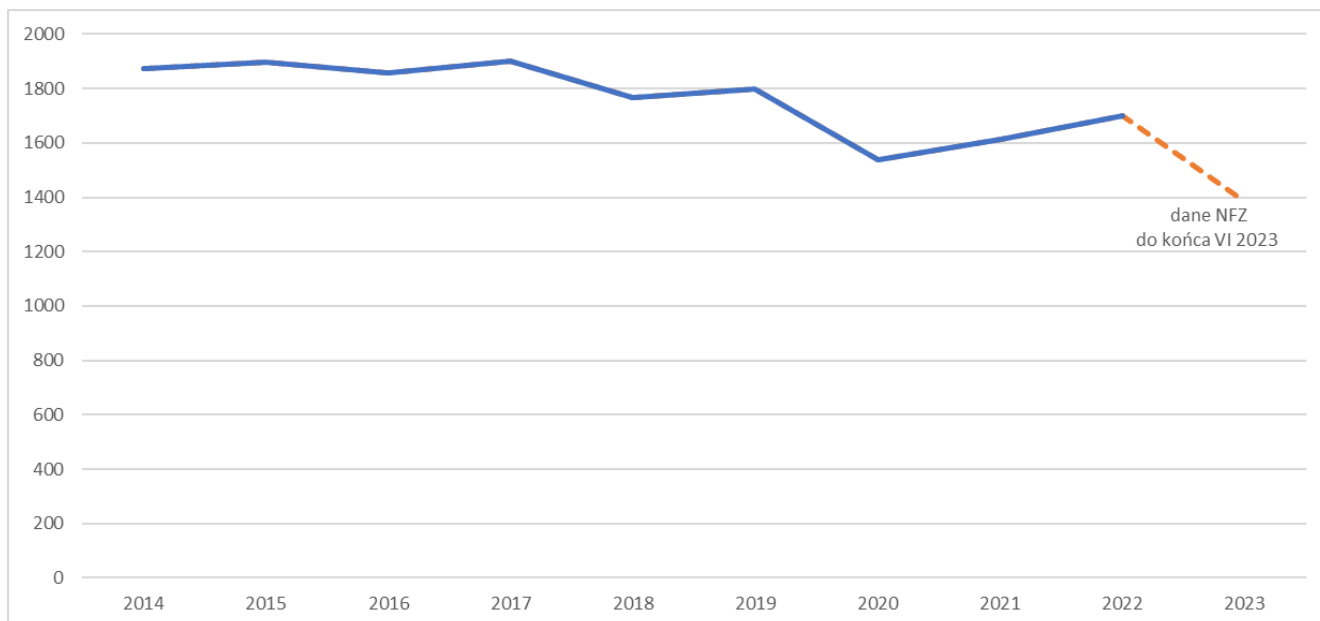
Analitycy Agencji zwracają uwagę, że odsetek pacjentów, którzy otrzymywali chemioterapię nie przekraczał w grupie sprawozdawanej jako C84.0 – 12% i wśród pacjentów z C84.1 – 25% (szczegółowe liczebności przedstawiono w tabeli poniżej).

Należy zaznaczyć, że liczba pacjentów sprawozdanych w danych NFZ jako ICD-10 C84.0 i C84.1 jest znacznie niższa niż szacunki epidemiologiczne wnioskodawcy.

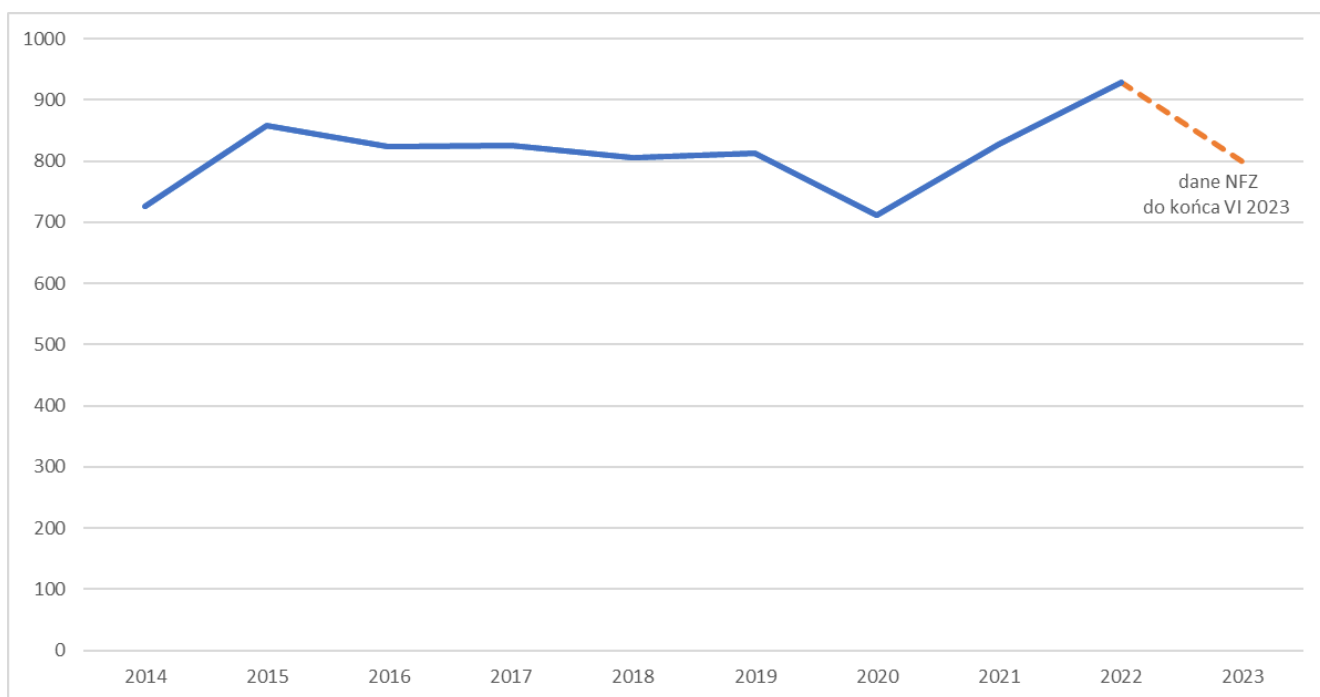
Tabela 4. Liczebność pacjentów (unikalne numery PESEL), u których sprawozdano kod ICD-10 C84, C84.0, C84.1 (główny lub współistniejący)

Unikalne numery PESEL wg ICD-10 (główne lub współistniejące)		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	I połowa 2023*
C84+C84.1+C84.1	Ogółem	1875	1896	1857	1903	1769	1799	1537	1615	1702	1384
	Chemioterapia	98	141	109	120	96	82	51	92	107	93
C84.0	Ogółem	634	730	724	710	693	719	626	723	823	716
	Chemioterapia	72	86	65	70	60	49	32	58	70	58
C84.1	Ogółem	92	128	100	115	113	94	86	105	105	83
	Chemioterapia	19	32	21	24	23	18	11	23	21	18

* dane do czerwca 2023 r. (I połowa roku)



Rysunek 1. Zestawienie liczby pacjentów (unikalne numery PESEL), u których sprawozdano kod ICD-10 C84 (z uwzględnieniem rozpoznań C84.0, C84.1 jako główne lub współistniejące)



Rysunek 2. Zestawienie liczby pacjentów (unikalne numery PESEL), u których sprawozdano kod ICD-10 C84.0 i C84.1

Objęcie refundacją produktu leczniczego MOG może spowodować włącznie do programu B.66 nowych pacjentów, dotychczas nieleczonych w ww. programie (tj. wyżej oszacowanej populacji na podstawie danych NFZ). Dlatego też przedstawione poniżej dane są tylko dopełnieniem prezentowanych informacji na temat populacji wnioskowanej (patrz tabela).

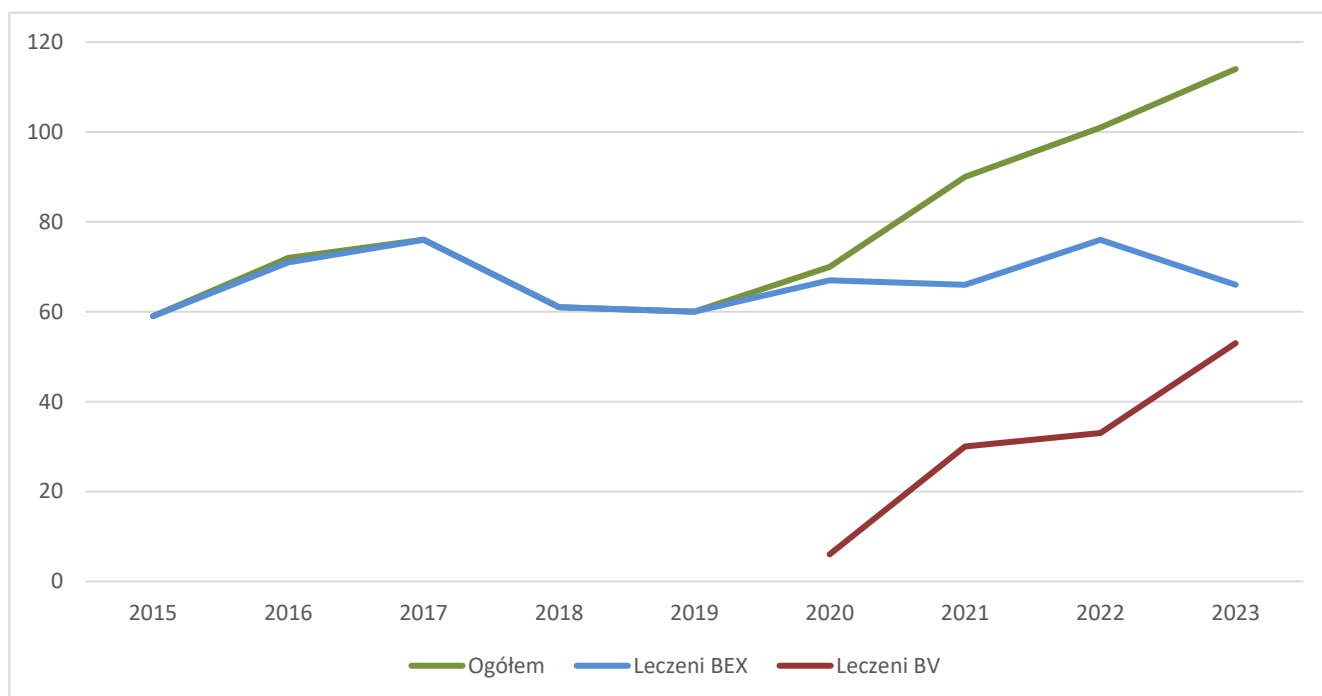
Wspomniany program lekowy B.66 funkcjonuje już od 2015 r. i obejmuje leczeniem chorych na chłoniaki T-komórkowe z uwzględnieniem MF i SS, ale również pacjentów z rozpoznaniem pierwotnie skórno chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek T (pcALCL). Zgodnie z przedstawionymi poniżej danymi, liczba pacjentów uwzględnionych w programie B.66 stopniowo wzrasta [od 2020 r., czyli od momentu włączenia terapii brentuksymabem wedotyny (BV), średnio o 15 osób rocznie]. Trzeba zaznaczyć, że uwzględnione dane za 2023 r. dotyczą jedynie połowy tego roku (sprawozdawczość do czerwca 2023 r.), dlatego też liczba pacjentów w programie może się istotnie zmienić.

Tabela 5. Liczebność dorosłych pacjentów w ramach programu lekowego B.66. Leczenie chorych na chłoniaki T-komórkowe (ICD-10 C84)

Pacjenci w B.66	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023*
Ogółem	59	72	76	61	60	70	90	101	114
Leczeni BEX	59	71	76	61	60	67	66	76	66
Leczeni BV	ND	ND	ND	ND	ND	6	30	33	53

BEX, beksaroten; BV, brentuksymab wedotyny; ND, nie dotyczy

* dane do czerwca 2023 r. (I połowa roku)



Rysunek 3. Zestawienie liczby pacjentów w programie lekowym B.66, w podziale na otrzymywany produkt leczniczy, w latach 2015-2023

3.3.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono z prośbą o opinię do 10 ekspertów klinicznych. Otrzymano dwie odpowiedzi.

Tabela 6. Podsumowanie opinii eksperckich w zakresie populacji wnioskowanej

Ekspert kliniczny	Podsumowanie opinii
<p>prof. dr hab. n. med. Małgorzata Sokołowska-Wojdyło (specjalista dermatolog-wenerolog)</p>	<p>Ekspert szacuje, że obecnie w Polsce jest ok. 2000 chorych z rozpoznaniem MF i ok. 60 z SS (chłoniak o agresywnym przebiegu – 5-letnie przeżycie to ok 40%). Liczba nowych zachorowań dla MF to ok. 400 przypadków, a dla SS – ok. 30.</p> <p>Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją to 5% (ok. 20 rocznie) dla MF i 50% (ok. 15 rocznie) dla SS.</p> <p>Ponadto, ekspert wskazuje szczególnie istotną populację mając na uwadze wnioskowaną technologię medyczną – pacjentów z zajęciem krwi obwodowej przez CTCL (MF i SS). Podkreśla, że w tej subpopulacji szczególnie wyczerpują się możliwości terapeutyczne i brak jest skutecznej alternatywy, dlatego też mając na uwadze wytyczne ESMO, EORTC, NCCN czy PTD warto rozważyć zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mogamulizumabu w MF i SS, • ECP w SS (metoda nier refundowana, wymagająca odpowiedniej aparatury, niedostępnej dla dermatologów). <p>Ekspert dodaje, że subpopulacją, która nie skorzysta ze stosowania ocenianej technologii są pacjenci IA, gdyż nie należy u nich wdrażać terapii ze względu na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przewlekłość choroby w tym stadium i kilka dostępnych opcji terapeutycznych prowadzących w tym stadium do remisji, często kilku miesięcznych – kilkuletnich (wczesne stadium MF IA może trwać nawet kilkanaście lat – bez konieczności stosowania obciążających terapii systemowych, a po nawrocie choroby we wczesnym stadium można wrócić do ostatniej skutecznej metody terapii). • niekorzystną proporcję ryzyka wynikającego z działań niepożądanych do możliwych do uzyskania korzyści.
<p>prof. dr hab. n. med. Agnieszka Owczarczyk-Saczonek (KW w dz. dermatologii i wenerologii)</p>	<p>Ekspert wskazuje, że obecnie w Polsce w zakresie MF/SS odnotowuje się 0,7-0,8 przypadków na 100 tys. osób rocznie, blisko 40% z nich mogłoby być objętych leczeniem MOG w wyniku otrzymania refundacji.</p>

W opinii prof. Owczarczyk-Saczonek (KW w dz. dermatologii i wenerologii), w Polsce odnotowuje się blisko 0,7-0,8 przypadków MF/SS na 100 tys. osób rocznie, z czego 40% mogłoby otrzymywać MOG w przypadku refundacji. Z kolei, prof. Sokołowska-Wojdyło szacuje, że pacjenci z MF w Polsce to blisko 2 tys. osób a z SS – ok. 60. Ekspert podkreśla, że rokrocznie odnotowuje się 400 nowych przypadków MF (z czego ok. 5% mogłoby otrzymywać MOG) i ok. 30 przypadków SS (gdzie blisko 50% pacjentów mogłoby być leczonych MOG). Prof. Sokołowska-Wojdyło podkreśla również, że refundacja MOG może być istotna dla pacjentów z zajęciem krwi obwodowej przez CTCL (MF/SS) ze względu na brak skutecznych opcji terapeutycznych w tej populacji.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 02.01.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było odnalezienie wytycznych dotyczących leczenia pacjentów z chłoniakami T-komórkowymi, w szczególności z MF i SS.

Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD)
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): <https://ptok.pl/>
- European Dermatology Forum (EDF): <https://www.edf.one/en/>
- European Society for Medical Oncology (ESMO): <https://www.esmo.org/>
- European Organisation of Research and Treatment of Cancer (EORTC): <https://www.eortc.org/>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN): <https://www.nccn.org/>
- United States Cutaneous Lymphoma Consortium (US CLC): <https://www.usclc.org/>
- Trip Database: <https://www.tripdatabase.com/>.

Ponadto korzystano z wyszukiwarki Google, używając haseł: „mycosis fungoides”, „Sezary syndrome”, „cutaneous T-cell lymphomas”, „CTCL”, „european”, „international”, „world”, „guideline”, „management”, „recommendation”, „consensus”, „ziarniniak grzybiasty”, „chłoniak T-komórkowy”, „europejskie”, „międzynarodowe”, „wytyczne”, „zalecenia”, „rekomendacje” i „konsensus”.

Odnaleziono 4 dokumenty dotyczące leczenia MF/SS: polskie PTOK 2020, europejskie EORTC 2023, ESMO 2018 oraz wytyczne NCCN 2023.

