



SPRAWOZDANIE Z PRZEBIEGU NEGOCJACJI REFUNDACYJNYCH

Produktu leczniczego **Kimmtrak** (*tebentafuspum*),
we wskazaniu:
nieresekcyjny lub przerzutowy czerniak błony naczyniowej oka, w
leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen
leukocytarny (HLA)-A*02:01



WARSZAWA, 22 WRZEŚNIA 2023 ROKU

Wstęp

Komisja Ekonomiczna przeprowadziła negocjacje cenowe w sprawie ustalenia warunków refundacji produktu leczniczego **Kimmtrak (tebentafuspum)**, we wskazaniu *nieresekcyjny lub przerzutowy czerniak błony naczyniowej oka, w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocyтары (HLA)-A*02:01*

Negocjacje dotyczyły jedynej dopuszczanej do obrotu prezentacji leku:

- Kimmtrak, Tebentafuspum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy), 100 mcg/0,5 ml, 1, 1 fiolka, kod GTIN: 05056416800036.

Negocjacje odbyły się w dniach: 24 lipca 2023 r. i 7 sierpnia 2023 r.

Komisja Ekonomiczna działała kierując się zasadami gospodarności, rzetelności, obiektywizmu, legalizmu oraz równoważenia interesów świadczeniobiorców, wnioskodawców oraz płatnika świadczeń zdrowotnych. Pomimo przeprowadzenia dwóch tur negocjacji nie uzyskano porozumienia w zakresie instrumentów dzielenia ryzyka, w tym instrumentu opartego o efekty kliniczne. Komisja Ekonomiczna nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego **Kimmtrak (tebentafuspum)** na warunkach i w zakresie proponowanych przez wnioskodawcę.

Uchwała Komisji Ekonomicznej została podjęta z uwzględnieniem:

1. opinii Rady Przejrzystości nr 114/2022 z dnia 19 czerwca 2023 r. w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności;
2. opracowania analitycznego AOTMiT nr 9/2023 z 10 marca 2023 r. oceny technologii Kimmtrak (*tebentafusp*) we wskazaniu: *w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocyтары (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka*, stanowiącego załącznik do Raportu AOTMiT dotyczącego oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023;
3. maksymalnej i minimalnej CZN na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej w okresie roku przed złożeniem wniosku dla danej wielkości opakowania i dawki – według danych Wnioskodawcy maksymalna i minimalna cena zbytu netto uzyskana na terytorium RP w okresie roku przed złożeniem wniosku wynosiła zł - równa proponowanej cenie zbytu netto we wniosku;
4. minimalnej i maksymalnej CZN uzyskanej w poszczególnych krajach UE i EFTA w ramach finansowania ze środków publicznych w okresie roku przed złożeniem wniosku dla danej wielkości opakowania i dawki. Według danych Wnioskodawcy aktualnych na dzień złożenia wniosku 30.06.2023 r. lek refundowany w 6 na 30 wskazanych krajów UE i EFTA:
5. informacji o rabatach i upustach oraz porozumieniach cenowych w innych państwach UE i EFTA ujawnionych przez wnioskodawcę lub dostępnych w domenie publicznej. Wnioskodawca we wniosku o objęcie refundacją przekazał informację,

6. kosztu terapii przy zastosowaniu wnioskowanego produktu

w porównaniu z kosztami innych możliwych do zastosowania w danym wskazaniu technologii medycznych: 1) pembrolizumab; 2) ipilimumab; 3) dakarbazyna. Biorąc pod uwagę odsetki pacjentów, którzy przyjmowali dany komparator i ich roczne koszty, obliczono średni roczny koszt komparatora na 203 564 zł; Roczny koszt terapii ocenianej technologii wyliczono zgodnie z ChPL Kimmtrak. W fiolce produktu leczniczego Kimmtrak znajduje się 100 mikrogramów substancji czynnej. Fiolkę zawierającą niewykorzystane resztki produktu leczniczego Kimmtrak należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Nie należy przygotowywać więcej niż jednej dawki z fiolki. Przy 1 dawce leku 20 mikrogramów 80 % leku znajdującego się w opakowaniu podlega utylizacji, przy 2 dawce leku 30 mikrogramów po 7 dniach 70 % leku znajdującego się w fiolce ulega utylizacji, przy 3 dawce leku i kolejnych co 7 dni 32 % leku znajdującego się w opakowaniu podlega utylizacji. Uwzględniając powyższe roczny koszt terapii wymagający 53 podań leku

7. wpływu na budżet płatnika publicznego. Przy wynegocjowanej CZN 50 000,00 zł i uwzględnieniu 5% marży hurtowej i 8% podatku od towarów i usług CHB do świadczeniodawcy 1 fiolki (niepomniejszona przez Wnioskodawcę w RSS do wartości wskazanej przez KE) oraz deklarowanych ilości dostaw:

