



SPRAWOZDANIE Z PRZEBIEGU NEGOCJACJI REFUNDACYJNYCH

Produktu leczniczego **RETSEVMO** (*selpercatinibum*),
we wskazaniu:

leczenie dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z
zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy (RRT) z mutacją w
genie RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym
leczeniu kabozantynibem i (lub) wandetanibem

w ramach programu lekowego B.108. LECZENIE AGRESYWNEGO I
OBJAWOWEGO, NIEOPERACYJNEGO, MIEJSCOWO
ZAAWANSOWANEGO LUB PRZERZUTOWEGO RAKA
RDZENIASTEGO TARCZYCY (ICD-10 C73)



WARSZAWA, 29 CZERWCA 2023 R.

Wstęp

Komisja Ekonomiczna przeprowadziła negocjacje w sprawie ustalenia warunków refundacji produktu leczniczego **Retsevmo (selpercatinibum)**, we wskazaniu *Leczenie dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy (RRT) z mutacją w genie RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu kabozantynibem i (lub) wandetanibem* w ramach programu lekowego B.108. LECZENIE AGRESYWNEGO I OBJAWOWEGO, NIEOPERACYJNEGO, MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO LUB PRZERZUTOWEGO RAKA RDZENIASTEGO TARCZYCY (ICD-10 C73). Negocjacje dotyczyły dwóch prezentacji produktu leczniczego:

1. Retsevmo, selpercatinibum, kapsułka twarda, 40 mg, 56 kaps., kod GTIN: 08586009570529
2. Retsevmo, selpercatinibum, kapsułka twarda, 80 mg, 112 kaps., kod GTIN: 08586009570536

Negocjacje odbyły się w dniach 30 maja 2023 r., 21 czerwca 2023 r.

Komisja Ekonomiczna działała kierując się zasadami gospodarności, rzetelności, obiektywizmu, legalizmu oraz równoważenia interesów świadczeniobiorców, wnioskodawcy oraz płatnika świadczeń zdrowotnych. Pomimo przeprowadzenia dwóch tur negocjacji nie uzyskano porozumienia w zakresie instrumentów dzielenia ryzyka, w tym instrumentu opartego o efekty kliniczne i opisu programu lekowego. Komisja Ekonomiczna podjęła negatywną uchwałę w zakresie rekomendacji objęcia refundacją produktu leczniczego **Retsevmo (selpercatinibum)** na warunkach i w zakresie proponowanym przez Wnioskodawcę.

Uchwała Komisji Ekonomicznej została podjęta z uwzględnieniem:

1. opinii Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie technologii lekových ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekových o wysokim poziomie innowacyjności;
2. Raportu AOTMiT dotyczącego oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 i opracowania analitycznego oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 19/2022 AOTMiT z 3 lutego 2022 r. Retsevmo (selperkatynib) we wskazaniu: *w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy (RRT) z mutacją w genie RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu kabozantynibem i (lub) wandetanibem*;
3. maksymalnej i minimalnej CZN uzyskanej w okresie roku przed złożeniem wniosku dla danej wielkości opakowania i dawki. Proponowane CZN we wniosku to odpowiednio ██████████ dla dawki 40 mg, 56 kaps. oraz ██████████ dla dawki 80 mg, 112 kaps.;
4. maksymalnej i minimalnej 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. We wniosku firma przekazała informacje o dostępności produktu w obrocie w piętnastu krajach UE i EFTA: Austria, Belgia, Dania, Finlandia, Holandia, Lichtenstein, Luksemburg, Niemcy, Norwegia, Rumunia, Słowacja, Słowenia, Szwajcaria, Szwecja, Włochy, przy czym refundacji lek podlega w dziesięciu krajach: ██████████ W pozostałych krajach UE i EFTA produkt nie znajdował się w obrocie i nie podlegał refundacji;
5. informacji o rabatach i upustach oraz porozumieniach cenowych w innych państwach UE i EFTA ujawnionych przez wnioskodawcę – we wniosku firma udzieliła informacji o ██████████, w których lek jest dostępny w obrocie ██████████ Wnioskodawca we wniosku przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) opartego o efekty kliniczne, zgodnie z wymaganiami ustawy (art. 36 ust. 3);
6. kosztu terapii przy zastosowaniu wnioskowanego preparatu w porównaniu z innymi możliwymi do zastosowania w danym wskazaniu terapiami/technologiami medycznymi/procedurami, w tym dostępnymi w Polsce;
7. wpływu na budżet płatnika publicznego;

8. wysokością progu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustalonego w wysokości trzykrotności PKB na jednego mieszkańca;
9. projektu programu lekowego B.108. *Leczenie agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy (ICD-10 C73).*

Podstawowe informacje o technologii lekowej (za opracowaniem analitycznym AOTMiT 25/2022).