Zgodnie z wytycznymi w leczeniu MF i SS zaleca się stosowanie terapii ukierunkowanych na skórę, w tym miejscowe retinoidy i fototerapię, a także interferonu alfa, metoreksatu lub chemioterapii. Na kolejnym etapie leczenia wytyczne wymieniają schematy leczenia oparte o beksaroten, brentuksymab wedotyny, ECP, mogamulizumab, alemtuzumab.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2020 (Polska)	<p>MF</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia UVB (zmiany rumieniowe) i PUVA (zmiany rumieniowo-naciekowe lub naciekowe). Skuteczność PUVA można zwiększyć, dodając w leczeniu drugiej linii retinoidy (acitretin, izotretinoina), reksynoidy (beksaroten) lub IFNa; • beksaroten w postaci doustnej, w dawce do 300 mg/m², znajduje zastosowanie u chorych na MF, którzy nie odpowiedzieli na inną terapię systemową; • w pierwszej linii leczenia zaleca się stosowanie IFNa i beksarotenu w dawkach jak w stadiach mniej zaawansowanych. Rekomendowaną opcją terapeutyczną u tych chorych jest próba leczenia w ramach badań klinicznych przed wdrożeniem systemowej CTH. • w leczeniu drugiej linii chorych na MF można również zastosować doustny MTX w dawce 20–100 mg tygodniowo (w 3 dawkach podzielonych przez 12 h co 7 dni). Lek ten można łączyć z glikokortykosteroidami, PUVA i IFNa. U pacjentów w stopniu IIB–III leczenie rozpoczyna się z reguły od terapii PUVA w skojarzeniu z beksaroteniem, IFNa lub MTX; • wykazano skuteczność inhibitorów deacetylazy histonowej (HDACi, histone deacetylase inhibitors) w leczeniu chorych na MF. Dwa spośród HDACi (worinostat i depsiptyd) zostały zatwierdzone przez FDA; • u chorych z gwałtowną progresją MF zaleca się rozpoczęcie monochemioterapii od gemcytabiny lub liposomalnej doksorubicyny do stosowania w drugiej i kolejnej linii leczenia; • wśród nowych leków pojawił się temizolomid - zalecany w terapii opornych na leczenie MF IIB, III i IV; • zastosowanie polichemioterapii, np. schematu CHOP, EPOCH (etopozyd, winkrystyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, prednizon), ESHAP (etopozyd, cisplatyna, duże dawki arabinozydu cytozyny, metylprednizon) czy kladrybiny/fludarabiny w połączeniu z cyklofosfamidem (schemat CC/FC), pozwala na uzyskanie krótkotrwałej odpowiedzi;

	<ul style="list-style-type: none"> U młodych pacjentów z MF w stadiach III–IV, w dobrym stanie ogólnym, u których nie uzyskano efektu po zastosowaniu IFNa, beksarotenu, inhibitorów deacetylazy histonowej lub denileukin diftitox, przed rozpoczęciem leczenia cytostatycznego należy rozważyć przeszczepienie allogenicnych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation). W zaleceniach przytoczono także wyniki badań klinicznych dla brentuksymab wedotyny oraz mogamulizumabu. <p>SS</p> <ul style="list-style-type: none"> u chorych z powolnym przebiegiem choroby leczenie można rozpocząć od metotreksatu w dawce 15-25 mg/tydzień lub chlorambucylu w dawce 2-4 mg/dobę. Małe dawki metotreksatu są dobrze tolerowane i można je podawać długotrwale przez kilka lat; podobne zasady stosowania CTH jak w MF; u chorych z gwałtowniejszą progresją zaleca się CTH gemcytabiną lub liposomalną doksorubicyną; u młodych chorych, ze względu na krótką medianę czasu przeżycia, należy rozważyć allo-HSCT.
<p>EORTC 2023 (Europa)</p>	<p>MF</p> <p><u>Stadium IA, IIA, IB, II linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> terapię ogólnoustrojową (najczęściej łączone z PUVA, szeroko stosowane są również kombinacje z innymi metodami leczenia i ze sobą): retinoidy [poziom dowodów 2], IFN-α [poziom dowodów 2]; TSEBT (głównie T2B) [poziom dowodów 2]; brentuksymab wedotyny [poziom dowodów 2] mogamulizumab [poziom dowodów 2] niskie dawki metotreksatu [poziom dowodów 4]. <p><u>Stadium IIIA i B, II linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> jednolekowa CTH (gemcytabina, pegylowana liposomalna doksorubicyna) [poziom dowodów 3]; brentuksymab wedotyny [poziom dowodów 2] mogamulizumab [poziom dowodów 2] allo-HSCT [poziom dowodów 2]; <p><u>Stadium IIB, II linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wielolekowa CTH (najczęściej schemat CHOP) [poziom dowodów 3]; brentuksymab wedotyny [poziom dowodów 2] mogamulizumab [poziom dowodów 2] allo-HSCT [poziom dowodów 2] <p><u>Stadium IVA i IVB, II linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> CTH (gemcytabina, pegylowana liposomalna doksorubicyna, CHOP i schematy podobne do CHOP, preferowana jednolekowa CTH) [poziom dowodów 3]; radioterapia w monoterapii lub w skojarzeniu z terapiami ogólnoustrojowymi (TSEBT i miejscowa) [poziom dowodów 4]; brentuksymab wedotyny [poziom dowodów 2]; mogamulizumab [poziom dowodów 2]; alemtuzumab (głównie w B2) [poziom dowodów 3]; allo-HSCT [poziom dowodów 2]; <p>SS</p> <p><u>II linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> CTH (gemcytabina, pegylowana liposomalna doksorubicyna, CHOP i schematy podobne do CHOP) [poziom dowodów 3]; brentuksymab wedotyny [poziom dowodów 2]; mogamulizumab [poziom dowodów 2]; alemtuzumab (głównie w B2) [poziom dowodów 3]; allo-HSCT [poziom dowodów 2]. <p><i>poziom dowodów:</i></p> <p>1 – przegląd systematyczny badań randomizowanych lub badań N z 1 (pojedyncze studium przypadku) 2 – badanie RCT lub badanie obserwacyjne o spektakularnym efekcie 3 – nierandomizowane badanie kohortowe/przedłużenia badań 4 – serie przypadków, badania kliniczno-kontrolne lub badania z historyczną grupą kontrolną 5 – zalecenie oparte na mechanizmie działania</p>
<p>ESMO 2018 (Europa)</p>	<p>MF</p> <p><u>Stadium IA-IIA</u></p> <p>II linia leczenia: terapie ukierunkowane na skórę (głównie PUVA) + reinydy [III, B], terapie ukierunkowane na skórę (głównie PUVA) + IFN-α [III, B], retinoidy [III, B], IFN-α [III, B], retinoidy + IFN-α [II, B], TSEBT [IV, A];</p> <p><u>Stadium IIB</u></p> <p>II linia leczenia: gemcytabina [IV, B], liposomalna doksorubicyna [IV, B], brentuksymab wedotyny [II, B], wielolekowa CTH [IV, B], allo-HSCT [V, C];</p>

	<p><u>Stadium III</u> II linia leczenia: TSEBT [IV, B]</p> <p><u>Stadium IV</u> II linia leczenia: wielolekowa CTH [IV, B], allo-HSCT [V, C];</p> <p>SS II linia leczenia: alemtuzumab w niskich dawkach [IV, A], gemcytabina [V, B], liposomalna doksorubicyna [V, B], wielolekowa CTH [IV, B], allo-HSCT [IV, C]</p> <p>MF/SS</p> <ul style="list-style-type: none"> • mogulizumab wykazał znaczącą skuteczność kliniczną w MF/SS, szczególnie u chorych z zajęciem krwi; • wielolekowa CTH jest wskazana tylko u chorych z MF z wysuniętymi węzłami chłonnymi lub zajęciem narządów trzewnych (stadium IV) lub u chorych z rozległym stadium guza MF, których nie można kontrolować za pomocą terapii ukierunkowanych na skórę i immunomodulujących, lub u których nieskuteczna była jednolekowa CTH; • miejscowe łagodzenie zmian skórnych i pozaskórnych w MF można osiągnąć za pomocą miejscowej radioterapii w dawce do ≥ 8 Gy [III, A]; • u młodych chorych z opornym, postępującym MF lub SS należy rozważyć allo-HSCT [IV, C]. <p><i>Siła rekomendacji: A – zdecydowanie zalecane, mocne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi B – ogólnie zalecane, mocne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną C – opcjonalne, niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem D – generalnie niezalecane, umiarkowane dowody świadczące o skuteczności lub niekorzystnych skutkach E – niezalecane, mocne dowody przeciwko skuteczności lub świadczące o niekorzystnych skutkach</i></p> <p><i>Poziom dowodów: I – dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niskie prawdopodobieństwo błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją bez heterogeniczności, II – dowody z małych lub dużych badań RCT, w przypadku których istnieje podejrzenie błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań, w których wykazano heterogeniczność; III – dowody z prospektywnych badań kohortowych, IV – dowody z retrospektywnych badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych, V – dowody z badań bez grupy kontrolnej, opisów przypadków, opinii ekspertów</i></p>
<p>NCCN 2023 (Świat)</p>	<p>MF Wszystkie poniższe rekomendacje na poziomie 2a, chyba że wskazano inaczej.</p> <p><u>Stadium IA (tylko ograniczone zajęcie skóry, <10% BSA):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapie ukierunkowane na skórę (ograniczone do skóry/miejscowe) w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi terapiami ukierunkowanymi na skórę [2A]: miejscowa radiacja, fototerapia (UVB, NB-UVB w przypadku zmian rumieniowych/zmian naciekowych, PUVA/UVA-1 dla grubszych zmian naciekowych lub guzów) [2A]; miejscowa karmustyna [2B]; miejscowe kortykosteroidy [2A]; miejscowy imikwimod [2A]; miejscowa mechlorektamina [iperyt azotowy] [2A]; miejscowe retinoidy (beksaroten, tazaroten) [2A]; • preferowane schematy: beksaroten, interferon alfa, metotreksat <p><u>Stadium IB (choroba ograniczona do skóry z $\geq 10\%$ BSA) – Stadium IIA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapie ukierunkowanymi na skórę j.w. (ograniczone do skóry/miejscowe) w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi terapiami ukierunkowanymi na skórę [2A]; lub + terapia systemowa: <p>preferowane schematy: beksaroten, brentuksymab wedotyny, interferon alfa, metotreksat, mogamulizumab, romidepsyna, worinostat.</p> <p><u>Stadium IIB</u> ograniczone zmiany nowotworowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowa radioterapia ± terapie ukierunkowane na skórę lub terapie ogólnoustrojowe ± miejscowa radioterapia [2A]; • preferowane schematy: beksaroten, brentuksymab wedotyny, interferon alfa, metotreksat, mogamulizumab, romidepsyna, • inne rekomendowane schematy: worinostat, pembrolizumab <p>uogólnione zmiany nowotworowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TSEBT (ang. Total skin electron beam therapy) - niskodawkowe napromieniowanie całej skóry wiązką elektronów (po TSEBT można rozważyć adjuwantową terapię ogólnoustrojową [2A]) lub terapie ogólnoustrojowe ± terapie ukierunkowane na skórę; • preferowane schematy: beksaroten, brentuksymab wedotyny, gemcytabina interferon alfa, doksorubicyna liposomalna metotreksat, mogamulizumab, pralatreksat romidepsyna, • inne preferowane schematy: worinostat, pembrolizumab • terapia skojarzona: ECP (ang. Extracorporeal Photopheresis - fotofereza pozaustrojowa) + interferon alfa + retinoidy (ECP może być bardziej odpowiednie jako terapia systemowa u pacjentów z zajęciem krwi) <p><u>Stadium III (choroba erytrodemiczna)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapie ogólnoustrojowe ± terapie ukierunkowane na skórę; • preferowane schematy: beksaroten, brentuksymab wedotyny, ECP, interferon alfa, metotreksat, mogamulizumab, romidepsyna,

<ul style="list-style-type: none"> • terapia skojarzona: ECP + interferon alfa lub retinoidy, ECP + interferon alfa + retinoidy, interferon alfa + retinoidy • inne preferowane schematy: worinostat <p><u>Stadium IV</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapie ogólnoustrojowe ± radioterapia • preferowane schematy: brentuksymab wedotyny, gemcytabina doksorubicyna liposomalna, pralatreksat, romidepsyna. <p>SS</p> <p><u>niskie/umiarkowane obciążenie (całkowita liczba komórek Sèzary'ego <5 K/mm³):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • preferowane terapie ogólnoustrojowe ± terapie ukierunkowane na skórę; • preferowane schematy: beksaroten, ECP, interferon alfa, metotreksat, mogamulizumab, romidepsyna, worinostat • terapia skojarzona: ECP + interferon alfa lub retinoidy, ECP + interferon alfa + retinoidy, interferon alfa + retinoidy • inne preferowane schematy: alemtuzumab, brentuksymab wedotyny, gemcytabina, doksorubicyna liposomalna, pemprolizumab, pralatreksat <p><u>wyższe obciążenie (całkowita liczba komórek Sèzary'ego >5 K/mm³):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapie ogólnoustrojowe ± terapie ukierunkowane na skórę; preferowane schematy: mogamulizumab, romidepsyna • terapia skojarzona: ECP + interferon alfa lub retinoidy, ECP + interferon alfa + retinoidy, interferon alfa + retinoidy • inne preferowane schematy: alemtuzumab, beksaroten, brentuksymab ECP, gemcytabina, interferon alfa, doksorubicyna liposomalna, metotreksat, pemprolizumab, pralatreksat, worinostat <p><i>Siła rekomendacji: 1 – oparta na dowodach wysokiej jakości, jednogłośnie zgodność NCCN do zasadności rekomendacji 2A – oparta na dowodach niższej jakości, jednogłośnie zgodność NCCN do zasadności rekomendacji 2B – oparta na dowodach niższej jakości, zasadność rekomendacji oparta na konsensusie NCCN 3 – oparta na dowodach o dowolnym poziomie, brak zgodności NCCN co do zasadności rekomendacji Preferowane interwencje – interwencje, które opierają się na najwyższej skuteczności, bezpieczeństwie i dowodach oraz w stosownych przypadkach, przystępności cenowe</i></p>
--

CTH – chemioterapia; ECP (ang. Extracorporeal Photopheresis) - fotofereza pozaustrojowa; EORTC - European Organisation of Research and Treatment of Cancer; ESMO – European Society for Medical Oncology; HDACi – (ang. histone deacetylase inhibitor) – inhibitor deacetylazy histonowej; IFN alfa – interferon; MF – (ang. mycosis fungoides) – ziarniniak grzybiasty; MTX – metotreksat; NCCN - National Comprehensive Cancer Network; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; PUVA – (ang. Psoralen Ultra-Violet A – fotochemioterapia psolarenem i ultrafioletem A; SS – (ang. Sèzary syndrome) Zespół Sèzary'ego; TSEBT - (ang. Total skin electron beam therapy - niskodawkowe napromieniowanie całej skóry wiązką elektronów; UVB - ang. ultraviolet B – promieniowanie ultrafioletowe typu B;

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono z prośbą o opinię do 10 ekspertów klinicznych. Otrzymano dwie odpowiedzi.