- w 1 roku

-w 2 roku

wpływ na budżet płatnika:

- w 1 roku

- w 2 roku

Uwaga Komisji: Wnioskodawca we wnioskowanym wskazaniu zadeklarował bjęcie refundacją leku w I roku obowiązywania decyzji we wnioskowanym wskazaniu zadeklarował w II roku obowiązywania decyzji we wnioskowanym wskazaniu zadeklarował W trakcie negocjacji, pismem z dnia 03.08.2023 r. Wnioskodawca zaproponował nową, roczną wielkość dostaw leku Kimmtrak na pierwszy rok obowiązywania decyzji na poziomie

8. wartości progu kosztowego uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustalonego w wysokości trzykrotności PKB na jednego mieszkańca - 175 926,00 zł obowiązującego w Polsce. Treść art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji expressis verbis wskazuje, że w toku negocjacji Komisja Ekonomiczna bierze pod uwagę wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość, ustalonego w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt uzyskania dodatkowego roku życia.

Podstawowe informacje o technologii leczniczej (za opracowaniem analitycznym AOTMiT 9/2023).

CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

Lek Kimmtrak został zakwalifikowany do grupy ATC: L01- cytostatyki.

Kimtrak jest produktem leczniczym przeznaczony jest do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01, z nieresekcyjnym lub przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka.

Kimtrak posiada status leku sierocego. Został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 01.04.2022 r. Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

Produkt leczniczy podaje się w infuzji dożylniej. Zalecana dawka to 20 mikrogramów w dniu 1., 30 mikrogramów w dniu 8., 68 mikrogramów w dniu 15., a następnie 68 mikrogramów raz na tydzień. Należy kontynuować leczenie produktem leczniczym Kimtrak, gdy pacjent odnosi korzyści kliniczne oraz gdy nie występują nieakceptowalne toksyczności.

Przeciwwskazaniem do stosowania jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: kwas cytrynowy jednowodny (E330), wodorofosforan disodowy (E339), mannitol (E421), trehaloza, polisorbitol 20 (E432), woda do wstrzykiwań.

OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Czerniak błony naczyniowej oka (Uveal melanoma, UM) jest najczęstszym pierwotnym wewnątrzgałkowym nowotworem złośliwym oka u dorosłych (~85%). Powstaje on wyłącznie z melanocytów błony naczyniowej i jest biologicznie, klinicznie i genetycznie odmienny od czerniaka skóry. Czerniak błony naczyniowej oka jest chorobą zagrażającą życiu, w przypadku której nie ma skutecznej terapii po wystąpieniu przerzutów. Pomimo leczenia miejscowego (radioterapia i chirurgia), do 50% pacjentów z UM rozwija przerzuty systemowe (mUM), głównie do wątroby (~90% pacjentów). Gdy u chorych rozwiną się przerzuty, rokowania są złe, z medianą przeżycia ≤ 12 miesięcy.

Okolo 1/3 pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej nie zgłasza żadnych objawów, a jeśli jakieś wystąpią, to nie są one charakterystyczne. Pacjenci najczęściej podają pogorszenie ostrości wzroku i zaburzenia w polu widzenia. Może również wystąpić ból z powodu podwyższonych wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego, a także pojawić się zasłona przed okiem lub zniekształcenie obrazu. Miejscowa kontrola po leczeniu czerniaka naczyniówki oka jest bardzo wysoka (86–98%) i uzyskiwana w wyniku zastosowania różnych zachowawczych metod leczenia. W bardzo dużych guzach, czyli takich, których średnica podstawy jest większa od 20 mm, lub wysokość przekracza 12 mm, oraz jeśli nowotwór w znacznym stopniu zajmuje tarczę nerwu wzrokowego, najlepszym sposobem leczenia nadal jest zabieg usunięcia gałki ocznej.

Rokowanie w czerniaku błony naczyniowej gałki ocznej zależy od wielu czynników. Największym problemem w UM jest wysoka, okolo 50% śmiertelność z powodu uogólnionego rozsiewu, na którego skuteczne leczenie nie ma nadal terapii.

Częstość występowania różni się w zależności od czynników geograficznych, rasowych i wiekowych, wahając się od 5,3 do 10,9 przypadków na milion. Zapadalność jest największa wśród rasy kaukaskiej (98% wszystkich chorych). Według danych KRN z 2019 roku, w Polsce nowotwory oka stanowią 0,3% wszystkich nowotworów w Polsce (517 przypadki), z czego większość stanowi czerniak błony naczyniowej. Śmiertelność z tego powodu wynosiła 0,1% wszystkich nowotworów (107 zgonów). Choroba występowała nieco częściej u kobiet niż u mężczyzn.

Pacjenci z czerniakiem błony naczyniowej oka posiadający allel HLA-A*02:01 wykazują aktywność przeciwnowotworową wobec substancji czynnej leku Kimtrak (tebentafusp), w związku z czym genotyp HLAA*02:01 jest obowiązkowym biomarkerem, który należy oznaczyć, u pacjentów kwalifikowanych do leczenia.

WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Wielkość populacji docelowej AOTMiT oszacowała na podstawie danych zawartych na stronie Krajowego Rejestru Nowotworów. Wykonano ekstrapolację danych dla wskazania C69 - Nowotwór złośliwy oka i przydatków oka. Następnie jako przedział przyjęto arbitralne $\pm 10\%$.

Na podstawie informacji zawartych w EPAR produktu leczniczego Kimmtrak, założono że:

- Wśród wszystkich pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwór oka (ICD-10: C69) ~85% pacjentów choruje na czerniaka błony naczyniowej oka;
- U ~50% populacji chorych na czerniaka błony naczyniowej oka, zdiagnozowano przerzuty;
- U ~50% populacji występuje antygen leukocytarny – A*02:01 (HLA-A*02:01).

W związku z brakiem danych, nie uwzględniono odsetka pacjentów z nieresekcyjnym miejscowym czerniakiem błony naczyniowej oka, co może wpływać na przeszacowanie populacji. Uwzględniając powyższe założenia oraz korzystając z obliczonych danych na podstawie informacji zawartych w KRN, oszacowano populację, tj. dorośli pacjenci, u których zdiagnozowano przerzutowego czerniaka błony naczyniowej oka, posiadający antygen leukocytarny – A*02:01 (HLA-A*02:01). Za dolną granicę przyjęto 156 pacjentów, a za górną 202.

Ostatecznie oszacowano liczbę osób kwalifikujących się do przyjęcia leku Kimmtrak w latach 2024 i 2025, która wynosi 180 (160 – 200). Szacowana populacja w pierwszym roku (osobolata): 35 (30 – 40), szacowana populacja w drugim roku i w kolejnych latach (osobolata): 75 (70 – 80).

Wnioskodawca przedstawił wariant analizy oparty na alternatywnych oszacowaniach (tzw. analiza uzupełniająca).

JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

Zidentyfikowano główne badanie rejestracyjne IMCgp100-202 (Study 202) oraz wyodrębniono dodatkowe trzy wspierające badania rejestracyjne dla produktu leczniczego Kimmtrak.

Skuteczność produktu leczniczego Kimmtrak oceniano w badaniu Study 202 - otwartym, randomizowanym, wielośrodkowym badaniu III fazy, do którego włączono 378 pacjentów z przerzutowym czerniakiem błony naczyniowej oka, u których występuje ludzki antygen leukocytarny (HLA)-A*02:01.

Jako komparator przyjęto terapię wybraną według decyzji badacza: immunoterapię – pembrolizumab, ipilimumab lub chemioterapię – dakarbazynę. Dozwolono, by pacjenci otrzymujący terapię wybraną przez badacza przechodzili do ramienia tebentafuspu.

Przeprowadzono ocenę jakości badania Study 202 z wykorzystaniem skali Cochrane RoB 2.0 dla badań randomizowanych. W badaniu zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego.

Skuteczność leczenia oceniano na podstawie:

- śmiertelności: przeżycie całkowite (OS);
- jakości życia: jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) oceniana na podstawie stanu zdrowia pacjentów
- wyleczenia: brak punktów końcowych dotyczących wyleczenia;
- surogatów:
 - przeżycie wolne od progresji (PFS);

- najlepsza odpowiedź całkowita (BOR);
- ogólny odsetek odpowiedzi (ORR);
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR);
- czas do odpowiedzi (TTR);
- wskaźnik kontroli choroby (DCR).

Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby, co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników dotyczących jakości życia oraz zdarzeń niepożądanych. Ramię kontrolne stanowiło leczenie trzema różnymi substancjami.

OCENA SIŁY INTERWENCJI

Mediana przeżycia całkowitego dla ramienia tebentafuspu wynosiła 21,7 miesięcy, a dla ramienia komparatora 16,7 miesięcy.

Nie zauważono znaczącego wpływu na poprawę jakości życia, wśród pacjentów przyjmujących badany produkt leczniczy. Mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 3,3 miesiąca u pacjentów leczonych tebentafuspem, natomiast u pacjentów, z drugiego ramienia mediana ta wynosiła 2,9 miesiąca. Pozostałe punkty końcowe takie jak wskaźnik najlepszej odpowiedzi, wskaźnik obiektywnej odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi na leczenie, czas do odpowiedzi oraz wskaźnik kontroli choroby faworyzowały ramię, w którym podawano pacjentom badany produkt leczniczy.

W badaniach opisanych w dokumencie EPAR wystąpiło więcej zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem niż w przypadku komparatora. Do najczęstszych należą zespół uwalniania cytokin (CRS) oraz toksyczność skórna.

OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

Roczny koszt terapii ocenianą technologią wyliczono zgodnie ze stosowaną metodyką przeliczeń, biorąc pod uwagę koszt 1 mikrogramu substancji i stosowane dawki preparatu.

W fiolce produktu leczniczego Kimmtrak znajduje się 100 mikrogramów substancji czynnej. Według ChPL Kimmtrak: „Fiolkę zawierającą niewykorzystane resztki produktu leczniczego Kimmtrak należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Nie należy przygotowywać więcej niż jednej dawki z fiolki”. Uwzględniając powyższe zalecenie, roczny koszt terapii wzrośnie znacząco – wyniesie ok. 203 564 zł (w czasie oczekiwanym PFS).

W kosztach terapii uwzględniono koszt leku Kimmtrak, nie uwzględniono kosztów dodatkowych, tj. koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji, które przy cenie leku stanowią niewielką część kosztów całkowitych.

Średni roczny koszt komparatora został obliczony z uwzględnieniem odsetka pacjentów, którzy dostali dany komparator i ich koszty roczne. Wyniósł on **203 564 zł**.

Koszt uzyskania spodziewanego efektu zdrowotnego (odpowiadającemu oszacowanej wartości oczekiwanej PFS 5,6 miesiąca) przy zastosowaniu ocenianej technologii wynosi

Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywotnym przy zastosowaniu rozkładu Weibulla wyniósł:

- w wariancie oczekiwanym: 0,77 LYG (95%CI: 0,65 – 0,74);
- w wariancie optymistycznym: 1,60 LYG;

- w wariancie pesymistyczny: -0,21 LYG;

natomiast przy zastosowaniu rozkładu log-normalnego wyniósł:

- w wariancie oczekiwanym: 0,99 LYG (95%CI: 0,78 – 0,98);
- w wariancie optymistycznym: 2,49 LYG;
- w wariancie pesymistyczny: -0,73 LYG.

Próg efektywności kosztów wynosi 175 926 PLN. Oszacowany przez Agencję oczekiwany ICER

Analizy farmakoekonomiczne przeprowadzone przez inne agencje również wskazują na brak efektywności kosztowej ocenianej technologii.

Oszacowane wartości ICER wielokrotnie przekraczają próg refundacyjny, wskazując na zbyt wysoką cenę w stosunku do oferowanych korzyści zdrowotnych. W odnalezionych zagranicznych analizach HTA wskazuje się na konieczność obniżenia ceny leku w celu osiągnięcia efektywności kosztowej interwencji – wymagana redukcja ceny w celu osiągnięcia efektywności kosztowej wg CADTH powinna wynieść obniżenie o 91%.

NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Produkt leczniczy Kimmtrak, ze względu na krótki czas obserwacji, posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

Zidentyfikowane niepewności dotyczyły głównie badania rejestracyjnego, w tym:

- prowadzenie badania metodą otwartej próby
- wysoce wyselekcjonowana grupa pacjentów pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów ze zdiagnozowanym przerzutowym lub nieresekcyjnym czerniakiem błony naczyniowej oka w warunkach rzeczywistych
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) było drugorzędowym punktem końcowym.
- brak wyników punktów końcowych dla poszczególnych komparatorów.

Wyniki skuteczności klinicznej dla ramienia komparatora podawane są łącznie, tj. bez wyszczególnienia wyników dla każdego z trzech różnych leków.

Roczny koszt terapii ocenianą technologią wyliczony na podstawie kosztu 1 mikrogramów substancji jest niedoszacowany, z uwagi na schemat dawkowania (20 mikrogramów w dniu 1., 30 mikrogramów w dniu 8., 68 mikrogramów w kolejnych podaniach) oraz zalecenie przygotowywania wyłącznie jednej dawki z fiolki, zawierającej 100 mikrogramów.

Nie uwzględniono innych kosztów (poza kosztami leków).

Dodatkowo możliwe jest mało precyzyjne oszacowanie populacji docelowej w Polsce, ze względu na brak dokładnych danych.

Przygotowania do negocjacji

Przed przystąpieniem do negocjacji Komisja Ekonomiczna przeanalizowała cały dostępny materiał dotyczący sprawy, ze szczególnym uwzględnieniem skuteczności, bezpieczeństwa i warunków ekonomicznych, w tym

dotyczących kosztów innych możliwych do zastosowania w danym wskazaniu technologii medycznych: pembrolizumab; ipilimumab; dakarbazyna.