CHARAKTERYSTYKA TECHNOLOGII LEKOWEJ

Lek Retsevmo został zakwalifikowany do grupy ATC: L01EX22 – *leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, inne leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych.*

Dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej otrzymał 11 lutego 2021 r., nie jest zaliczany do leków sierocych.

Produkt leczniczy Retsevmo (selperkatynib), może być stosowany w następujących wskazaniach:

- w monoterapii w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy (RRT) z mutacją w genie RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu kabozantynibem i (lub) wandetanibem.
- w monoterapii w leczeniu dorosłych z zaawansowanym rakiem tarczycy z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu sorafenibem i (lub) lenwatynibem;
- w monoterapii w leczeniu dorosłych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP, ang. non-small cell lung cancer) z obecnością fuzji genu RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszej immunoterapii i (lub) chemioterapii opartej na związkach platyny.

Zalecana dawka produktu leczniczego Retsevmo wyliczana jest na podstawie masy ciała i wynosi:

- 120 mg, dwa razy na dobę u pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg;
- 160 mg, dwa razy na dobę u pacjentów o masie ciała 50 kg lub więcej.

Terapia jest prowadzona do czasu progresji choroby lub wystąpienia niedającej się zaakceptować toksyczności.

Badanie wymagane przed kwalifikacją do leczenia Retsevmo to w szczególności badanie genetyczne na rearanżację genu RET ze względu na wymóg potwierdzenia fuzji genu RET lub mutacji w genie RET.

OCENA POTRZEBY ZDROWOTNEJ

ICD-11 2D10.4 Rak rdzeniasty tarczycy (ang. Medullary carcinoma of thyroid gland).

Rak rdzeniasty tarczycy z mutacją w genie RET (ang. medullary thyroid cancer, MTC).

MTC Wywodzi się z komórek parafolikularnych (komórek C) tarczycy wytwarzających kalcytoninę. MTC stanowi 5% do 10% wszystkich raków tarczycy, przy czym 70% do 80% występuje jako jednostka sporadyczna (ang. sporadic, sMTC), a 25% jako rodzinna, dziedziczna MTC (ang. familial, fMTC). Rodzinny MTC może wystąpić jako sam fMTC lub jako część mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2 (ang. multiple endocrine neoplasia type 2, MEN2). Większość MTC jest sporadyczna, w tym 10% zidentyfikowano jako dziedziczne z powodu mutacji aktywującej linię zarodkową w genie RET. Większość sporadycznych MTC ma również aktywujące mutacje RET. Dwie formy MTC, sporadyczne i dziedziczne, są związane z różnymi poziomami ryzyka choroby i wiadomo, że kilka rodzajów mutacji RET przyczynia się do onkogenności. Sporadyczne mutacje RET korelują z bardziej agresywnym fenotypem choroby, podczas gdy dziedziczne nasilenie MTC zależy od specyficznej mutacji.

Typowy wiek występowania sporadycznego MTC to piąta lub szósta dekada życia, z niewielką przewagą u kobiet. W momencie zgłoszenia 35% do 50% pacjentów z MTC ma przerzuty regionalne, a 13% do 15% ma odległe

przerzuty głównie do płuc, kości i wątroby. MTC występuje bardzo rzadko u dzieci, ale najczęściej wiąże się z jednym z zespołów wielowydzielniczej neoplazji (ang. multiple endocrine neoplasia, MEN).

Liczba zachorowań na nowotwory tarczycy w Polsce według danych KRN za 2019 r. wynosiła 4248. Zakładając, że 6,5% tych przypadków to MTC (276), oraz że mutacje RET występują u 60% pacjentów z MTC, częstość występowania nowych przypadków MTC z mutacją RET rocznie wynosi około 166.

MTC może mieć pośrednie lub ciężkie rokowanie. W Europie 5-letnie względne przeżycie pacjentów z MTC wynosiło 88% (kobiety) i 85% (mężczyźni). 10-letni wskaźnik OS pacjentów ze zlokalizowaną chorobą wynosi około 95%, podczas gdy wskaźnik pacjentów z chorobą w stadium regionalnym wynosi około 75%. 20% pacjentów z odległymi przerzutami (13% do 15% populacji MTC) w momencie rozpoznania przeżywa 10 lat od diagnozy.