Tabela 8. Podsumowanie opinii eksperckich w zakresie rekomendowanych/stosowanych technologii medycznych i ich skuteczności klinicznej

Ekspert kliniczny	Podsumowanie opinii
<p>prof. dr hab. n. med. Małgorzata Sokółowska-Wojdyło (specjalista dermatolog-wenerolog)</p>	<p><u>W zakresie wnioskowanej technologii medycznej – MOG</u></p> <p>Ekspert wskazuje, że przedmiotowy program lekowy jest niezbędny dla pacjentów, którzy nie uzyskali korzyści z pierwszej linii leczenia systemowego (pierwsza systemowa linia leczenia w Polsce to równolegle metotreksat lub pegylowany interferon alfa, już po wcześniej stosowanych miejscowych glikokortykosteroidach i fototerapii).</p> <p>Zgodnie z rekomendacjami i wynikami badań klinicznych MOG powinien być stosowany od stadium IB do IV, ale ze względu na ryzyko działań niepożądanych – jako minimum druga linia leczenia systemowego. W przypadku MF można rozważyć zastosowanie MOG po BEX, ale w przypadku SS – równolegle do BEX, którego skuteczność w SS jest ograniczona.</p> <p>MOG nie powinien być stosowany dopiero po BV, ponieważ do tego ostatniego kwalifikowani są pacjenci z MF CD30+, a brak jest jednoznacznych wyników badań na temat skuteczności MOG u pacjentów z transformacją wielkokomorkową.</p> <p><u>MOG w badaniach klinicznych</u></p> <p>MOG został zatwierdzony do leczenia pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie CTCL. W badaniu fazy 1/2 z udziałem 41 pacjentów z MF lub SS, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia ogólnoustrojowego, ORR dla MOG (podawanego dożylnie w dawce 1,0 mg/kg mc. tygodniowo przez 4 tygodnie, a następnie co 2 tygodnie aż do progresji choroby) wyniósł 37%, z 47% ORR w SS. Trzech pacjentów miało CR na leczenie, a mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 11,4 miesiąca. Te obiecujące wyniki doprowadziły do badania III fazy MAVORIC dotyczącego MOG u 372 pacjentów z MF lub SS, u których wystąpiła progresja po co najmniej jednej linii wcześniejszego leczenia</p>

	<p>systemowego. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej MOG lub worinostat (inhibitor deacetylazy histonowej) z pierwszorzędnym punktem końcowym PFS. Badanie ekspresji CCR4 nie było obowiązkowe, ale analiza wykazała ekspresję CCR4 w skórze u 97% pacjentów, bez różnicy w odpowiedzi na podstawie poziomu ekspresji. MOG spowodował znacząco poprawę PFS wynoszącą 7,7 miesiąca w porównaniu z 3,1 miesiąca w przypadku worinostatu. Wyniki wcześniejszych badań sugerowały zasadność zastosowania MOG w stadiach III/IV choroby, ale nie w stadiach IB/II. MOG okazał się skuteczniejszy w SS niż w MF. ORR wyniósł 28% w porównaniu z 5% w przypadku worinostatu, przy medianie DOR wynoszącej odpowiednio 14,1 i 9,1 miesiąca. Odpowiedzi na MOG były wyższe w krwi (68%) niż w skórze (42%) lub węzłach chłonnych (17%). Najczęstsze działania niepożądane MOG wykazywały nasilenie 1 stopnia i obejmowały reakcje związane z wlewem (32%), osutkę polekową (20%), biegunkę (23%) i zmęczenie (22%).</p> <p>Immunoterapię zaleca się jako terapię drugiego rzutu, w sytuacjach klinicznych w których przeważają korzyści nad ryzykiem. W przypadku ekspresji antygenu CD30 (pacjent bez neuropatii), należy rozważyć BV. W przypadku pozostałych pacjentów trzeba rozważyć MOG mogący zapewnić trwałą odpowiedź nawet w zaawansowanym SS (bez transformacji dużych komórek).</p> <p><u>W zakresie pozostałych technologii</u></p> <p>Dotyczy MF w stadiach I-IV i SS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ograniczony dostęp do fototerapii ze względu na odległość miejsca zamieszkania pacjentów od ośrodków stosujących metodę m.in. uniwersyteckich centrów klinicznych, oddziałów/poradni stosujących fototerapię (zabiegi 3 razy w tygodniu min. 3 miesiące); • Mechloretamina – lek znany na świecie od ok. 50 lat (początkowo w formie proszku, później maści, teraz żelu), metoda - I linii leczenia w USA, II linii w Izraelu, w Europie zarejestrowana na podstawie badania z 2013 roku - do terapii IA-IIA, ale stosowana powszechnie również razem z pegylovanym interferonem alfa, BEX i in. (razem z terapią systemową) – w Polsce tylko w ramach RDTL – powinien być dostęp po braku skuteczności glikokortykosteroidów miejscowych; • Dermatolog nie może wdrożyć pegylowanego interferonu alfa – pacjent musi udać się do hematologa lub onkologa (co utrudnia leczenie, gdy pacjent np. równolegle stosuje fototerapię – musi chodzić do dwóch poradni jednocześnie – dermatologicznej na fototerapię i do onkologicznej lub hematologicznej po interferon); • Metotreksat – bez refundacji w CTCL (szczególnie dokuczliwe 100% płatności przez pacjenta w przypadku pozajelitowych postaci leku, stosowanych gdy pacjent nie toleruje leku doustnego); • BEX i BV – mała liczba ośrodków leczących; • ECP (fotofereza pozaustrojowa) – brak refundacji w MF i SS pomimo iż metodę wymyślono do leczenia chłoniaków skóry, a aparaturę do ECP posiada każda klinika i oddział, w której dokonuje się transplantacji komórek macierzystych/szpiku czy narządów litych (ponieważ refundowana w ostrych postaciach GVHD tzn. przeszczep przeciw gospodarzowi).
<p>prof. dr hab. n. med. Agnieszka Owczarczyk-Saczonek (KW w dz. dermatologii i wenerologii)</p>	<p><u>W zakresie wnioskowanej technologii medycznej – MOG</u></p> <p>Ekspert podkreśla, że wprowadzenia MOG do programu lekowego poprawiłoby rokowanie i czas przeżycia w przedmiotowym wskazaniu.</p> <p>Jako istotne klinicznie punkty końcowe ekspert wskazuje: (1) redukcja wskaźnika oceny zaawansowania klinicznego wg skali Ann Arbor; (2) brak progresji choroby w trakcie leczenia; (3) wydłużenie czasu przeżycia; (4) brak toksyczności leczenia (nieakceptowalna w stopniu 3 lub 4 wg klasyfikacji WHO).</p> <p><u>W zakresie pozostałych technologii</u></p> <p>Ekspert wśród aktualnie stosowanych technologii medycznych w przedmiotowym wskazaniu wymienia: PUVA lub UVB 311, MTX (wskazując jako najtańszą opcję) oraz BEX. Podkreśla jednak, że obecnie jest mało ośrodków dermatologicznych w Polsce dysponujących programem B.66 wykorzystującym BEX lub BV.</p> <p>Zaznacza, że leczenie standardowe (terapia UV, MTX, retinoidy) jest często mało skuteczne i obserwuje się progresję choroby. Z ośrodków dermatologicznych, w których brak jest realizowanego programu lekowego, pacjent powinien trafić do ośrodków hematologicznych, gdzie z powodu przepelnienia nie jest możliwe szybkie kontynuowanie leczenia, co też prowadzi do progresji choroby.</p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

W obowiązującym programie lekowym B.66 znajdują się obecnie dwie opcje terapeutyczne – beksaroten (BEX) oraz brentuksymab wedotyny (BV). W ramach refundacji aptecznej dostępne są leki zawierające cyklosporynę, metotoreksat, prednizolon i mykofenolan mofetylu. Ponadto w ramach katalogu chemioterapii dostępne są 23 substancje lecznicze wskazane w tabeli poniżej. Ceny BV i BEX oszacowane na podstawie danych NFZ wynoszą odpowiednio [REDACTED]

Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane w ramach programu B.66

Substancja	Produkt	Opakowanie	GTIN	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	Limit [zł]
1129.0 Beksaroten							
Bexarotenum	Targretin, kaps. miękkie, 75 mg	100 szt.	05909990213504	3 200,00	3 456,00	3 663,36	3 663,36
1142.0 Brentuksymab vedotin							
Brentuximabum vedotinum	Adcetris, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.	05909991004545	12 000,00	12 960,00	13 737,60	13 737,60

Tabela 10. Substancje czynne refundowane w przedmiotowym wskazaniu w ramach katalogu chemioterapii


Substancja	Numer załącznika
Bleomycin sulphate	Załącznik C.3.
Busulfanum	Załącznik C.4.
Chlorambucilum	Załącznik C.8.
Cisplatinum	Załącznik C.10.
Cladribinum	Załącznik C.12.
Cyklophosphamidum	Załącznik C.13.
Cytarabinum	Załącznik C.14.
Dacarbazinum	Załącznik C.16.
Doxorubicinum	Załącznik C.20.
Doxorubicinum liposomanum ^a	Załącznik C.21.b.
Epirubicinum	Załącznik C.23.
Etoposidum	Załącznik C.24.
Fludarabinum	Załącznik C.25.
Ifosfamidum	Załącznik C.31.
Melphalanum	Załącznik C.39.
Mercaptopurinum	Załącznik C.40.
Methotrexatum ^b	Załącznik C.41.
Oxaliplatinum	Załącznik C.46.b.
Pegaspargasum	Załącznik C.48.
Tioguaninum	Załącznik C.56.
Vincristinum	Załącznik C.61.
Plerixaforum ^c	Załącznik C.71.
Pegintereronum alfa-2a	Załącznik C.79.b.

a) U osób z czynnikami ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych; b) Uwzględniony również w wykazie A1; c) U osób z planowanym wykonaniem autologicznego przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych.

Należy podkreślić, że zgodnie z danymi NFZ, odsetek pacjentów, którzy otrzymywali chemioterapię w ramach sprawozdawanych kodów C84.0 i C84.1 nie przekraczał 25% populacji z tym rozpoznaniem.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
brentuksymab wedotyny, beksaroten oraz komparator zbiorczy ECM	 <p>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).</p>	wybór prawidłowy

Komentarz Analityków:

Ze względu na ograniczenia wynikające z zapisu programu lekowego brentuksymab wedotyny jest komparatorem dla subpopulacji pacjentów z obecnym antygenem CD30, po nieskutecznym stosowaniu beksarotenu.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z ziarniniakiem grzybiastym lub zespołem Sézary'ego, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową. Szczegółowa charakterystyka wnioskowanej populacji docelowej	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy wcześniej nieleczeni.	-
Interwencja	Produkt leczniczy Poteligeo® stosowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL). Zalecana dawka mogamulizumabu to 1 mg/kg mc. podawana w infuzji dożyłnej trwającej co najmniej 60 minut. Produkt leczniczy Poteligeo® podaje się raz w tygodniu w dniach 1, 8, 15 i 22 pierwszego cyklu trwającego 28 dni, a następnie co dwa tygodnie w dniach 1 i 15 każdego następnego 28-dniowego cyklu, aż do progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnych objawów toksyczności.	Inne niż wymienione	-
Komparator	Leki stosowane w ramach Programu lekowego B.66: <ul style="list-style-type: none"> brentuksymab wedotyny; beksaroten; komparator zbiorczy ECM (obejmuje opcje terapeutyczne stosowane w obecnej praktyce klinicznej zgodnie ze wskazaniem klinicznym u chorego, m.in. MTX, chemioterapię, interferon). 	Niezgodny z założonym	-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); przeżycie całkowite (OS); odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR); czas trwania odpowiedzi na leczenie; czas do uzyskania odpowiedzi (TTR); jakość życia (Skindex-29, FACT-G, EQ-5D-3L, ItchyQoL, skala Likerta) oraz profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). 	Niezgodne z założonymi	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Badania eksperymentalne z grupą kontrolną; badania obserwacyjne z grupą kontrolną; badania jednoramienne, opracowania wtórne Badania opublikowane w formie pełnotekstowej, populacja badana >15 osób w grupie, opublikowane w j. polskim i j. angielskim 	Niezgodne z założonymi	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania w bazach MEDLINE, EMBASE oraz The Cochrane Library. Dodatkowo przeszukano strony EMA, FDA, ADR Reports oraz URPLWMIpB i WHO UMC. Jako datę wyszukiwania podano 29.05.2023 r.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie MEDLINE (przez PubMed). Przeszukiwanie zostało przeprowadzone 4 stycznia 2023 r. W wyniku wyszukiwań własnych Analitycy nie odnaleźli dodatkowych publikacji.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeszukiwania baz głównych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z żadnym z komparatorów w rozpatrywanej populacji docelowej.

W ramach analizy badań pierwotnych do przeglądu wnioskodawcy włączono:

- badanie RCT MAVORIC (Kim 2018), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo mogamulizumabu (MOG) względem worinostatu (WOR) u dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym lub zespołem Sézary'ego, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową.

W badaniu MAVORIC komparatorem jest worinostat, który nie jest zarejestrowany w Unii Europejskiej, a tym samym nie stanowi praktyki klinicznej w Polsce. Jest to jedyne badanie RCT dla MOG w omawianym wskazaniu.

- jednoramienne badanie OMEGA (Beylot-Barry 2023), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo mogamulizumabu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. real world) u dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym lub zespołem Sézary'ego;

Przedstawiono także wyniki analizy MAIC, w której przeprowadzono porównanie pośrednie wyników badań MAVORIC oraz ALCANZA. Jej celem było pośrednie porównanie skuteczności mogamulizumabu i brentuksymabu wedotyny. Ponadto podjęto próbę wykazania, że skuteczność ramienia beksaroten/MTX z badania ALCANZA jest porównywalna ze skutecznością WOR z badania MAVORIC.

Włączono także jednoramienne badanie Muniesa 2023, zawierające wyniki oceny rzeczywistej praktyki klinicznej dla jednego z wybranych komparatorów – BV, wyniki przedstawione w AKL wnioskodawcy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
MAVORIC (Kim 2018) Źródło finansowania: Kyowa Kirin	Typ: wieloośrodkowe, randomizowane, badanie III fazy Liczba ośrodków: 61 ośrodków w 11 krajach Randomizacja: 2:1 (interwencja vs komparator) Randomizacja ze stratyfikacją według podtypu chłoniaka skóry T-komórkowego (MF vs SS) i stadium choroby (IB–II vs III–IV) przy pomocy interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej; Zaślepienie: brak Typ hipotezy: superiority Interwencja: MOG w dawce 1 mg/kg mc. w infuzji dożylniej. Długość jednego cyklu wynosiła 28 dni. Chorzy otrzymywali MOG: • w pierwszym cyklu: w 1., 8., 15. i 22. dniu; • w kolejnych cyklach: w 1. i 15. dniu. Komparator: WOR p.o. w dawce 400 mg raz dziennie Chorzy mogli kontynuować stosowanie steroidów miejscowych o małej lub	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • histologicznie potwierdzony nawrotowy lub oporny na leczenie MF/SS; • wiek ≥ 18 r.ż. (w Japonii ≥ 20 r.ż.) • stadium choroby IB–IVB; • co najmniej jedno leczenie MF/SS ogólnoustrojowe zakończone niepowodzeniem wywiadzie; • wynik w skali sprawności wg ECOG ≤ 1; • wyniki parametrów hematologicznych i wątrobowych na odpowiednim poziomie; • czynność nerek na odpowiednim poziomie; • w przypadku leczenia przeciwciałem anti-CD4 lub alemtuzumabem w wywiadzie liczba komórek CD4+ musiała wynosić co najmniej 200/mm³ Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> • obecność LCT na początku badania; • leczenie mogamulizumabem w wywiadzie; • leczenie worinostatem w wywiadzie (krótka ekspozycja bez progresji lub oznak toksyczności była • dozwolona z zatwierdzeniem przez sponsora); • obecność przerzutów do OUN; • aktywna choroba autoimmunologiczna; 	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); • przeżycie całkowite (OS); • odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR); • czas trwania odpowiedzi na leczenie; • czas do uzyskania odpowiedzi (TTR); • jakość życia (Skindex-29, FACT-G, EQ-5D-3L, ItchyQoL, skala Likerta) oraz • profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>średniej sile działania lub ogólnoustrojowych w małych dawkach (≤ 20 mg), jeśli stosowali je co najmniej przez 4 tyg. przed rozpoczęciem badania</p> <p>Czas obserwacji: 3 lata</p> <p>Liczba pacjentów: MOG: 186 WOR: 186</p>	<ul style="list-style-type: none"> obecność klinicznie istotnych niekontrolowanych chorób współistniejących; przeszczepienie allogeniczne w wywiadzie; leczenie ukierunkowane na skórę CTCL w czasie 2 tyg. przed randomizacją lub leczenie ogólnoustrojowe CTCL w czasie 4 tyg. przed randomizacją. 	
<p>OMEGA (Beylot-Barry 2023) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Kyowa Kirin Pharma</p>	<p>Typ: Badanie retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe</p> <p>Liczba ośrodków: 14 ośrodków we Francji</p> <p>Interwencja: Przyjęta co najmniej jedna dawka mogamulizumabu</p> <p>Czas obserwacji: dane były zbierane do marca 2020 r., chorych włączano od 19.02.2014 r. do 02.03.2020 r. Mediana okresu obserwacji wyniosła 4,6 mies. (zakres: 0,5; 71,6);</p> <p>Liczba pacjentów: MOG: 122</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż. przyjęcie co najmniej 1 dawki MOG w celu leczenia MF lub SS do 03.2020 r. 	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie (całkowita odpowiedź na leczenie (CR) lub częściowa odpowiedź na leczenie (PR)); całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR), czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie; odpowiedź na leczenie w poszczególnych kompartmentach; czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS); przeżycie całkowite (OS)

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocena jakości badań pierwotnych

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości metodologicznej badania MAVORIC zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego zaproponowaną przez Cochrane.

Poniżej przedstawiono szczegóły oceny ryzyka błędu systematycznego wykonanej przez wnioskodawcę.

Tabela 14. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniu MAVORIC według narzędzia Cochrane

Punkt końcowy	Błąd selekcji (ang. selection bias)	Błąd przeprowadzenia badania (ang. performance bias)	Błąd detekcji (ang. detection bias)	Błąd związany z utratą pacjentów z badania (ang. attrition bias)	Błąd raportowania (ang. reporting bias)	Inne źródła błędu
MAVORIC	Niskie	Wysokie*	Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie**

* brak zaślepienia

** chorzy przyjmujący worinostat przez co najmniej dwa cykle (1 cykl trwa 28 dni), u których wystąpiła progresja choroby lub nietolerowana toksyczność pomimo zmniejszenia dawki i odpowiedniego postępowania w przypadku zdarzeń niepożądanych mogli przejść na leczenie mogamulizumabem.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

Ze względu na brak zaślepienia chorych oraz badaczy ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji było wysokie (dot. MAVORIC).