Kwestiami diskutowanymi przez Komisję Ekonomiczną przed przystąpieniem do negocjacji były:

- zapewnienie dostępności leczenia produktem leczniczym Kimmtrak dla jak najszerszej grupy pacjentów z uwzględnieniem jakości dostępnych dowodów naukowych lub mechanizmów podziału ryzyka, które czyniłyby terapię efektywną kosztowo
- oszacowania CZN, jaka powinna być zaoferowana w Polsce poprzez uwzględnienie uzyskania efektywnego kosztu leczenia produktem na poziomie zbliżonym do 3 – krotności PKB
- zaproponowanie takich instrumentów dzielenia ryzyka aby:
 - ✓ płatnik publiczny nie ponosił kosztów terapii pacjentów wyłączonych z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia
 - ✓ zabezpieczyć roczną maksymalną wysokość kosztów płatnika publicznego na leczenie pacjentów produktem Kimmtrak

Propozycje Komisji Ekonomicznej stanowiły realizację przyjętej strategii negocjacyjnej, która wynikała z obowiązku uwzględnienia kryteriów wskazanych w art. 19 ust. 2 ustawy o refundacji, zgodnie z którymi mają być prowadzone negocjacje z Wnioskodawcą, jak również realizacji obowiązku określenia w czasie negocjacji, zgodnie z art. 36 ust. 3 ustawy o refundacji, klinicznie istotnych punktów końcowych oraz ustalania mechanizmu podziału ryzyka opartego o wyniki kliniczne. W trakcie prowadzonych negocjacji Komisja Ekonomiczna poszukiwała porozumienia równoważącego interes Wnioskodawcy interesem świadczeniobiorców i płatnika publicznego w obszarach, które wnioskodawca wskazał jako negocjowalne (możliwe do negocjacji), a które uwzględniałyby właściwości technologii i przesłanki strategii negocjacyjnej przyjętej przez KE.

Strategia realizowana przez zespoły negocjacyjne Komisji Ekonomicznej

Biorąc pod uwagę okoliczności opisane powyżej, wyniki przedstawionych badań klinicznych oraz zidentyfikowane obszary niepewności, przyjęto następujące założenia procesu negocjacyjnego:

1. dążenie do zapewnienia leczenia produktem leczniczym Kimmtrak pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego zaproponowane w projekcie programu lekowego opracowanym przez MZ
2. uzyskanie efektywnego kosztu leczenia produktem Kimmtrak na akceptowalnych warunkach cenowo kosztowych, pozostających w relacji z wartością 3 x PKB
3. ustalenie maksymalnego wpływu na budżet płatnika kosztu refundacji leku w I roku i w II roku, mając na uwadze zadeklarowane ilości dostaw leku przez Wnioskodawcę w I roku i w II roku obowiązywania decyzji;
4. osiągnięcie racjonalnych i akceptowalnych relacji pomiędzy uzyskiwanymi efektami terapii z zastosowaniem leku Kimmtrak a ponoszonymi przez płatnika publicznego kosztami jego finansowania.

Propozycje Komisji Ekonomicznej stanowiły realizację przyjętej strategii negocjacyjnej. Komisja Ekonomiczna poszukiwała porozumienia równoważącego interes Wnioskodawcy i płatnika publicznego, które godziłoby zalety ocenianej technologii i założenia strategii negocjacyjnej przyjętej przez KE.

Negocjacje – I tura (24.07.2023 r.)

Propozycja wnioskodawcy:

1. CZN:

56.357,45 zł

2. RSS:

Oparty o wyniki kliniczne:

Inne elementy RSS:

Inne elementy oferty wnioskodawcy:

Pismem z 20 lipca 2023 r. Wnioskodawca złożył dokument z proponowanymi zmianami w treści programu lekowego obejmującymi:

- 1) podział kryteriów kwalifikacji na chorobę pierwotną i przerzutową;
- 2) usunięcie z kryteriów kwalifikacji histologicznego lub cytologicznego potwierdzenia czerniaka błony naczyniowej oka w chorobie pierwotnej i zastąpienie go klinicznym rozpoznaniem CzBNO - choroba pierwotna czyli CzBNO bez przerzutów (zapis w programie: wzrost lub zagrożenie rozwoju guza poza gałkę oczną) - Wnioskodawca wskazuje, że w tym wskazaniu nie wykonuje się biopsji i badania histologicznego. Taki zapis w programie został umieszczony po konsultacji z KK ds. okulistyki;
- 3) zamiana badania fosfatazy alkalicznej na badanie dehydrogenazy mleczanowej (to badanie nie było wskazane w proponowanej treści PL przez AOTMiT) - Wnioskodawca wskazuje, że poziom dehydrogenazy mleczanowej (LDH) był używany do stratyfikacji ryzyka progresji nowotworu. LDH jest stosowane jako czynnik prognostyczny dla CzBNO. Poziom fosfatazy alkalicznej został umieszczony ze względu na monitorowanie bezpieczeństwa;
- 4) dodanie zapisu o możliwości kontynuacji leczenia po progresji - Wnioskodawca wskazuje, że ze względu na mechanizm leku występuje zjawisko pseudoprogresji -rośnie guz, a nie pogarsza się stan kliniczny.