Tylko rekomendacje NCCN 2021 zostały opublikowane po rejestracji ocenianego leku i uwzględniają jego zastosowanie w MTC z obecnością mutacji RET. Doustne inhibitory kinaz: wandetanib i kabozantynib są pierwszą opcją terapii systemowej w leczeniu raka rdzeniastego u pacjentów z nieoperacyjną chorobą miejscowo zaawansowaną lub z przerzutami. Jednak wg wytycznych NCCN 2021 to inhibitory RET (selperkatynib i pralsetynib) są preferowanymi opcjami w przypadku choroby z obecnością mutacji RET. Pralsetynib nie jest zarejestrowany w ocenianym wskazaniu w UE (a jedynie w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuc z fuzją RET).

Możliwości leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem rdzeniastym ograniczają się do ogólnoustrojowej terapii kabozantynibem lub wandetanibem. Wandetanib jest dostępny w Polsce w ramach programu lekowego: B.108. Leczenie agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy, ICD-10 C73. Kabozantynib nie jest refundowany w tym wskazaniu. Schematy leczenia oparte na tych lekach nie stanowią jednak alternatywy dla ocenianej technologii a warunek (rejestracyjny) jej zastosowania. Wg wytycznych NCCN 2021 inhibitory RET (selperkatynib i pralsetynib) są preferowanymi opcjami w przypadku choroby z obecnością mutacji RET. Pralsetynib nie jest zarejestrowany w ocenianym wskazaniu w UE (a jedynie w zaawansowanym niedrobnokomórkowym raku płuc z fuzją RET).

U pacjentów, u których terapia wandetanibem i kabozantynibem nie powiodła się, występują przeciwwskazania czy też rozwinęła się nietolerancja / oporność na te substancje czynne, nie ma innych zatwierdzonych możliwości leczenia poza BSC. Istnieje zatem niezaspokojona potrzeba bezpiecznego i skutecznego leczenia w tej grupie pacjentów.

WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Liczebność populacji oszacowano na podstawie danych KRN oraz literaturowych. Roczna liczba przypadków wymagających terapii wyniesie średnio 80 (dolna granica 37, górna granica 123).

Zgodnie z przyjętymi założeniami oszacowania, roczna liczebność populacji docelowej w okresie stabilnym to ok. 315 (osobolata: 146-484). W okresie początkowym, szacowana populacja może obejmować ok. 40 (zakres 19 - 62) pacjentów w pierwszym roku refundacji oraz ok. 121 (zakres 56 - 185) pacjentów w drugim roku refundacji.

Powyższe wyliczenia mogą być przeszacowane.

Przyjęto, że wszyscy pacjenci będą stosować produkt leczniczy Retsevmo. Należy zaznaczyć, że w rzeczywistości nie wszyscy pacjenci otrzymają ocenianą technologię. Ww. oszacowania można traktować jak górną granicę oszacowania populacji docelowej. Ze względu na brak danych o częstości występowania mutacji RET w polskiej populacji pacjentów z MTC, posłużono się danymi z EPAR.

Terapia selperkatynibem jest prowadzona do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Mediana PFS w badaniu rejestracyjnym nie została osiągnięta. Średni PFS, oszacowany na podstawie prawdopodobieństwa przeżycia bez progresji choroby przez rok, półtora i 2 lata (odpowiednio 76,9%, 67,9%, 61,4%) z wykorzystaniem rozkładu Weibulla, wyniósł 3,79 roku. Wartość tą przyjęto do powyższych wyliczeń. Z uwagi na przyjęty okres leczenia, obserwuje się zjawisko kumulacji pacjentów.

JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

Zidentyfikowano 1 badanie rejestracyjne LIBRETTO-001 dla produktu Retsevmo, będące jednoramiennym badaniem klinicznym fazy 1/2, wielośrodkowym, otwartym, bez grupy kontrolnej.

Jakość badania oceniono na wysoką (ocena 7/8) na podstawie skali NICE dla badań jednoramiennych.

Skuteczność leczenia oceniano na podstawie:

- odsetka pacjentów z odpowiedzią obiektywną na leczenie (ORR),
- czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR),
- przeżycia wolnego od progresji (PFS)
- przeżycia całkowitego (OS).

Do ograniczeń badania rejestracyjnego LIBRETTO-001 należą przede wszystkim: krótki okres obserwacji biorąc pod uwagę naturalny przebieg choroby, brak grupy kontrolnej, czas trwania odpowiedzi (DOR) nie został określony odrębnie dla odpowiedzi pełnej (CR) i częściowej (PR).

Istnieje niepewność związana z brakiem bezpośredniego porównania ocenianej technologii do innych opcji terapeutycznych. Brak grupy kontrolnej powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obciążone znaczną niepewnością i uniemożliwia ich ilościowe określenie bez odniesienia do danych historycznych lub porównania z naturalnym przebiegiem choroby, jednak metody te również nie pozwalają na uzyskanie dowodów o jakości porównywalnej z randomizowanym badaniem kontrolowanym. Krótki czas obserwacji uniemożliwia określenie wystąpienia potencjalnych zdarzeń odległych.