Dodatkowe uwagi analityków Agencji

W badaniu MAVORIC zastosowano jednokierunkowy crossover. 72% pacjentów z chorobą w cięższym stadium, po uzyskaniu progresji choroby zmieniło leczenie z worinostatu na mogamulizumab. Z tego względu, w określonym okresie obserwacji, nie było możliwe wykrycie różnic w całkowitym czasie przeżycia, a uzyskany OS w grupie worinostatu był mocno zaburzony.

Kryteria włączenia do badania MAVORIC obejmują pacjentów z ECOG ≤ 1 , natomiast projekt programu lekowego do leczenia MOG dopuszcza pacjentów, których stan sprawności wynosi 0-3 według skali ECOG.

Ograniczenia syntezy według wnioskodawcy

- Populacja uwzględniona w badaniach jest szersza względem szczegółowych zapisów programu lekowego. Takie podejście jest charakterystyczne dla sytuacji, w których wskazanie rejestracyjne jest zawężone zapisami Programu lekowego. Należy jednak podkreślić, że w analizie uwzględnione zostały dane w podgrupach pozwalające na wnioskowanie w populacji jak najbardziej zbliżonej do wnioskowanej.
- Badanie główne porównuje MOG z WOR, gdzie WOR nie jest opcją terapeutyczną finansowaną w polskim systemie opieki zdrowotnej. Substancja ta nie jest zarejestrowana w krajach Unii Europejskiej u chorych z MF/SS, jak również nie jest stosowana w brytyjskiej praktyce klinicznej.
- Analiza kliniczna zakłada, że worinostat jest dobrym przybliżeniem obecnej praktyki klinicznej i może w znacznym stopniu odzwierciedlać skuteczność i bezpieczeństwo złożonego komparatora, tzn. zbioru terapii stanowiących aktualną praktykę kliniczną. Zdecydowano o wykorzystaniu wyników skuteczności uzyskanych w analizie porównania pośredniego dostarczonego przez wnioskodawcę. W dokumencie tym analizowano wyniki z badań MAVORIC oraz ALCANZA w celu porównania skuteczności WOR i physican's choice. Wyniki otrzymanego porównania pośredniego wskazują, że skuteczność ramienia physican's choice z badania ALCANZA porównywalna jest ze skutecznością worinostatu. Ponadto analogiczna procedura polegająca na przyjęciu założenia, że wyniki dla worinostatu można uznać, za przybliżenie wyników dla praktyki klinicznej została już przedstawiona w piśmiennictwie, przede wszystkim we wniosku złożonym do NICE, który zakończył się refundacją mogamulizumabu.
- Część wyników z badania MAVORIC nie została opublikowana w formie pełnotekstowej publikacji, dlatego też w ramach analizy przedstawiono dane pochodzące z dokumentu EMA 2019.
- Część danych wykorzystanych w analizie przedstawiono na podstawie materiałów konferencyjnych i danych od wnioskodawcy. Zostały one jednak włączone z uwagi na zawartość informacji dodatkowych względem publikacji pełnotekstowych.

Komentarz analityków Agencji

Głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy 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.

Analiza MAIC

Dodatkowo, w AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki analizy MAIC. Porównanie pośrednie zawsze wiąże się niższą wiarygodnością uzyskanych wyników. Wynika to z metodyki porównania oraz heterogeniczności uwzględnionych prób klinicznych. 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.

Wnioskodawca przyjął założenie, że „efekt kliniczny worinostatu odzwierciedla ten dla beksarotenu/metotreksatu. Wykorzystano zatem wyniki badania MAVORIC jako podstawę wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie mogamulizumabu w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami: brentuksymabem wedotyny, beksarotennem i ECM”. Wnioski te należy traktować z dużą ostrożnością.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Badanie MAVORIC

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej 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.

Wyniki istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

Charakterystyka populacji

Mediana wieku pacjentów włączonych do badania wyniosła 64 lat w grupie badanej i 65 w grupie kontrolnej. Mężczyźni stanowili kolejno 59% i 58%. Większość pacjentów to osoby rasy kaukaskiej (67% i 73%). Do grupy przyjmującej MOG włączono 44% osób z zespołem Sèzary'ego, natomiast do grupy WOR 47%. 99% pacjentów było w stopniu sprawności 0-1 wg ECOG.

Skuteczność kliniczna

W badaniu MAVORIC analiza pierwotna obejmowała ocenę punktów końcowych wg oceny badacza (ang. investigator-assessed) część z nich podlegała dodatkowo analizie wg niezależnej oceny (ang. independent review). Spośród chorych zrandomizowanych do grupy WOR, 136 chorych (73,1%) przeszło do grupy MOG w trakcie trwania badania. Powodami zmiany terapii na mogamulizumab była progresja choroby (109 chorych) i nietolerancja leczenia (27 chorych).

Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, ang. progression-free survival) oraz przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival)

Zgodnie z wynikami, mediana PFS choroby wyniosła 7,7 miesiąca w grupie MOG i 3,1 miesiąca w grupie WOR. Uzyskany HR: 0,53 (95% CI: 0,41; 0,69) był istotny statystycznie. Wyniki zostały potwierdzone w niezależnej ocenie (ang. independent review).

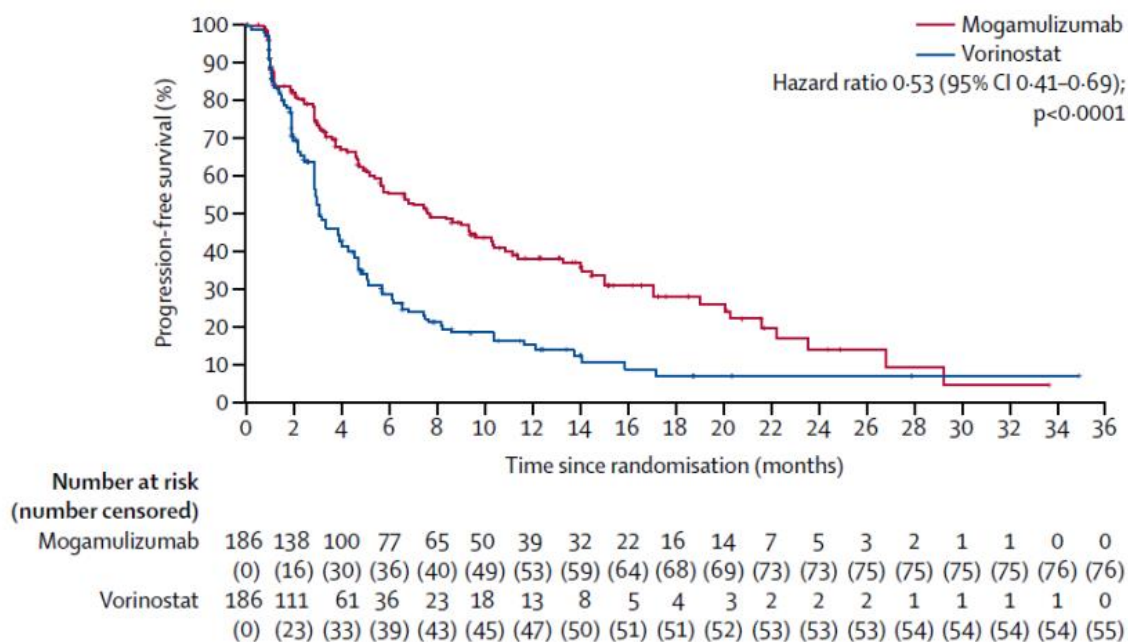
W grupie mogamulizumabu nie osiągnięto mediany OS, natomiast w grupie WOR wyniosła 43,9 miesiąca.

Przedstawiono także wyniki z uwzględnieniem stadium choroby (IB/II oraz III/IV), które również wskazują na przewagę MOG względem WOR, ale istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść MOG uzyskano tylko w podgrupie chorych w stadium III/IV.

Tabela 15. Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS)

Parametr	MOG mediana (95% CI) [miesiące]	N	WOR mediana (95% CI) [miesiące]	N	HR (95% CI)	Wartość p
populacja ITT						
PFS wg oceny badacza	7,7 (5,7; 10,3)	186	3,1 (2,9; 4,1)	186	0,53 (0,41; 0,69)	p<0,0001
PFS wg niezależnej oceny	6,7 (5,6; 9,4)	186	3,8 (3,0; 4,7)	186	0,64 (0,49; 0,84)	p<0,0007
OS	n/o	186	43,9 (43,6; n/o)	186	0,93 (0,61; 1,43)	p=0,9439
populacja wg stopnia choroby						
PFS - stadium choroby IB/II	4,7 (2,9; 7,5)	68	3,9 (2,9; 4,7)	72	0,88 (0,58; 1,35)	p=0,6790
PFS - stadium choroby III/IV	10,9 (7,0; 15,0)	118	3,0 (2,9; 3,9)	114	0,36 (0,26; 0,51)	p<0,0001

n/o, nie osiągnięto



Rysunek 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS według oceny badacza (MAVORIC)

Odpowiedź na leczenie (ORR, ang. overall response rate)

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza była istotnie statystycznie wyższa u chorych przyjmujących MOG (28,0%) niż u chorych przyjmujących WOR (4,8%). Istotnie statystycznie wyższe wyniki na korzyść MOG zostały potwierdzone w niezależnej ocenie.

Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie z uwzględnieniem podgrup chorych (z podziałem na chorych MF i SS, stopnie zaawansowania choroby) wskazują na przewagę MOG. Różnic istotnych statystycznie nie uzyskano dla subpopulacji z chorobą w stadium IIA – IIB.

Wykazano także statystycznie znamiennej poprawę odpowiedzi u chorych stosujących MOG według miejsc zajętych chorobą, tj. we krwi, skórze i węzłach chłonnych w porównaniu z WOR. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 16. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)

parametr / subpopulacja	MOG n (%)	N	WOR n (%)	N	RR/OR* (95% CI)
populacja ITT					
ORR (CR+PR) wg oceny badacza	52 (28,0)	186	9 (4,8)	186	RR = 23,1 (12,8; 33,1)
ORR (CR+PR) wg niezależnej oceny	43 (23,1)	186	7 (3,8)	186	RR = 19,4 (9,0; 29,4)
ORR dla populacji wg typu choroby					
chorzy MF	22 (21,0)	105	7 (7,1)	99	OR = 3,48 (1,42; 8,58)
chorzy SS	30 (37,0)	81	2 (2,3)	87	OR = 25,00 (5,73; 109,04)
ORR dla populacji wg stopnia zaawansowania choroby					
stadium IB lub IIA	7 (19,4)	36	5 (10,2)	49	OR = 2,12 (0,61; 7,34)
stadium IIB	5 (15,6)	32	1 (4,3)	23	OR = 4,07 (0,44; 37,50)
stadium III	5 (22,7)	22	0 (0,0)	16	OR = 6,94 (1,06; 45,44)
stadium IV	35 (36,5)	96	3 (3,1)	98	OR = 18,17 (5,35; 61,68)
ORR wg miejsc zajętych chorobą					
zajęcie skóry	78 (41,9)	186	29 (15,6)	186	OR = 3,91 (2,39; 6,39)

parametr / subpopulacja	MOG n (%)	N	WOR n (%)	N	RR/OR* (95% CI)
zajęcie krwi	83 (68,0)	122	23 (18,7)	123	OR = 9,25 (5,12; 16,72)
zajęcie węzłów chłonnych	21 (16,9)	124	5 (4,1)	122	OR = 4,77 (1,74; 13,11)
zajęcie narządów wewnętrznych	0 (0,0)	3	0 (0,0)	3	n/o

ORR (ang. overall response rate), ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie; CR (ang. complete response), całkowita odpowiedź na leczenie; PR (ang. partial response), częściowa odpowiedź na leczenie; n/o, nie osiągnięto

*OR – oszacowane przez wnioskodawcę

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, ang. duration of response)

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie ogółem była wyższa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (14,1 m-ca vs 9,1 m-ca). Dłuższy czas trwania odpowiedzi na leczenie MOG uzyskano także w podziale na chorych z MF i SS oraz w podziale wg miejsc zajętych chorobą.

Tabela 17. Czas trwania odpowiedzi na leczenie, DOR (ang. duration of response)

parametr / subpopulacja	MOG mediana (95% CI) [miesiące]	N	WOR mediana (95% CI) [miesiące]	N	HR (95% CI)
ogółem	14,1 (8,4; 19,2)	52	9,1 (5,6; n/o)	9	n/o
czas trwania odpowiedzi na leczenie wg typu choroby					
ziarniniak grzybiasty	13,1 (4,7; 18,0)	bd	9,1 (5,6; n/o)	bd	n/o
zespół Sézary'ego	17,3 (9,4; 19,9)	bd	6,9 (6,9; 6,9)	bd	n/o
czas trwania odpowiedzi na leczenie wg miejsc zajętych chorobą					
zajęcie skóry	20,6 (11,2; n/o)	bd	10,7 (4,8; n/o)	bd	n/o
zajęcie krwi	25,5 (15,9; n/o)	bd	n/o	bd	n/o
zajęcie węzłów chłonnych	15,5 (15,5; 15,5)	bd	n/o	bd	n/o

bd, brak danych; n/o, nie osiągnięto

Jakość życia (QoL, ang. quality of life)

Jakość życia oceniano w skalach Skindex-29, FACT-G, EQ-5D-3L i ItchyQoL. Im niższy wynik w skali Skindex-29, EQ-5D-3L oraz ItchyQoL tym lepsza jakość życia oraz tym większa skuteczność leczenia. Z kolei im wyższy wynik w skali FACT-G, tym lepsza jakość życia oraz tym większa skuteczność leczenia. Po 6 miesiącach wykazano większą poprawę wyników w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej. We wszystkich skalach różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie na korzyść MOG.

Tabela 18. Ocena jakości życia

Skala	MOG LSM (SE)	N	WOR LSM (SE)	N	LSM (SE)	Wartość p
Skindex-29	-12,6 (1,69)	162	-6,0 (1,75)	171	-6,7 (1,77)	p=0,0002
FACT-G	4,6 (1,24)	167	-2,3 (1,28)	177	6,9 (1,31)	p<0,0001
EQ-5D-3L	0,06 (0,015)	169	0,02 (0,015)	174	0,03 (0,015)	p=0,0210
ItchyQoL	-0,5 (0,07)	166	-0,4 (0,07)	175	-0,1 (0,07)	p=0,0342

* zgodnie z AKL wnioskodawcy: w skali Skindex-29 ocenia się 29 aspektów określających wpływ chorób dermatologicznych na jakość życia. W skład wchodzi trzy podskale: objawów fizycznych, emocji, funkcjonowania – codzienna aktywność, wypełnianie ról społecznych, interakcje interpersonalne.

W skali Funkcjonalnej Oceny Terapii Raka w wersji ogólnej (FACT-G, ang. Functional Assessment of Cancer Therapy General) oceniono stan fizyczny oraz funkcjonalny chorych.

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.

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.

Badanie OMEGA

Do jednoramiennego badania włączono 122 pacjentów, w tym 69 z SS i 53 z MF. Mediana okresu obserwacji wyniosła 4,6 mies. (zakres: 0,5; 71,6);

Odpowiedź na leczenie (ORR, ang. overall response rate)

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 leczeniu 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%).

Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, ang. progression-free survival) oraz przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival)

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.

Analiza bezpieczeństwa

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.

Do najczęściej raportowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu OMEGA należała wysypka (8,1% chorych), trombocytopenia, reakcje związane z infuzją i bielactwo (po 2,4% chorych). Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia należała wysypka, która wystąpiła u 7,3% chorych.

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).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badanie MAVORIC

W badaniu MAVORIC zgony związane ze zdarzeniami niepożądanymi wystąpiły łącznie u 12 (3%) z 372 chorych, u mniejszego odsetka chorych z grupy MOG (1,6%) niż z grupy WOR (4,8%), również zgony związane z leczeniem wystąpiły u mniejszego odsetka chorych z grupy MOG (1,1%) niż z grupy WOR (1,6%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u większego odsetka chorych w grupie MOG (37,5%) niż w grupie WOR (24,7%). Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowano u ok. 20% chorych z grupy MOG oraz ok. 16% chorych z grupy WOR. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u mniejszego odsetka chorych z grupy MOG (19,0%) niż z grupy WOR (23,1%). Zdarzenia niepożądane o nasileniu 3.-4. ogółem wystąpiły u podobnego odsetka chorych w obu grupach (ok. 41%).