Propozycja Komisji Ekonomicznej:

1. CZN:

2 975,24 zł

2. RSS:

Oparty o wyniki kliniczne:

Zwrot poniesionych kosztów za każdego pacjenta wyłączonego z programu lekowego zgodnie z kryteriami wyłączenia zawartymi w programie lekowym za okres od ostatniej oceny monitorowania skuteczności leczenia lub w przypadku zgonu pacjenta

Inne elementy RSS:

- CAP:

na ilości deklarowanych opakowań:

- I rok obowiązywania decyzji

- II rok obowiązywania decyzji

po przekroczeniu których Wnioskodawca będzie dostarczał produkt po cenie 1,08 zł za opakowanie.

Negocjacje – II tura (7.08.2023 r.)

Propozycja wnioskodawcy:

1. CZN:

56.357,45 zł

2. RSS:

Oparty o wyniki kliniczne:

Inne elementy RSS:

- CAP:

Inne elementy oferty wnioskodawcy:

Podtrzymanie propozycji przekazanej pismem z 20 lipca 2023 r. dotyczącej zmian w treści programu lekowego.

Propozycja Komisji Ekonomicznej:

1. CZN:

50.000,00 zł

2. RSS:

Oparty o wyniki kliniczne:

Zwrot poniesionych kosztów refundacji za każdego pacjenta wyłączonego z programu - kwota zwrotu dotyczyłaby kosztu refundacji od ostatniej pozytywnej oceny pacjenta lub jego włączenia do programu, aż do czasu jego wyłączenia z programu zgodnie z zapisami programu ze względu na nieskuteczne leczenie.

Inne elementy RSS:

- Cena hurtowa brutto dla świadczeniodawcy:

3.373,92 zł

- CAP:

- I rok obowiązywania decyzji

- II rok obowiązywania decyzji
będzie dostarczał produkt po cenie 1,08 zł za opakowanie;

po przekroczeniu których Wnioskodawca

Propozycja Zespołu dotyczy również nie zmieniania ustalonego przez ekspertów klinicznych programu lekowego zgodnie z przedstawionym projektem MZ z dnia 30 czerwca 2023 r.

Propozycja Wnioskodawcy złożona po negocjacjach

Wnioskodawca w piśmie skierowanym do Komisji Ekonomicznej i złożonym w SOLR w dniu 9.08.2023 r. przedstawił ofertę finansową wraz z projektem opisu programu lekowego.

Oferta Wnioskodawcy:

1. CZN 50 000,00 zł

Wynik negocjacji

OSIĄGNIĘTO porozumienie w zakresie:

- ceny zbytu netto (Wnioskodawca po negocjacjach złożył ofertę cenową w dniu 9.08.2023 r., w której zaakceptował cenę zbytu netto zaproponowaną przez zespół negocjacyjny Komisji Ekonomicznej)

NIE osiągnięto porozumienia w zakresie:

- zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka, polegającego na zmniejszeniu kosztu jednostkowego opakowania dla szpitala i płatnika (CHB),
- zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka opartego o wyniki kliniczne,
- zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka, polegającego na zabezpieczeniu maksymalnego progu całkowitych wydatków płatnika publicznego związanych z finansowaniem ocenianej technologii (CAP),
- treści programu lekowego

Pomimo przeprowadzenia dwóch tur negocjacji nie osiągnięto porozumienia z Wnioskodawcą w zakresie uzgodnienia:

- 1) mechanizmów podziału ryzyka opartych o wyniki kliniczne, o których mowa w art. 36 ust. 3 ustawy o refundacji;
- 2) warunków kosztowych wnioskowanej technologii.

Cena efektywna terapii roku leczenia pacjenta lekiem Kimmtrak zaproponowana przez Wnioskodawcę jest nieakceptowalnie wysoka.

Nie uzgodniono CHB dostaw do świadczeniodawcy pomniejszonej w instrumencie dzielenia ryzyka do 3373,92 zł/opakowanie, przy której roczny koszt terapii wynosi 175 925,82 zł. Nieakceptowalnie wysoki koszt terapii jednostkowej, nieuzasadniony dodatkowym efektem zdrowotnym. | po uwzględnieniu należnego podatku i marży hurtowej roczny koszt terapii (53 podania leku) przekracza Nieakceptowalnie wysoki wpływ na budżet płatnika wynikający z CHB jednostkowego opakowania leku i deklarowanych ilości opakowań, zmienionych w trakcie negocjacji w stosunku do wniosku:

wobec akceptowalnych przez Komisję wydatków płatnika:

wynikających z proponowanej przez KE CHB dostaw do świadczeniodawcy 3 373,92 zł/opakowanie i liczby opakowań podlegających refundacji odpowiednio w I i II roku

Nie uzgodniono Cap-u wydatków płatnika publicznego na liczbie pacjentów dla roku I obowiązywania decyzji i II roku obowiązywania decyzji.

Propozycje stron są wysoce rozbieżne i niekompatybilne.