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla zdarzeń niepożądanych ogółem

Zdarzenie		MOG, N=814 n (%)	WOR, N=186 n (%)
SAEs	ogółem	69 (37,5)	46 (24,7)
	zw. z leczeniem	36 (19,6)	30 (16,1)
	prowadzące do przerwania leczenia	35* (19,0)	43** (23,1)
AEs ogółem w st. 3 - 4		75 (40,8)	76 (40,9)
Zgony	ogółem***	3 (1,6)	9 (4,8)
	zw. z leczeniem	2^ (1,1)	3^^ (1,6)

*najczęściej wysypka polekowa (13 chorych; 7,1%) **najczęściej zmęczenie (8 chorych; 4,3%) ***spowodowane zdarzeniami niepożądanymi ^ sepsa, zapalenie wielomięśniowe ^^zatorowość płucna (u dwóch chorych), odoskrzelowe zapalenie płuc

W badaniu MAVORIC do najczęściej występujących AEs w grupie MOG o stopniu nasilenia równym 1-2. należały reakcje związane z infuzją (31,5%), biegunka (22,8%) i zmęczenie (21,7%), natomiast w grupie WOR były to biegunka (57,0%), nudności (40,9%) i zmęczenie (31,7%).

Zdecydowanie częściej w grupie MOG niż WOR obserwowano reakcje związane z infuzją (31,5% vs 0,5% chorych) było to związane ze sposobem podania MOG w infuzji, w grupie WOR lek był podawany doustnie, wysypkę polekową (19,6% vs 0,5% chorych), gorączkę (16,3% vs 5,9% chorych), zakażenie górnych dróg oddechowych (10,3% vs 3,8% chorych), zapalenie mieszków włosowych (7,1% vs 1,6% chorych) oraz wzrost masy ciała (7,1% vs 1,1%). Zdarzenia te były o stopniu nasilenia równym 1.-2. Wśród zdarzeń o nasileniu 3. obserwowano wysypkę polekową (4,3% vs 0,0%).

W grupie MOG rzadziej niż w grupie WOR obserwowano wśród zdarzeń o stopniu nasilenia 1-2.:

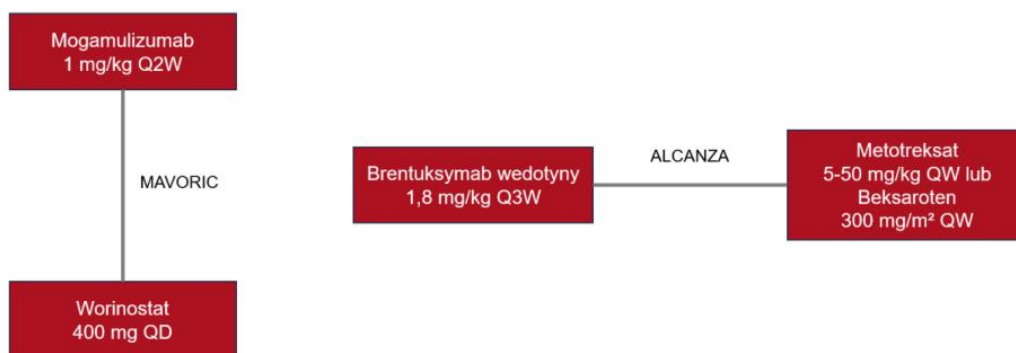
- trombocytopenię (11,4% vs 23,7% chorych)
- zmniejszenie apetytu (6,5% vs 23,7% chorych);
- zaburzenia smaku (3,3% vs 28,5%);
- ból brzucha (3,8% vs 11,3%);
- ból w górnej części brzucha (0,5% vs 5,4%);
- biegunkę (22,8% vs 57,0% chorych);
- nudności (14,7% vs 40,9% chorych);
- wymioty (6,0% vs 12,4% chorych);
- łysienie (7,1% vs 19,4% chorych);
- wysypka polekowa (19,6% vs 0,5% chorych)
- skurcze mięśni (4,9% vs 14,5% chorych);
- niewydolność nerek (0,0% vs 4,8% chorych);
- astenia (5,4% vs 12,4% chorych);
- zmęczenie (21,7% vs 31,7% chorych);
- podwyższone stężenie kreatyniny we krwi (3,3% vs 28,0% chorych) oraz bilirubiny (0,0% vs 4,3% chorych).

Jednocześnie częściej w grupie MOG występowało zakażenie skóry (9,2% vs 5,4% chorych), zakażenie górnych dróg oddechowych (10,3% vs 3,8%), wysypka polekowa (19,6% vs 0,5%), ból pleców (9,2% vs 4,3%), gorączka (16,3% vs 5,9%), reakcje związane z infuzją (31,5% vs 0,5%).

4.2.1.3. Wyniki porównania pośredniego MAIC

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy MAIC dostarczonej przez wnioskodawcę. Analizowano wyniki dla populacji ITT i populacji chorych z ziarniniakiem grzybiastym (MF) z badań MAVORIC oraz ALCANZA. W badaniu ALCANZA interwencją badaną stanowił brentuksymab wedotyny, z kolei interwencją kontrolną, tzw. ECM (tj. ang. Established Clinical Management – aktualna praktyka kliniczna, obejmująca MTX/beksarotenu).

Wyniki ww. badań wnioskodawca wykorzystał do porównania pośredniego mogamulizumabu i brentuksymabu wedotyny (jeden z komparatorów). Wnioskodawca przedstawił także porównanie worinostatu (komparator w badaniu MAVORIC) z beksarotenem/MTX, czego celem było wykazanie, że „wyniki skuteczności dla porównania mogamulizumabu z worinostatem pochodzące z badania MAVORIC mogą zostać wykorzystane jako przybliżenie przewidywanych wyników dla porównania mogamulizumabu względem beksarotenu i metotreksatu”.



Rysunek 5. Schemat porównania pośredniego (źródło: AKL wnioskodawcy)

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były zapalenie płuc, gorączka, reakcja związana z infuzją i zapalenie tkanki łącznej. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi 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).

Lista działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

Działania niepożądane zgłoszone w kluczowych badaniach klinicznych z grupą kontrolną i ze zgłoszeń spontanicznych wymieniono w tabeli 1 poniżej, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania określonej w sposób następujący: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 24. Działania niepożądane wg ChPL

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość, neutropenia, leukopenia, małopłytkowość	Często
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność tarczycy	Często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia	Bardzo często
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcja związana z infuzją	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty	Często
	Zaparcia, biegunka, nudności, zapalenie jamy ustnej	Bardzo często
Badania diagnostyczne	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi, zmniejszona liczba limfocytów	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie, obrzęk obwodowy, gorączka	Bardzo często

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje dermatologiczne

U pacjentów otrzymujących produkt Poteligeo występowała wysypka polekowa (polekowe wykwity skórne), która czasami była ciężka i (lub) poważna. Większość dermatologicznych reakcji związanych z leczeniem to reakcje stopnia 1 lub 2, przy czym wysypka polekowa stopnia ≥ 3 występowała u 4,3% pacjentów. Nie określono tendencji w okresie czasu do wystąpienia działania niepożądanego w postaci wykwitów i wysypek polekowych; zgłaszano zarówno działania niepożądane występujące w krótkim czasie, jak i długim czasie po podaniu produktu.

Reakcje związane z infuzją

Reakcje związane z infuzją obserwowano u 33% pacjentów leczonych produktem Poteligeo. Większość reakcji związanych z infuzją i podanym leczeniem to reakcje stopnia 1 lub 2, które wystąpiły w trakcie lub w krótkim czasie po pierwszej infuzji. Ciężkie reakcje (stopnia 3) wystąpiły u 4% pacjentów. Częstość występowania reakcji związanych z infuzją była największa po podaniu pierwszej infuzji (28,8% pacjentów) i zmniejszała się do $\leq 3,8\%$ po dwóch infuzjach lub po większej liczbie infuzji. Infuzje były przerywane u około 6% pacjentów, z czego większość przerywanych infuzji (około 90%) wystąpiła podczas pierwszego cyklu leczenia mogamulizumabem. Mniej niż 1% pacjentów leczonych w badaniu klinicznym 0761-010 zaprzestało leczenia z powodu reakcji związanych z infuzją.

Ciężkie zakażenia

U pacjentów z MF lub SS istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń z powodu zaburzeń ciągłości skóry wywołanych chorobą skórą oraz immunosupresyjnym wpływem choroby nie dotyczącej skóry, a leczenie mogamulizumabem może zwiększać takie ryzyko. Ciężkie zakażenia, w tym posocznica, zapalenie płuc i zakażenia skóry, występowały u 14,3% pacjentów otrzymujących mogamulizumab. Występowały znaczne różnice w długości okresu czasu do wystąpienia działania niepożądanego po podaniu pierwszej dawki. U większości pacjentów zakażenia ustąpiły. W badaniu klinicznym (0761-010) odnotowano 2 przypadki niewydolności oddechowej prowadzące do zgonu u pacjentów z ciężkim zapaleniem płuc występującym ponad 9 miesięcy od rozpoczęcia leczenia mogamulizumabem.

Immunogenność

Po infuzji produktu POTEIGEO podczas badań klinicznych oceniających stosowanie produktu POTEIGEO u pacjentów z białaczką/chłoniakiem z komórek T dorosłych lub chłoniakiem skóry z komórek T u około 14% pacjentów (44 z 313 pacjentów kwalifikujących się do oceny) wykryto przeciwciała przeciwko mogamulizumabowi związane z zastosowanym leczeniem. Nie odnotowano pacjentów z odpowiedzią przeciwciał neutralizujących.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa leku Poteligeo przejrano strony internetowe instytucji URPL, EMA oraz FDA.

W dokumencie FDA 2022 zwrócono uwagę na zagrażające życiu oraz prowadzące do zgonu powikłania autoimmunologiczne. Reakcje immunologiczne stopnia 3. lub wyższego lub potencjalne reakcje immunologiczne obejmowały zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie wielomięśniowe, zapalenie wątroby, zapalenie płuc, kłębuszkowe zapalenie nerek i jedną z odmian zespołu Guillaina-Barrowa. Stosowanie ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych z powodu reakcji immunologicznych w badaniu MAVORIC odnotowano u 1,9% (6/319) chorych otrzymujących produkt leczniczy Poteligeo.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Poteligeo. Dotychczas zgłoszono 1 771 działań niepożądanych. 676 (38%) zgłoszeń pochodziło z Ameryki Północnej i Południowej, 549 (31%) z Europy, 546 (31%) z Azji. Większość zgłoszeń dotyczyło mężczyzn (34%), 27% dotyczyło kobiet, dla 39% przypadków płeć nieznana. Najwięcej zgłoszeń zostało zgłoszonych w 2022 (20%).

Tabela 25. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu leku Repatha wg WHO

Działanie niepożądane leku		Całkowita liczba działań niepożądanych
Infekcje i zakażenia		292 (9%)
	Sepsa	41
	Zapalenie płuc	36
Zaburzenia ogólne i działania wynikające z drogi podania		535 (17%)
	Progresja choroby	110
	Zmęczenie	66
	Gorączka	56
Zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej		672 (21%)
	Wysypka	239
	Wysypka polekowa	93
	Świąd	87

Źródło: baza VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org/>), data odczytu: 29.12.2023

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

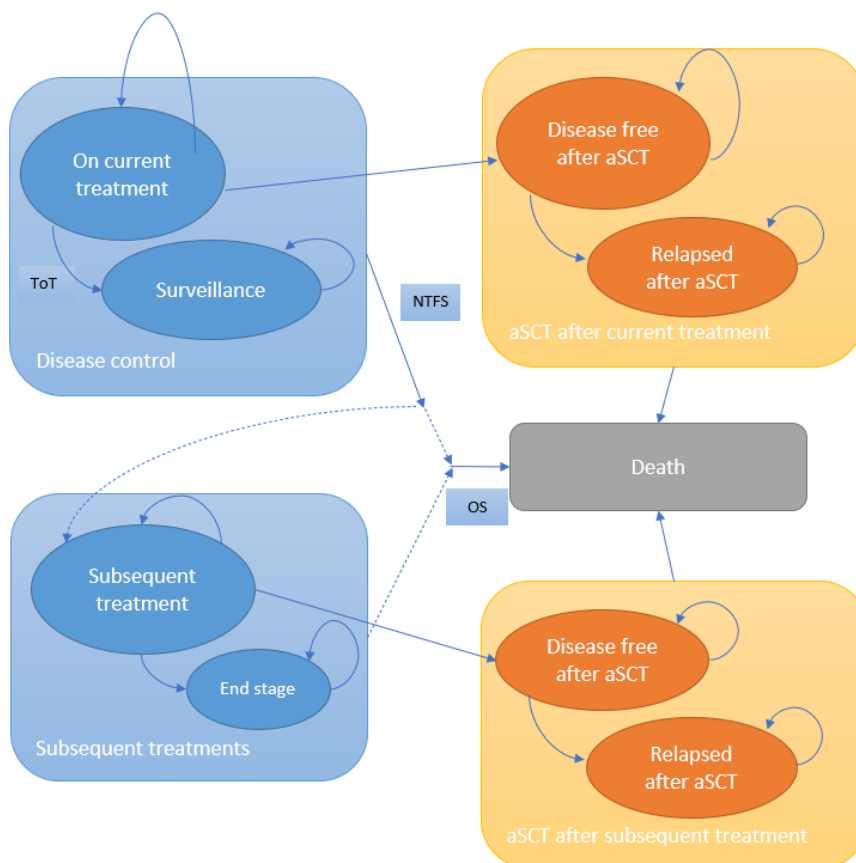
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę było określenie opłacalności stosowania w Polsce mogamulizumabu (Poteligeo) w leczeniu ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sézary'ego. Wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ + pacjenta), w dożywotnim horyzoncie czasowym. Schemat modelu Markowa wnioskodawcy zaprezentowano poniżej.

Stosowanie mogamulizumabu (MOG) porównano z:

1. beksarotenem (BEX),
2. brentuksymabem wedotyny (BV) oraz
3. 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.

Analitycy Agencji zwracają uwagę, że ze względu na ograniczenia wynikające z zapisu programu lekowego brentuksymab wedotyny jest komparatorem dla subpopulacji pacjentów z obecnym antygenem CD30, po nieskutecznym stosowaniu beksarotenu.



Rysunek 6. Struktura modelu wnioskodawcy – analiza podstawowa

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna m.in. na podstawie badań RCT MAVORIC (MOG vs worinostat) i RCT ALCANZA (BV vs physician's choice). 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). Dla porównania MOG vs BV wnioskodawca wykorzystał dane jednostkowe dla ramienia MOG z badania MAVORIC skorygowane w analizie MAIC w celu odzwierciedlenia charakterystyki chorych z badania ALCANZA, a dla BV dane na podstawie krzywych KM z badania ALCANZA. Szczegółowe założenia dot. parametrów klinicznych patrz tabela 2. AE wnioskodawcy, ss. 35-36 wraz z opisem ss. 36-61.

Uwzględniono koszty leków i ich podania, diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia w kolejnych liniach, koszty działań niepożądanych, przeszczepienia aSCT oraz opieki paliatywnej. Użyteczności w analizie podstawowej na podstawie badania MAVORIC dla porównania MOG vs BEX/ECM, a dla porównania MOG vs BV na podstawie Stainthorpe 2020.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Koszty komparatorów wykorzystane przez wnioskodawcę są zbliżone do kosztów oszacowanych przez analityków Agencji na podstawie danych NFZ (patrz 3.5 Refundowane technologie medyczne).

Poniżej zaprezentowano wyniki z perspektywy NFZ.

(patrz AE wnioskodawcy ss. 126-137).

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – perspektywa NFZ

Kategoria	MOG vs BV		MOG vs BEX		MOG vs ECM	
Źródło danych klinicznych						
Koszt leczenia [zł]						
Efekt [QALY]						
Koszt inkrementalny [zł]						
Efekt inkrementalny [QALY]						
ICUR [zł/QALY]						

Stosowanie MOG w miejsce BV

Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 190 380 zł.

Z kolei stosowanie MOG w miejsce BEX/ECM

Należy zwrócić uwagę, że wnioskodawca wykorzystał dane kliniczne dot. worinostatu w ramieniu BEX/ECM. BEX i ECM różnią się jedynie kosztami oszacowanymi dla warunków polskich.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Cena progowa w modelu wnioskodawcy

Progowa cena zbytu netto leku Poteligeo, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej, jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi z perspektywy NFZ:

- vs BV – [REDACTED]
- vs BEX – [REDACTED]
- vs ECM – [REDACTED]

Artykuł 13 ust. 3 UoR

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących bezpośrednio wyższości wnioskowanego leku nad refundowanymi komparatorami, zatem **zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy najniższy CUR z perspektywy NFZ charakteryzuje się ECM, „jednak dla tego porównania **nie istnieje** cena technologii wnioskowanej zgodna z art. 13” (AE s. 138). W opinii wnioskodawcy „[o]szacowania wynikające z art. 13 wyznaczono jednak jedynie ze względów formalnych i wnioskowanie na ich podstawie, nie powinno być interpretowane jako adekwatne, czy klinicznie uzasadnione” (ibidem).

W odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych z 23.11.2023 r., znak OT.423.1.42.2023.10.KD, wnioskodawca stwierdza, że „w zapisach Rozporządzenia nie ma informacji o konieczności zastosowania techniki analizy minimalizacji kosztów [CMA], która, notabene, w Wytycznych AOTMiT jest techniką analityczną zalecaną w przypadku wykazania równorzędności klinicznej porównywalnych technologii lub braku udowodnienia istotnej klinicznej przewagi między porównywanymi technologiami”.

Z uwagi jednak na przyjętą praktykę przedstawiania CMA, w przypadku zachodzenia okoliczności opisanych w art. 13 ust. 3 UoR, analitycy Agencji przeprowadzili taką analizę z wykorzystaniem kosztów oszacowanych w modelu wnioskodawcy [REDACTED]

[REDACTED] Zgodnie z art. 13 ust. 4 cena zbytu netto dla leku, w sytuacji, o której mowa w art. 13 ust. 3, ustalona zostaje w decyzji administracyjnej o objęciu refundacją wyłącznie w ten sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt refundowanego komparatora, tj. ECM. Oszacowana w ten sposób cena zbytu netto leku Poteligeo wynikająca z art. 13 ust. 3 UoR wynosi [REDACTED]. Analitycy Agencji rozumieją jednak zastrzeżenia wnioskodawcy względem przeprowadzania CMA w opisanej sytuacji.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa.

W analizie deterministycznej przetestowano m.in. [REDACTED]

[REDACTED] Do zmiany wnioskowania z perspektywy NFZ (MOG użyteczny kosztowo) doszło dla porównania MOG vs BEX w scenariuszu „minimalna intensywność dawki MOG” z uwzględnieniem RSS oraz dla porównania MOG vs BV w scenariuszu „koszty komparatorów na podstawie obwieszczenia MZ” również z uwzględnieniem RSS.

W analizie probabilistycznej z perspektywy NFZ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Należy zwrócić uwagę na ograniczenia analizy klinicznej, w szczególności wykorzystanie danych klinicznych dot. wrodzoności w ramieniu BEX/ECM
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywotni (30-letni)
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Komparatory, technika analityczna i struktura modelu prawidłowe. Ocena założeń modelu wnioskodawcy, w tym dot. danych wejściowych, patrz kolejna strona.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Należy zwrócić uwagę na ograniczenia analizy klinicznej, w szczególności wykorzystanie danych klinicznych dot. worinostatu w ramieniu BEX/ECM. 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). Analitycy Agencji rozumieją, że dostępność danych i możliwość przeprowadzenia badań dla ocenianej choroby rzadkiej jest ograniczona, zarówno ze względów etycznych, jak i finansowych. Jednakże modelowanie skuteczności na podstawie worinostatu z jednoczesnym przypisaniem kosztów BEX lub ECM budzi poważne wątpliwości.

Dla porównania MOG vs BV wnioskodawca wykorzystał dane jednostkowe dla ramienia MOG z badania MAVORIC skorygowane w analizie MAIC w celu odzwierciedlenia charakterystyki chorych z badania ALCANZA, a dla BV dane na podstawie krzywych KM z badania ALCANZA. Wnioskodawca nie przekazał jednak ww. analizy analitykom Agencji powołując się na „poufność danych”. Nie odnaleziono też recenzowanej publikacji opisującej ww. analizę. Analiza wnioskodawcy nie mogła być zatem zweryfikowana.

Analiza MAIC wnioskodawcy wskazuje (patrz rozdział 4.2.1.3 *Wyniki porównania pośredniego MAIC*), że

Podejście wnioskodawcy zostało negatywnie ocenione przez ERG NICE (patrz NICE 2022). MOG nie uzyskał początkowo akceptacji komitetu oceniającego NICE, jednak obecnie jest refundowany w Wielkiej Brytanii, a ponowną ocenę zaplanowano na 2024 r. W opinii analityków Agencji do wyników wszystkich przedstawionych porównań AE należy podchodzić z ostrożnością, zwracając jednak się uwagę, że ocenienie podlega lek stosowany w chorobie rzadkiej, tj. wnioskodawca nie wyciąga na podstawie ww. analizy nieuprawnionych wniosków. Użyteczność kosztowa leku sierocego nie powinna stanowić jedynego kryterium oceny.

5.3.3. Ocena walidacji

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną i dołączył raport z tejże. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca odnalazł inne analizy ekonomiczne dotyczących oceny MOG we wnioskowanym wskazaniu, jednak wykorzystywały one ten sam model. W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca zestawiał mediany przeżycia z modelu oraz z publikacji Hawkins 2022. Wyniki modelowania wydają się w wystarczającym stopniu zbieżne z ww. publikacją.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych MOG w leczeniu chorych z MF i SS po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia systemowego (co najmniej jednej linii leczenia).

Analizę wykonano z perspektywy wspólnej (obejmującej perspektywę NFZ i pacjenta) oraz z perspektywy NFZ, która jest tożsama z perspektywą wspólną (brak dopłat pacjenta do leków w programie lekowym). Przyjęto dwuletni horyzont czasowy (od stycznia 2024 r.).

Porównywano dwa scenariusze, tj. istniejący i nowy w wersjach z RSS / bez RSS oraz trzech wariantach – minimalnym, prawdopodobnym i maksymalnym. Warianty skonstruowano w oparciu o alternatywne założenia dotyczące liczebności populacji. Wnioskodawca przeprowadził również analizę wrażliwości.

Założono, że wnioskowana technologia będzie finansowana w ramach odrębnej grupy limitowej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Punktem wyjściowym do oszacowania liczebności populacji były dane pochodzące ze [REDAKTOWANE], jak również danych literaturowych tj. retrospektywnych badań kohortowych Sokołowska-Wojdyło 2014 i Querfeld 2004 oraz analizy wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu Adcetris (BIA Adcetris 2019). Należy podkreślić, że wnioskodawca odwołuje się do ww. publikacji w tabeli nr 33 przedłożonej analizy wpływu na budżet (s. 52), natomiast brakuje odniesienia do publikacji źródłowych w załączonej bibliografii.

Ostatecznie wykorzystano [REDAKTOWANE]

Przyjęto, że rok 2024 będzie pierwszym rokiem refundacji, a rok 2025 drugim.

W ostatecznym oszacowaniu populacji docelowej (tj. określonej zgodnie z wnioskiem refundacyjnym), w wariantcie minimalnym uwzględniono chorych na podstawie średniej prognozy dla ww. lat refundacji, [REDAKTOWANE], a w wariantcie maksymalnym uwzględniono dodatkowo [REDAKTOWANE] chorych spoza programu lekowego do ww. średnich wartości z prognozy [REDAKTOWANE]. Populacja w wariantcie prawdopodobnym stanowi średnią z wariantu minimalnego oraz maksymalnego ([REDAKTOWANE]).

Liczbę pacjentów, u których stosowany będzie lek Poteligeo po objęciu refundacją nowego wskazania oszacowano na podstawie założenia wnioskodawcy o udziale w rynku MOG [REDAKTOWANE]

Udziały

Wnioskodawca przyjął, że w scenariuszu istniejącym w ocenianej populacji stosowany jest

W scenariuszu nowym założono, że

Koszty

Po przeanalizowaniu wyników analizy klinicznej i aktualnej praktyki klinicznej wnioskodawca uwzględni następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych: koszty leków, koszty przepisania i podania leków, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty leczenia w kolejnych liniach, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty przeszczepienia aSCT oraz koszty opieki paliatywnej.

Koszt kwalifikacji chorych do programu lekowego uznano za nieróżniący, tj. niemający wpływu na wyniki analizy. Założono, że wszelkie badania wykonywane w ramach kwalifikacji będą rozliczane w ramach wyceny diagnostyki.

Wspomniane kategorie kosztów zostały dokładnie oszacowane w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Koszty komparatorów wykorzystane przez wnioskodawcę są zbliżone do kosztów oszacowanych przez analityków Agencji na podstawie danych NFZ (patrz 3.5 *Refundowane technologie medyczne*). [redacted]

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet – liczebność populacji wg wnioskodawcy

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci, którzy mogliby być zakwalifikowani do PL	[redacted]	[redacted]
Pacjenci leczeni w ramach PL – określone zgodnie z wnioskiem ref.	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których będzie stosowany MOG w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet – oszacowania wnioskodawcy [zł]

Wariant	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Prawdopodobny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
Minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Prawdopodobny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty mogamulizumabu				
Minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Prawdopodobny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				
Minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Prawdopodobny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Poteligeo w ramach wnioskowanego wskazania w istniejącym programie lekowym B.66 spowoduje [redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wykonano analizę w horyzoncie 2-letnim
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Jednak trzeba mieć na uwadze, [redacted]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie danych NFZ będących w posiadaniu Agencji istnieje niepewność w zakresie liczebności populacji (indywidualne numery PESEL mogą być powielane w kolejnych latach), jak również czy poszczególne terapie były stosowane u pacjentów w pierwszej, czy w kolejnych liniach leczenia, oraz w jakiej dokładnie subpopulacji chorych. Wydaje się, że liczebność populacji oszacowana przez wnioskodawcę może być [redacted] [redacted] Analitycy Agencji przedstawili obliczenia własne z uwzględnieniem danych pochodzących z bazy SWIAD (NFZ). Założenia udziałów rynkowych [redacted] obciążone są również niepewnością
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	We wniosku refundacyjnym zadeklarowano wielkość rocznych dostaw na [redacted] w 1. roku refundacji i [redacted] w 2. roku refundacji Poteligeo. Jednak zadeklarowana liczba dostaw nie pokrywa zapotrzebowania w każdym z analizowanych przez wnioskodawcę scenariuszy [prawdopodobny [redacted] w 1. roku refundacji, [redacted] w 2. roku refundacji
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla analizowanych scenariuszy

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również, czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet, i/lub w uzupełnieniu analiz.

Scenariusz istniejący przedstawiony przez wnioskodawcę zakłada podejście konserwatywne (ewentualnie zawyżające wydatki NFZ w przypadku objęcia refundacją MOG) uwzględniając wdrożenie wszystkich możliwych opcji leczenia pacjentów z C84.0 i C84.1 w pierwszym roku refundacji ([redacted]).

W drugim roku refundacji koszt ten znacząco spada [redacted]. Wyżej przedstawione podejście powoduje zwiększenie kosztów inkrementalnych przy uwzględnieniu scenariusza istniejącego i nowego.

Natomiast liczba pacjentów sprawozdanych w danych NFZ jako ICD-10 C84.0 ziarniak grzybiasty (MF) oraz C84.1 choroba Sézary'ego jest znacznie [redacted] niż szacunki epidemiologiczne wnioskodawcy. Analitycy Agencji zwrócili uwagę na znaczną liczbę pacjentów sprawozdanych jako C84 obwodowy i skórny chłoniak z komórek T, bez uszczegółowienia (patrz rozdział 3.3.1 *Liczebność populacji wg danych NFZ*). Na tej podstawie analitycy Agencji zdecydowali się na przeprowadzenie dodatkowych obliczeń własnych uwzględniających wszystkich pacjentów, u których sprawozdano kody C84, C84.0 i C84.1 (patrz rozdział 6.3.3 *Obliczenia własne Agencji*).

Dodatkowo, w modelu wnioskodawcy dokonano błędnego oszacowania ceny hurtowej brutto – wnioskodawca prawidłowo policzył marżę hurtową, ale nie powiększył jej o 8% VAT (wyniki te zostały poprawione przez analityków Agencji).

Warto zwrócić również uwagę na prognozowaną przez wnioskodawcę strukturę rynkową, zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i nowym. Analitycy Agencji zgadzają się, że na podstawie dostępnych danych NFZ nie jest możliwe precyzyjne określenie udziałów rynkowych technologii, z uwagi na brak raportowania w bazie SWIAD, w której linii leczenia oraz w jakiej dokładnie populacji chorych stosowana była dana interwencja. Wnioskodawca wykorzystał [redacted]

[redacted] Z kolei, w opiniach eksperckich otrzymanych przez Agencję, prof. Owczarczyk-Saczonek szacuje, że udział ten może wynosić blisko 40% a prof. Sokołowska-Wojdyło uściśla, że rokrocznie na refundacji MOG zyskałoby 5% pacjentów z MF i blisko 50% chorych z SS.

Z ww. powodów określenie udziałów rynkowych zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i nowym obarczone jest dużą niepewnością.

Warto mieć również na uwadze, że zadeklarowana we wniosku refundacyjnym roczna wielkość dostaw wnioskowanego produktu leczniczego znacząco się różni od zapotrzebowania wyliczonego w ramach modelu wnioskodawcy. Zadeklarowana liczba dostaw nie pokrywa zapotrzebowania wynikającego ze wszystkich analizowanych scenariuszy.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowania uwzględniające poniższe scenariusze:

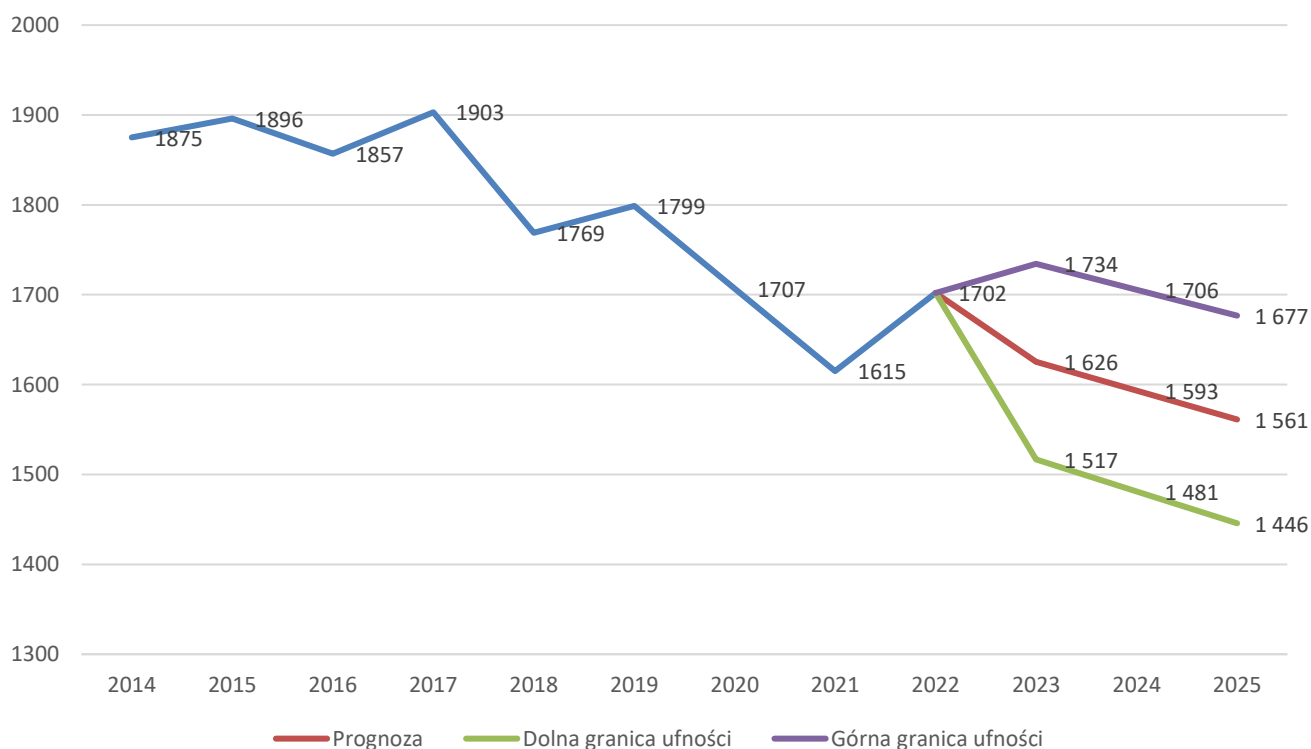
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Liczba pacjentów sprawozdanych w danych NFZ jako ICD-10 C84.0 ziarniniak grzybiasty (MF) oraz C84.1 choroba Sézary'ego jest znacznie niższa niż szacunki epidemiologiczne wnioskodawcy. Analitycy Agencji zwrócili uwagę na znaczną liczbę pacjentów sprawozdanych jako C84 obwodowy i skórny chłoniak z komórek T, bez uszczegółowienia (patrz rozdział 3.3.1 *Liczebność populacji wg danych NFZ*). Na tej podstawie analitycy Agencji zdecydowali się na przeprowadzenie dodatkowych obliczeń własnych uwzględniających wszystkich pacjentów, u których sprawozdano kody C84, C84.0 i C84.1. Nie zmieniano innych założeń wnioskodawcy.

Uwzględniono tylko obserwacje dostępne dla pełnych lat, tj. wykluczono informację o liczbie pacjentów w okresie styczeń-czerwiec 2023 r. Liczba pacjentów sprawozdana w 2020 r. wydaje się zaniżona, być może przez z uwagi na pandemię COVID-19 – obserwację tę również wykluczono zastępując interpolacją automatyczną w programie Excel. Odsetek pacjentów leczonych w ramach programu lekowego przyjęto jak w modelu wnioskodawcy, tj. [redacted], odpowiednio w pierwszym i drugim roku analizy. Górną i dolną granicę przedziału ufności wykorzystano jako scenariusz minimalny i maksymalny.



Rysunek 7. Liczba pacjentów, którzy mogliby być leczeni w ramach wnioskowanego programu lekowego na podstawie sumy rozpoznai C84, C84.0 i C84.1

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet – liczebność populacji wg Agencji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci, którzy mogliby być zakwalifikowania do PL	1 593 (min 1 481; max 1 706)	1 561 (min 1 446; max 1 677)
Pacjenci leczeni w ramach PL – określani zgodnie z wnioskiem ref.	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których będzie stosowany MOG w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet – oszacowania Agencji [zł]


Wariant	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				
Scenariusz nowy				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				
Koszty mogamulizumabu				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				
Koszty inkrementalne				
Minimalny				
Prawdopodobny				
Maksymalny				

Zgodnie z obliczeniami własnymi analityków Agencji objęcie refundacją produktu leczniczego Poteligeo w ramach wnioskowanego wskazania w istniejącym programie lekowym B.66 spowoduje

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że objęcie refundacją produktu leczniczego Poteligeo spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. W związku z tym, zgodnie z wymogami art. 25 pkt 14 lit. c ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.

Wnioskodawca złożył propozycję polegającą



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

- Zgodnie z wynikami analizy klinicznej oraz opinią prof. dr hab. n. med. Małgorzaty Sokołowskiej-Wojdyło (S-W) mogamulizumab (MOG) wykazuje skuteczność kliniczną, szczególnie w podgrupie chorych z „zajęciem krwi obwodowej”. Projekt programu lekowego nie przewiduje dodatkowego elementu kwalifikacji, jak również monitorowania leczenia MOG grupy pacjentów z zajęciem krwi obwodowej poprzez badanie immunofenotypizacji krwi obwodowej. Wg ekspertki to subpopulacja dla której możliwości terapeutyczne się wyczerpują, a wytyczne kliniczne wskazują na zasadność rozważenia terapii MOG.
- Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Owczarczyk-Saczonek (O-S) proponuje ujednoczenie kryteriów włączenia do leczenia MOG z kryteriami włączenia dla beksarotenu, tj. zmianę z ogólnie „wcześniejszego leczenia systemowego” na progresję po lub nietolerancję leczenia metotreksatem (MTX) lub interferonem (IFN).
- Zgodnie z analizą kliniczną, kryteria włączenia do badania MAVORIC obejmują pacjentów z ECOG ≤ 1 , natomiast projekt programu lekowego do leczenia MOG dopuszcza pacjentów, których stan sprawności wynosi 0-3 według skali ECOG.
- Eksperti kliniczni zwracają uwagę, że wciąż mało ośrodków dermatologicznych realizuje program lekowy B.66 a ośrodki hematologiczne z powodu przepełnienia nie są w stanie kontynuować leczenia części pacjentów, co prowadzi do progresji choroby.

Tabela 33. Podsumowanie opinii eksperckich w zakresie zapisów proponowanego programu lekowego

Część programu	Uwagi ekspertów klinicznych
Kryteria kwalifikacji	O-S proponuje zmianę kryterium włączenia, tj. „stosowanie wcześniej co najmniej jednej linii leczenia systemowego ziarniniaka grzybiastego” na: spełnienie jednego z niżej wymienionych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> progresja choroby w trakcie leczenia metotreksatem (MTX) lub interferonem (IFN) prowadzonego przez minimum 3 miesiące (...) nieakceptowalna (w stopniu 3 lub 4 wg klasyfikacji WHO) oraz nawracająca pomimo modyfikacji dawki toksyczność terapii metotreksatem (MTX) lub interferonem (IFN) w pierwszej linii, lub nawrót choroby po okresie remisji wywołanej wcześniejszym leczeniem systemowym. Tym samym ujednoczenie kryteriów włączenia do leczenia MOG z kryteriami włączenia dla beksarotenu.
Badania przy kwalifikacji do leczenia	S-W proponuje dodanie dodatkowego elementu kwalifikacji w zakresie leczenia MOG, tj. immunofenotypizacja krwi obwodowej, w szczególności u pacjentów z zajęciem krwi obwodowej.
Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia	S-W proponuje dodanie w przypadku obecności klonu we krwi przed leczeniem MOG immunofenotypizacji krwi obwodowej co 3 m-ce, lub w zależności od stanu pacjenta. Należy zwrócić uwagę na ocenę liczebności klonu we krwi w przypadku jej zajęcia. Ekspertki zgodnie wskazują, że należy dodać ocenę nasilenia działań niepożądanych lub toksyczności leku. O-S zwraca też uwagę na dodanie oceny jakości życia wg DLQI.
Czas leczenia w programie	O-S sugeruje, aby dodać, podobnie jak w przypadku terapii brentuksymabem w monoterapii, ograniczenie trwania leczenia maksymalnie do 16 cykli.
Dodatkowe uwagi do treści programu	S-W zaproponowała dodanie kolejnego podpunktu programu dotyczącego: Kontynuacja leczenia pacjentów po zakończeniu finansowania w ramach chemioterapii niestandardowej – w przypadku terapii mogamulizumabem: <ol style="list-style-type: none"> do programu kwalifikowani mogą być pacjenci, których leczenie było finansowane do tego dnia w ramach programu chemioterapii niestandardowej; kwalifikacja, o której mowa w pkt. 1, dotyczy leczenia tą samą substancją czynną, która była finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej; pacjenci, o których mowa w pkt. 1 nie muszą spełniać w chwili kwalifikacji, innych kryteriów wymaganych do włączenia do programu; pacjenci, o których mowa w pkt. 1 kontynuują leczenie w ramach programu do momentu podjęcia decyzji przez lekarza prowadzącego o zakończeniu leczenia danym lekiem. Tym samym ujednoczenia go z podpunktem dla terapii beksarotenem w monoterapii

Dodatkowo w zleceniu MZ zwrócono się z prośbą o ocenę, czy wymienione wskaźniki skuteczności terapii w części „Monitorowanie programu” uzgodnionego programu lekowego są wystarczające w celu oceny skuteczności terapii refundowanych w ramach ww. programu, tj. całkowita odpowiedź (CR), częściowa odpowiedź (PR), a) choroba stabilna (SD), progresja choroby (PD), przeżycie bez progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS). Wymienione wskaźniki są spójne z parametrami ocenianymi w badaniach klinicznych. Dodatkowo KW w dz. dermatologii i wenerologii sugeruje dodanie monitorowania jakości życia wg DLQI.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Poteligeo (mogamulizumab) w przedmiotowym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Australia – <http://www.health.gov.au>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Niderlandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 20.12.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: „Poteligeo” oraz „mogamulizumab”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 publikacji, z czego 6 stanowiło rekomendacje w zakresie finansowania MOG (AWMSG powoływało się ostatecznie na wytyczne NICE 2021). Wśród odnalezionych rekomendacji, trzy były pozytywne (HAS 2019, G-BA 2020, NICE 2021), dwie warunkowo pozytywne (SMC 2021, CADTH 2022) oraz jedna negatywna (NCPE 2022).

Wszystkie pozytywne (lub warunkowe) wytyczne refundacyjne zalecają stosowanie MOG w populacji dorosłych z MF/SS po co najmniej jednej terapii systemowej. Jedynie NICE 2021 podkreśla, że w przypadku pacjentów z MF leczenie MOG powinno być wdrożone po dwóch wcześniejszych terapiach systemowych.

NCPE 2022 (Irlandia) pomimo negatywnej rekomendacji zwróciło uwagę, że jeśli leczenie MOG okaże się efektywne kosztowo to stanowisko danego centrum może ulec zmianie (w maju 2023 r. MOG otrzymał refundację po negocjacjach cenowych).

W rekomendacjach pozytywnych warunkowo zwracano z kolei 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.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 34. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Poteligeo (mogamulizumab)

Organizacja	Populacja	Treść i uzasadnienie
HAS 2019 (Francja)	≥18 lat z MF lub SS po co najmniej jednej terapii systemowej	Rekomendacja pozytywna HAS rekomenduje finansowanie MOG mając na uwadze rzeczywiste korzyści ze stosowania leku Poteligeo w leczeniu dorosłych pacjentów z MF lub SS, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia systemowego, w porównaniu z worinostatem (ASMR IV, znaczące korzyści). Pozytywna rekomendacja do uwzględnienia w lecznictwie szpitalnym. <i>Dokument rekomendacji dostępny jedynie w j. francuskim.</i>
G-BA 2020 (Niemcy)	Dorośli chorzy z MF/SS, którzy otrzymali co najmniej jedną terapię systemową	Rekomendacja pozytywna G-BA rekomenduje finansowanie MOG w leczeniu dorosłych z MF/SS po co najmniej jednej, wcześniejszej terapii systemowej w wywiadzie. Wskazuje jednak na niewymierną dodatkową korzyść MOG, ponieważ dane naukowe nie pozwalają na określenie ilościowe.
NICE 2021 (UK)	≥18 lat z MF po 2 terapiach systemowych lub SS po jednej terapii systemowej	Rekomendacja pozytywna NICE rekomenduje finansowanie MOG jako opcję leczenia w ramach pozwolenia dopuszczenia do obrotu, dla dorosłych pacjentów z: <ul style="list-style-type: none"> • SS, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię systemową; • MF w stadium IIB lub wyższym, po co najmniej dwóch terapiach systemowych. Zalecenie to nie ma wpływu na leczenie MOG rozpoczęte w NHS przed opublikowaniem ww. wytycznych. Osoby poddawane leczeniu niezgodnemu z tym zaleceniem mogą kontynuować

Organizacja	Populacja	Treść i uzasadnienie
		leczenie bez zmiany zasad finansowania obowiązujących przed wytycznymi, dopóki one same i lekarz NHS nie uznają za stosowne zaprzestania leczenia.
SMC 2021 (Szkocja)	Dorośli chorzy z MF/SS z co najmniej jedną terapią systemową w wywiadzie	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowo</p> <p>SMC rekomenduje finansowanie MOG w leczeniu dorosłych pacjentów z MF/SS, mając na uwadze pewne ograniczenia, tj. MOG może być stosowany u pacjentów z zaawansowanym MF/SS, którzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> otrzymali wcześniej przynajmniej jedną terapię systemową, nie kwalifikują się do terapii BV lub są oporni na wspomniane leczenie. <p>SMC podchodzi bardziej elastycznie do oceny produktów leczniczych w chorobach rzadkich uwzględniając szczególnie opinie klinicystów i pacjentów w zakresie danej jednostki chorobowej – PACE (<i>Patient and Clinician Engagement</i>).</p>
NCPE 2022 (Irlandia)	≥18 lat z MF lub SS po co najmniej jednej terapii systemowej lub z nawrotem choroby	<p>Rekomendacja negatywna</p> <p>NCPE nie rekomenduje finansowania MOG w leczeniu dorosłych pacjentów z MF lub SS po nawrocie choroby lub braku poprawy po co najmniej jednej terapii systemowej. Stanowisko może ulec zmianie, jeśli zostanie odnotowana efektywność kosztowa MOG.</p> <p>Jednak w maju 2023 r. Zarząd Opieki Zdrowotnej i Społecznej w Irlandii (<i>Health Service Executive, HSE</i>) zatwierdził refundację MOG po poufnych negocjacjach cenowych.</p>
CADTH 2022 (Kanada)	Pacjenci z nawrotem lub opornym na leczenie MF/SS po co najmniej 1 wcześniejszym leczeniu systemowym	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowo</p> <p>CADTH rekomenduje finansowanie MOG w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie MF lub SS po co najmniej jednej wcześniejszej terapii systemowej tylko wtedy, gdy spełnione są warunki dotyczące:</p> <ul style="list-style-type: none"> redukcji ceny (na podstawie modelu farmakoekonomicznego przedstawionego przez sponsora wymagana jest obniżka ceny o co najmniej 51%, aby osiągnąć ICER na poziomie 50000 USD za QALY, a rzeczywista wymagana obniżka ceny jest prawdopodobnie większa); populacji docelowej, tj.: <ul style="list-style-type: none"> MOG powinien być refundowany u pacjentów z histologicznie potwierdzonym MF/SS, w stadium IB, IIA, IIB, III lub IV, po niepowodzeniu co najmniej jednego, wcześniejszego cyklu terapii systemowej; MOG nie powinien być stosowany u pacjentów z czynnymi lub nieleczonymi przerzutami do OUN; pacjenci powinni charakteryzować się dobrym stanem sprawności. zapewnienia, że MOG będzie przepisywany wyłącznie właściwym pacjentom (przez klinicystów doświadczonych w leczeniu MF/SS, prowadzonym w ambulatoryjnych, specjalistycznych klinikach onkologicznych lub ośrodkach wykwalifikowanych w zakresie leczenia systemowego w MF/SS) a działania niepożądane będą identyfikowane w optymalny/terminowy sposób; kwalifikacji do wznowienia leczenia MOG przez lekarza prowadzącego przy akceptowalnej toksyczności i po odpowiedniej weryfikacji objawów za pomocą oceny stanu skóry i badania krwi wykonywanych co 4 tygodnie, badania obrazowego węzłów chłonnych i zajęcia narządów wewnętrznych co 3-4 miesiące.
AWMSG 2019 (Walia)	Dorośli chorzy z MF/SS po co najmniej jednej terapii systemowej	AWMSG odsyła do wytycznych NICE z 2021.

AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group; CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; G-BA, Der Gemeinsamer Bundesausschuss; HAS, Haute Autorité de Santé; NCPE, National Centre for Pharmacoeconomics; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; SMC, Scottish Medicines Consortium

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 35. Warunki finansowania leku Poteligeo w ocenianym wskazaniu ze środków publicznych w UE i EFTA

	Dostępność w obrocie	Produkt refundowany	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■	■
Belgia	■	■	■	■
Bulgaria	■	■	■	■
Chorwacja	■	■	■	■
Cypr	■	■	■	■
Czechy	■	■	■	■
Dania	■	■	■	■
Estonia	■	■	■	■
Finlandia	■	■	■	■
Francja	■	■	■	■
Grecja	■	■	■	■
Hiszpania	■	■	■	■
Holandia	■	■	■	■
Irlandia	■	■	■	■
Islandia	■	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■	■
Litwa	■	■	■	■
Luksemburg	■	■	■	■
Łotwa	■	■	■	■
Malta	■	■	■	■
Niemcy	■	■	■	■
Norwegia	■	■	■	■
Portugalia	■	■	■	■
Rumunia	■	■	■	■
Słowacja	■	■	■	■
Słowenia	■	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■	■
Szwecja	■	■	■	■
Węgry	■	■	■	■
Włochy	■	■	■	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Poteligeo (mogamulizumab) w ocenianym wskazaniu jest finansowany [REDAKTOWANE] Lek ten jest dostępny do obrotu [REDAKTOWANE]

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 07.11.2023 r., znak PLR.4500.1305.2023.17.PRU (data wpływu do AOTMiT 08.11.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Poteligeo (mogamulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/ml, 1 fiole. 5 ml, GTIN 05038903004233, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki T-komórkowe (ICD-10 C84)”.

Alternatywne technologie medyczne

Komparatorami dla mogamulizumabu w zdefiniowanej populacji docelowej są brentuksymab wedotyny, beksaroten oraz komparator zbiorczy ECM uwzględniający stosowanie między innymi metotreksatu i schematów chemioterapii. 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.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeszukiwania baz głównych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z żadnym z komparatorów w rozpatrywanej populacji docelowej.

W ramach analizy badań pierwotnych do przeglądu wnioskodawcy włączono:

- badanie RCT MAVORIC (Kim 2018), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo mogamulizumabu (MOG) względem worinostatu (WOR) u dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym lub zespołem Sézary'ego, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową.

W badaniu MAVORIC komparatorem jest worinostat, który nie jest zarejestrowany w Unii Europejskiej, a tym samym nie stanowi praktyki klinicznej w Polsce. Jest to jedyne badanie RCT dla MOG w omawianym wskazaniu.

Przedstawiono także wyniki analizy MAIC, w której przeprowadzono porównanie pośrednie wyników badań MAVORIC oraz ALCANZA. Jej celem było pośrednie porównanie skuteczności mogamulizumabu i brentuksymabu wedotyny. Ponadto podjęto próbę wykazania, że skuteczność ramienia beksaroten/MTX z badania ALCANZA jest porównywalna ze skutecznością WOR z badania MAVORIC.