Propozycja KE zmierzała do określenia liczby opakowań w każdym z lat obowiązywania decyzji, po przekroczeniu których Wnioskodawca dostarczałby lek do świadczeniodawcy w CHB 1,08 zł/opakowanie.

W oparciu o bieżącą sprawozdawczość praktyczne zastosowanie mocno utrudnione i wymagające nakładów finansowych, zatrudnienia osób monitorujących liczbę leczonych pacjentów i dostosowania systemu informatycznego płatnika.

Brak efektywności kosztowej przy proponowanych warunkach finansowych.

Nieodpowiedni i niedostateczny RSS kliniczny ograniczony

Ustalenie mechanizmu podziału ryzyka opartego o wyniki kliniczne ma charakter obligatoryjny aby można było zakończyć porozumieniem negocjacje cenowe i w ocenie Komisji Ekonomicznej nie został on wypełniony przez Wnioskodawcę, a dotychczasowy przebieg negocjacji i ich wyniki wskazują na brak jakiegokolwiek obszaru porozumienia spośród powyższych, uzasadniających ewentualną uchwałę o skierowaniu wniosku na dodatkowe negocjacje. W związku z powyższym Komisja na podstawie art. 36 ust. 6 ustawy o refundacji, podjęła jednogłośnie uchwałę negatywną w sprawie objęcia refundacji wnioskowanej technologii na proponowanych przez Wnioskodawcę warunkach.

Podsumowanie

Lek Kimmtrak posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.

Zidentyfikowano szereg niepewności dotyczących badania rejestracyjnego (prowadzenie badania metodą otwartej próby, wysoce wyselekcjonowana grupa pacjentów pod względem stanu sprawności i chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów ze zdiagnozowanym przerzutowym lub nieresekcyjnym czerniakiem błony naczyniowej oka w warunkach rzeczywistych, przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) było drugorzędowym punktem końcowym, brak wyników punktów końcowych dla poszczególnych komparatorów).

Mediana czasu obserwacji wynosiła 22,4 miesiące. Mediana przeżycia całkowitego dla ramienia tebentafuspu wynosiła 21,7 miesięcy, a dla ramienia komparatora 16,7 miesięcy.

W ocenie AOTMiT nie zauważono znaczącego wpływu na poprawę jakości życia, wśród pacjentów przyjmujących badany produkt leczniczy. Mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 3,3 miesiąca u pacjentów leczonych tebentafuspem, natomiast u pacjentów, z drugiego ramienia mediana ta wynosiła 2,9 miesiąca.

Uwzględniając powyższe oraz biorąc pod uwagę przebieg jak i wynik prowadzonych z Wnioskodawcą negocjacji przyjęcie propozycji Wnioskodawcy stanowiłoby naruszenie zasad statuowanych przepisami **§ 1 Zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 1 września 2011 r. w sprawie Komisji Ekonomicznej**, w których wskazano, że Komisja realizuje zadania kierując się względami gospodarności, rzetelności, obiektywizmu, legalizmu oraz równoważenia interesów świadczeniobiorców, podmiotów, z którymi są prowadzone negocjacje oraz płatnika świadczeń zdrowotnych.

Mając na uwadze przepis **art. 36 ust. 6 ustawy**, tj. w przypadku wniosków, o których mowa w **art. 24 ust. 1 pkt 1b tego aktu normatywnego**, w braku porozumienia z Wnioskodawcą **Komisja podjęła uchwałę negatywną** w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu dla leku **Kimmtrak**. Tym samym **Komisja Ekonomiczna nie rekomenduje objęcia** refundacją innowacyjnej technologii lekowej pod nazwą Kimmtrak na zaproponowanych przez wnioskodawcę w toku negocjacji warunkach.



ZAŁĄCZNIK DO SPRAWOZDANIA

PROGRAM LEKOWY

wersja zaproponowana przez Ministerstwo Zdrowia 30 czerwca 2023 r., stanowiąca propozycję

Komisji Ekonomicznej

LECZENIE PACJENTÓW CHORYCH NA CZERNIAKA BŁONY NACZYNIOWEJ OKA (ICD-10: C69, C69.3, C69.4)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Czerniaka Błony Naczyniowej Oka, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia tebentafusem</p> <p>1) wzrost lub zagrożenie rozwoju guza poza gałkę oczną i brak możliwości postępowania terapeutycznego po zastosowaniu dostępnych metod leczenia miejscowego (dopuszczalna jest wcześniejsza resekcja chirurgiczna choroby oligometastatycznej)</p> <p>lub</p> <p>2) obecność przerzutów czerniaka błony naczyniowej stwierdzana w badaniach obrazowych wymienionych w punkcie „badania przy kwalifikacji do leczenia”;</p> <p>3) histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie czerniaka błony naczyniowej oka;</p>	<p>Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).</p> <p>1. Dawkowanie</p> <p>Maksymalne dawki tabentafuspu:</p> <p>1) 20 µg – 1. dnia; 2) 30 µg – 8. dnia; 3) 68 µg– 15. dnia; 4) następnie 68 µg co tydzień.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</p> <p>1) test do genotypowania HLA w celu potwierdzenia występowania u pacjenta genotypu HLA-A*02:01;</p> <p>2) badanie histologiczne lub cytologiczne w celu potwierdzenia czerniaka błony naczyniowej oka;</p> <p>3) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>4) oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi;</p> <p>5) oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi;</p> <p>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaminowej we krwi;</p> <p>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej we krwi;</p> <p>8) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi;</p> <p>9) badanie ultrasonograficzne gałki ocznej w celu oceny wielkości guza;</p> <p>10) badania obrazowe potwierdzające obecność przerzutów.</p>

<p>4) potwierdzona obecność antygenu leukocytarnego (HLA)-A*02:01;</p> <p>5) wiek 18 lat i powyżej;</p> <p>6) stopień sprawności 0 lub 1 według skali ECOG;</p> <p>7) brak wcześniejszej terapii systemowej czerniaka błony naczyniowej oka (nie dotyczy terapii neoadjuwantowej i adjuwantowej stosowanej w leczeniu radykalnym pacjentów z chorobą miejscową);</p> <p>8) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem;</p> <p>9) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>10) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL);</p> <p>11) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących i stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii, stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL lub wiedzę medyczną;</p> <p>12) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL.</p> <p>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni dotychczas w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - w pierwszej kolejności RTG klatki piersiowej i USG brzucha jako badania przesiewowe, - następnie, w razie wskazań TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, - MRI głowy w przypadku, gdy nowotwór przechodzi ścianę gałki ocznej; <p>11) elektrokardiogram (EKG);</p> <p>12) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>13) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>2.1. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi; 3) oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej we krwi; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej we krwi; 6) oznaczenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi; 7) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 8) EKG w razie wskazań klinicznych; <p>Badania wykonuje się co minimum 3 tygodnie (+/- 1 tydzień)</p>
---	--

<p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Czerniaka Błony Naczyniowej Oka lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) progresja choroby ocenianej zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST; 2) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 3) wystąpienie działań niepożądanych związanych z lekiem uniemożliwiających jego dalsze stosowanie; 4) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Czerniaka Błony Naczyniowej Oka lub lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 6) pogorszenie stanu sprawności o 1 lub 2 stopnie, w zależności od wartości przy kwalifikacji, ale maksymalnie do wartości 3 wg skali ECOG; 7) okres ciąży lub karmienia piersią; 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub opiekuna prawnego. 	<p>Badania monitorujące bezpieczeństwo mogą być wykonywane częściej w przypadku wskazań klinicznych.</p> <p>2.2. Monitorowanie skuteczności leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena kliniczna wraz z diagnostyką obrazową celem obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie: <ol style="list-style-type: none"> a) ultrasonografia gałki ocznej, b) TK lub MR głowy, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy. <p>Badania wykonuje się co 12 tygodni.</p> <p>Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Czerniaka Błony Naczyniowej Oka określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie, 2) stabilizację (SD) lub progresję choroby (PD), 3) całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS). <p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST, w miarę możliwości z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań obrazowych, które były zastosowane podczas kwalifikacji do leczenia.</p> <p>Dane gromadzone są w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych i analizowane przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Czerniaka Błony Naczyniowej Oka, który podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku.</p>
--	--

2. Monitorowanie programu

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród:
 - a) przeżycie całkowite (OS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – przeżycie całkowite z oczekiwaną medianą 21,7 miesiąca,
 - b) przeżycie wolne od progresji (PFS), tj. czas od daty podania pierwszej dawki leku do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – przeżycie wolne od progresji z oczekiwaną medianą 3,3 miesiąca,
 - c) najlepsza ogólna odpowiedź (BoR), z oczekiwaną medianą 0,4%,
 - d) wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR), tj. odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w postaci pełnej odpowiedzi (CR) lub częściowej odpowiedzi (PR) – wskaźnik odpowiedzi obiektywnych na oczekiwanym poziomie 10,3%,

		<p>e) czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) – z oczekiwaną medianą 9,9 miesiąca,</p> <p>f) czas do odpowiedzi (TTR) – z oczekiwaną medianą 2,9 miesiąca,</p> <p>g) wskaźnik kontroli choroby (DCR), tj. odsetek pacjentów, u których nastąpiła pełna odpowiedź, częściowa odpowiedź lub ustabilizowanie choroby – z oczekiwaną medianą 31%,</p> <p>h) jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (HRQoL) oceniana na podstawie stanu zdrowia pacjentów przy użyciu narzędzi EORTC QLQ-C30 oraz EQ-5D,5L) – oczekiwany jest brak obniżenia jakości życia w stosunku do stanu wyjściowego lub jego polepszenie.</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia).</p>
--	--	--