Badanie MAVORIC - skuteczność

Zgodnie z wynikami, mediana PFS choroby wyniosła 7,7 miesiąca w grupie MOG i 3,1 miesiąca w grupie WOR. Uzyskany HR: 0,53 (95% CI: 0,41; 0,69) był istotny statystycznie. Wyniki zostały potwierdzone w niezależnej ocenie (ang. independent review).

W grupie mogamulizumabu nie osiągnięto mediany OS, natomiast w grupie WOR wyniosła 43,9 miesiąca.

Przedstawiono także wyniki z uwzględnieniem stadium choroby (IB/II oraz III/IV), które również wskazują na przewagę MOG względem WOR, ale istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść MOG uzyskano tylko w podgrupie chorych w stadium III/IV.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza była istotnie statystycznie wyższa u chorych przyjmujących MOG (28,0%) niż u chorych przyjmujących WOR (4,8%). Istotnie statystycznie wyższe wyniki na korzyść MOG zostały potwierdzone w niezależnej ocenie.

Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie z uwzględnieniem podgrup chorych (z podziałem na chorych MF i SS, stopnie zaawansowania choroby) wskazują na przewagę MOG. Różnic istotnych statystycznie nie uzyskano dla subpopulacji z chorobą w stadium IIA – IIB. Wykazano także statystycznie znamienne poprawę odpowiedzi u chorych stosujących MOG według miejsc zajętych chorobą, tj. we krwi, skórze i węzłach chłonnych w porównaniu z WOR.

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie ogółem była wyższa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (14,1 m-ca vs 9,1 m-ca). Dłuższy czas trwania odpowiedzi na leczenie MOG uzyskano także w podziale na chorych z MF i SS oraz w podziale wg miejsc zajętych chorobą

Badanie MAVORIC - bezpieczeństwo

W badaniu MAVORIC zgony związane ze zdarzeniami niepożądanymi wystąpiły łącznie u 12 (3%) z 372 chorych, u mniejszego odsetka chorych z grupy MOG (1,6%) niż z grupy WOR (4,8%), również zgony związane z leczeniem wystąpiły u mniejszego odsetka chorych z grupy MOG (1,1%) niż z grupy WOR (1,6%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u większego odsetka chorych w grupie MOG (37,5%) niż w grupie WOR (24,7%). Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowano u ok. 20% chorych z grupy MOG oraz ok. 16% chorych z grupy WOR. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u mniejszego odsetka chorych z grupy MOG (19,0%) niż z grupy WOR (23,1%). Zdarzenia niepożądane o nasileniu 3.-4. ogółem wystąpiły u podobnego odsetka chorych w obu grupach (ok. 41%).

W badaniu MAVORIC do najczęściej występujących AEs w grupie MOG o stopniu nasilenia równym 1-2. należały reakcje związane z infuzją (31,5%), biegunka (22,8%) i zmęczenie (21,7%), natomiast w grupie WOR były to biegunka (57,0%), nudności (40,9%) i zmęczenie (31,7%).

Wyniki porównania pośredniego MAIC

Wyniki badań MAVORIC oraz ALCANZA wnioskodawca wykorzystał do porównania pośredniego mogamulizumabu i brentuksymabu wedotyny. Wnioskodawca przedstawił także porównanie worinostatu (komparator w badaniu MAVORIC) z beksarotenenem/MTX, czego celem było wykazanie, że „wyniki skuteczności dla porównania mogamulizumabu z worinostatem pochodzące z badania MAVORIC mogą zostać wykorzystane jako przybliżenie przewidywanych wyników dla porównania mogamulizumabu względem beksarotenu i metotreksatu”.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Stosowanie MOG w miejsce BV [redacted]
Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 190 380 zł. Z kolei stosowanie MOG w miejsce BEX/ECM [redacted]

Należy zwrócić uwagę, że wnioskodawca wykorzystał dane kliniczne dot. worinostatu w ramieniu BEX/ECM. BEX i ECM różnią się jedynie kosztami oszacowanymi dla warunków polskich.

Progowa cena zbytu netto leku Poteligeo, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w analizie podstawowej, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi z perspektywy NFZ [redacted], [redacted] i [redacted] zł, odpowiednio vs BV, BEX oraz ECM.

Wnioskodawca nie przedstawił badań RCT dowodzących bezpośrednio wyższości wnioskowanego leku nad refundowanymi komparatorami, zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Zgodnie z art. 13 ust. 4 cena zbytu netto dla leku, w sytuacji, o której mowa w art. 13 ust. 3, ustalona zostaje w decyzji administracyjnej o objęciu refundacją wyłącznie w ten sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt refundowanego komparatora, tj. ECM. Oszacowana w ten sposób cena zbytu netto leku Poteligeo wynikająca z art. 13 ust. 3 UoR wynosi [redacted]

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa. W analizie probabilistycznej z perspektywy NFZ

Należy zwrócić uwagę na ograniczenia analizy klinicznej, w szczególności wykorzystanie danych klinicznych dot. worinostatu w ramieniu BEX/ECM. 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). Analitycy Agencji rozumieją, że dostępność danych i możliwość przeprowadzenia badań dla ocenianej choroby rzadkiej jest ograniczona, zarówno ze względów etycznych, jak i finansowych. Jednakże modelowanie skuteczności na podstawie worinostatu z jednoczesnym przypisaniem kosztów BEX lub ECM budzi poważne wątpliwości.

Dla porównania MOG vs BV wnioskodawca wykorzystał dane jednostkowe dla ramienia MOG z badania MAVORIC skorygowane w analizie MAIC w celu odzwierciedlenia charakterystyki chorych z badania ALCANZA, a dla BV dane na podstawie krzywych KM z badania ALCANZA. Wnioskodawca nie przekazał jednak ww. analizy analitykom Agencji powołując się na „poufność danych”. Nie odnaleziono też recenzowanej publikacji opisującej ww. analizę. Analiza wnioskodawcy nie mogła być zatem zweryfikowana.

Analiza MAIC wnioskodawcy wskazuje (patrz rozdział 4.2.1.3 *Wyniki porównania pośredniego MAIC*), że

Podejście wnioskodawcy zostało negatywnie ocenione przez ERG NICE (patrz NICE 2022). MOG nie uzyskał początkowo akceptacji komitetu oceniającego NICE, jednak obecnie jest refundowany w Wielkiej Brytanii, a ponowną ocenę zaplanowano na 2024 r. W opinii analityków Agencji do wyników wszystkich przedstawionych porównań AE należy podchodzić z ostrożnością, zwracając jednak się uwagę, że ocenienie podlega lek stosowany w chorobie rzadkiej, tj. wnioskodawca nie wyciąga na podstawie ww. analizy nieuprawnionych wniosków. Użyteczność kosztowa leku sierocego nie powinna stanowić jedyne kryterium oceny.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca oszacował populację docelową, u których będzie stosowany produkt leczniczy Poteligeo na pacjentów w pierwszym roku refundacji i pacjentów w drugim roku refundacji. Objęcie refundacją produktu leczniczego Poteligeo w ramach wnioskowanego wskazania w istniejącym programie lekowym B.66 spowoduje wzrost wydatków NFZ o w pierwszym i o w drugim roku analizy z uwzględnieniem RSS. Wydatki na refundację leku Poteligeo wyniosą odpowiednio

Według obliczeń własnych Agencji, liczebność pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana to 81 (min 76; max 97) osób w pierwszym roku refundacji i 118 (min 109; max 127) osób w kolejnym roku. Objęcie refundacją produktu leczniczego Poteligeo w ramach wnioskowanego wskazania w istniejącym programie lekowym B.66, zgodnie z obliczeniami Agencji, spowoduje wzrost wydatków NFZ o w pierwszym i o w drugim roku analizy z uwzględnieniem RSS. Wydatki na refundację leku Poteligeo wyniosą odpowiednio

W modelu wnioskodawcy w ramach scenariusza istniejącego przyjęto podejście konserwatywne, uwzględniając wdrożenie wszystkich możliwych opcji leczenia pacjentów z C84.0 i C84.1 w pierwszym roku refundacji (powyżej w wariantcie prawdopodobnym, gdzie najwyższy koszt stanowi dalsze leczenie z uwzględnieniem ECM/BEX oraz BV). W drugim roku refundacji koszt ten Wyżej przedstawione podejście powoduje przy uwzględnieniu scenariusza istniejącego i nowego.

Należy zwrócić też uwagę na prognozowaną przez wnioskodawcę strukturę rynkową, zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i nowym. Na podstawie dostępnych danych NFZ nie jest możliwe precyzyjne określenie udziałów rynkowych technologii, z uwagi na brak raportowania w bazie SWIAD, w której linii leczenia oraz w jakiej dokładnie populacji chorych stosowana była dana interwencja.

[redacted]. Szacunki [redacted] do oceny KW w dz. dermatologii i wenerologii (oscylują w granicach 40%). Jednak poproszona o opinię prof. Sokołowska-Wojdyło (autorka wytycznych PTOK w przedmiotowym zakresie) uściśla, że rokrocznie w ramach refundacji mogamulizumabu, leczenie otrzymywałoby ok. 5% pacjentów z MF i blisko 50% chorych z SS. Z ww. powodów określenie udziałów rynkowych zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i nowym obarczone jest dużą niepewnością.

Ponadto zadeklarowana we wniosku refundacyjnym roczna wielkość dostaw wnioskowanego produktu leczniczego nie pokrywa zapotrzebowania wynikającego ze wszystkich analizowanych scenariuszy w ramach analizy przedstawionej przez wnioskodawcę.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy pozytywne rekomendacje refundacyjne (HAS 2019, G-BA 2020, NICE 2021), dwie warunkowo pozytywne (SMC 2021, CADTH 2022) oraz jedną negatywną (NCPE 2022). Wszystkie pozytywne (lub warunkowe) wytyczne zalecają stosowanie MOG w populacji dorosłych z MF/SS po co najmniej jednej terapii systemowej. Jedynie NICE 2021 podkreśla, że w przypadku pacjentów z MF leczenie MOG powinno być wdrożone po dwóch wcześniejszych terapiach systemowych.

NCPE 2022 (Irlandia) pomimo negatywnej rekomendacji zwróciło uwagę, że jeśli leczenie MOG okaże się efektywne kosztowo to stanowisko danego centrum może ulec zmianie (w maju 2023 r. MOG otrzymał refundację po negocjacjach cenowych).

W rekomendacjach pozytywnych warunkowo zwracano z kolei 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.

Uwagi do programu lekowego

Prof. dr hab. n. med. Małgorzaty Sokołowska-Wojdyło proponuje dodanie elementu kwalifikacji, jak również monitorowania leczenia MOG, grupy pacjentów z zajęciem krwi obwodowej poprzez badanie immunofenotypizacji krwi obwodowej.

Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Owczarczyk-Saczonek (KW w dz. dermatologii i wenerologii) proponuje ujednoczenie kryteriów włączenia do leczenia MOG z kryteriami włączenia dla beksarotenu, tj. zmianę z ogólnie „wcześniejszego leczenia systemowego” na progresję po lub nietolerancję leczenia metotreksatem (MTX) lub interferonem (IFN).

Eksperti kliniczni zwracają uwagę, że wciąż mało ośrodków dermatologicznych realizuje program lekowy B.66 a ośrodki hematologiczne z powodu przepełnienia nie są w stanie kontynuować leczenia części pacjentów, co prowadzi do progresji choroby.

Zgodnie z analizą kliniczną, kryteria włączenia do badania MAVORIC obejmują pacjentów z ECOG ≤ 1 , natomiast projekt programu lekowego do leczenia MOG dopuszcza pacjentów, których stan sprawności wynosi 0-3 według skali ECOG.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Dla porównania MOG vs BV wnioskodawca wykorzystał dane jednostkowe dla ramienia MOG z badania MAVORIC skorygowane w analizie MAIC w celu odzwierciedlenia charakterystyki chorych z badania ALCANZA, a dla BV dane na podstawie krzywych KM z badania ALCANZA. Wnioskodawca nie przekazał jednak ww. analizy analitykom Agencji powołując się na „poufność danych”. Nie odnaleziono też recenzowanej publikacji opisującej ww. analizę. Analiza wnioskodawcy nie mogła być zatem zweryfikowana. Tym samym wnioskodawca nie przedstawił dokumentów elektronicznych pozwalających na powtórzenie oszacowań MAIC (§ 5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Ostatecznie zweryfikowane analizy zgodne z wytycznymi HTA AOTMiT 2016.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

ALCANZA	Prince H., Kim Y., Horwitz S. i in., ALCANZA study group. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial, <i>Lancet</i> 2017, 390(10094):555-566
MAVORIC	Kim Y., Bagot M., Pinter-Brown L. i in., MAVORIC Investigators. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial, <i>Lancet Oncol.</i> 2018, 19(9):1192-1204
Muniesa 2023	Muniesa C., Gallardo F., García-Doval I. i in., Brentuximab vedotin in the treatment of cutaneous T-cell lymphomas: Data from the Spanish Primary Cutaneous Lymphoma Registry, <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2023, 37(1):57- 64
OMEGA	Beylot-Barry M., Quereux G., Nardin C. i in., Effectiveness of mogamulizumab in patients with Mycosis Fungoides or Sézary syndrome: A multicentre, retrospective, real-world French study, <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2023

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AWMSG 2019	AWMSG. Mogamulizumab (Poteligeo®) intravenous infusion Kyowa Kirin Limited April 2019. Advice superseded by NICE guidance (TA754). https://awtc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/mogamulizumab-poteligeo/ [dostęp: 20.12.2023 r.]
G-BA 2020	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Resolution of 3 December 2020 – Mogamulizumab (English version). https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-7106/2020-12-03_AM-RL_Mogamulizumab_D-544_TrG_EN.pdf [dostęp: 20.12.2023]
HAS 2019	Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence Avis 17 Juillet 2019. Mogamulizumab – POTEFIGEO 4 mg/ml, solution à diluer pour perfusion. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17569_POTEFIGEO_PIC_INS_Avis3_CT17569.pdf [dostęp: 20.12.2023 r.]
CADTH 2022	CADTH Reimbursement Recommendation (August 2022). Mogamulizumab (Poteligeo). https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0244REC-Poteligeo.pdf [dostęp: 20.12.2023]
NCPE 2022	National Centre for Pharmacoeconomics (Ireland). Mogamulizumab (Poteligeo®). HTA ID: 20061. https://www.ncpe.ie/mogamulizumab-poteligeo-hta-id-20061/ [dostęp: 20.12.2023]
NICE 2021	NICE. Mogamulizumab for previously treated mycosis fungoides and Sézary syndrome Technology appraisal guidance [TA754] Published: 15 December 2021. https://www.nice.org.uk/guidance/ta754 [dostęp: 20.12.2023]
PTOK 2020	Sokołowska-Wojdyło, M. 2.15. Pierwotne chłoniaki skóry. <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej-Edukacja</i> , 2020, 6.A: 467-492. http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.15.%20Pierwotne_chloniaki_skory_200520.pdf [dostęp: 08.12.2023]
SMC 2021	Scottish Medicines Consortium 2021. Decision Explained – Medicine: mogamulizumab (brand name: Poteligeo®). https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/mogamulizumab-poteligeo-full-smc2336/ [dostęp: 20.12.2023]

Pozostałe publikacje

Hawkins 2022	Hawkins N., Muszbek N., Evans R., i in., Adjusting for treatment crossover in the MAVORIC trial: survival in advanced mycosis fungoides and Sézary syndrome. <i>J Comp Eff Res.</i> 2022 Aug;11(11):805-813
NICE 2022	Grimm S.E, W, Witlox et al., Mogamulizumab for Previously Treated Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal, <i>PharmacoEconomics</i> (2022) 40:509–518, https://doi.org/10.1007/s40273-021-01098-3
EMA Poteligeo	Poteligeo (mogamulizumab): https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/poteligeo#ema-inpage-item-news-on [dostęp: 06.12.2023 r.]
FDA 2022	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761051s015lbl.pdf [dostęp: 08.12.2023]
Hematoonkologia.pl	Pinkosz, K. Potrzebne są nowe możliwości leczenia chłoniaków pierwotnych skóry 2023. <i>Hematoonkologia.pl</i> . https://hematoonkologia.pl/informacje-dla-chorych/news/id/6526-potrzebne-sa-nowe-mozliwosci-leczenia-chloniakow-pierwotnych-skory [dostęp: 08.12.2023]
Orpha.net	Zespół Sézary'ego. Orpha number: ORPHA3162: https://www.orpha.net/data/patho/PL/ZespolSezaryego-PLplAbs3401.pdf [dostęp: 08.12.2023]
Rejestr Systemów Kodowania	RSK (Rejestr Systemów Kodowania) – ICD-10. C84 Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T: https://rsk3.ezdrowie.gov.pl/resource/structure/icd10/00CD10/011/element/C84?url%3DaHR0cHM6Ly9yc2szLmV6ZHJvd2llLmdvdi5wbC9yZXNvdXJzS9zdHJ1Y3R1cmUvaWNkMTAvMDBDRDEw [dostęp: 07.12.2023 r.]