OCENA SIŁY INTERWENCJI

Z uwagi na brak grupy kontrolnej w badaniu LIBRETTO-001 nie jest możliwe obliczenie inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej technologii w postaci QALYG lub LYG.

Dla pacjentów zrekrutowanych do dnia 30 marca 2020 r. (n=143):

- obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wyniósł 69,2% (99/143) (95%CI 61,0; 76,7), odsetek odpowiedzi całkowitych n (%): 6 (4,2%), odsetek odpowiedzi częściowych n (%): 93 (65%).
- mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) nie została osiągnięta (95%CI 19,1; NE). Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi przez 6 i 12 miesięcy u pacjentów oszacowano odpowiednio na 90,7% i 79,8%.
- mediana PFS nie została osiągnięta (95%CI 20,0; NE), u 36 (25,2%) wystąpiła progresja choroby. Mediana czasu obserwacji wynosiła 13,9 miesięcy. Prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji choroby przez rok, półtora roku i 2 lata wynoszą odpowiednio 76,9%, 67,9% i 61,4%.
- mediana OS wyniosła 33,25 miesięcy (95%CI 33,2; NE), przy medianie czasu obserwacji 15,7 miesiąca. Prawdopodobieństwo przeżycia w 6, 12 i 18 miesiącu oszacowano na odpowiednio 94,3%, 86,9% i 76,7%.

Jakość życia i objawy chorobowe zgłaszane przez pacjentów były oceniane za pomocą kwestionariusza QLQ C30. Brak grupy kontrolnej i brak randomizacji uniemożliwia jednak interpretację danych dot. jakości życia oraz ocenę skuteczności ocenianej technologii.

Wśród pacjentów z MTC z mutacją RET, w trakcie badania LIBRETTO-001, 17,1% uczestników przerwało leczenie, a do całkowitego przerwania badania doszło u 12,7% osób. U prawie wszystkich pacjentów w trakcie leczenia pojawiły się zdarzenia niepożądane, w tym 30,8% stanowiły zdarzenia poważne. W czasie do 28 dnia po otrzymaniu ostatniej dawki seliperkatynibu 28 pacjentów (8,9%) zmarło. 18 zgonów było wynikiem progresji choroby, 8 – zdarzeń niepożądanych. Nie odnotowano zgonów w okresie powyżej 28 dni po ostatniej dawce.

OCENA EKONOMICZNA

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Podjęto natomiast próbę przybliżenia oszacowań efektywności kosztowej ocenianej technologii przy najkorzystniejszych dla niej założeniach.

Koszt roczny terapii jednego pacjenta, przy stałym dawkowaniu zależnym od masy ciała pacjenta wyniósł od [REDAKTOWANE] co przekracza wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, od ok. [REDAKTOWANE] razy.

Nie dysponując dowodami na to, że oceniany lek wpływa na przeżycie pacjentów, oraz zakładając najbardziej optymistyczny wariant, że ich przeżycie dzięki terapii selperkatynibem (terapia ostatniej szansy, placebo komparatorem) wydłuża się o czas do wystąpienia progresji choroby, którego – na podstawie dostępnych danych – estymatorem wartości oczekiwanej może być średnia PFS oszacowana na podstawie prawdopodobieństwa przeżycia bez progresji choroby przez rok, półtora i 2 lata, a także przyjmując, że jakość życia w trakcie leczenia jest w przybliżeniu taka, jak w populacji generalnej (nie uwzględniając spadku jakości życia związanego np. z wystąpieniem działań niepożądanych), LYG może wynieść ok. 3,79 (47,7 miesięcy).

Przyjęcie wszystkich wyżej wymienionych założeń będzie przeszacowywać wyniki i należy spodziewać się mniejszej efektywności klinicznej niż oszacowana (wersja optymistyczna).

W żadnym z odnalezionych badań nie porównywano bezpośrednio selperkatynibu z terapiami obecnie stosowanymi w populacji docelowej w Polsce, jednak należy wziąć pod uwagę, że pacjenci leczeni dostępnymi terapiami również mogą odnosić korzyści zdrowotne, co dodatkowo wskazuje na przeszacowanie efektu klinicznego.

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w horyzoncie dożywotnim wyniósł ok. [REDAKTOWANE] PLN/LYG, przekraczając próg opłacalności kosztowej ponad [REDAKTOWANE] razy.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie ok. [REDAKTOWANE] PLN/LYG w horyzoncie dożywotnim i przekraczał aktualny próg efektywności kosztowej o ok. [REDAKTOWANE] razy. ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie ok. [REDAKTOWANE] tys. PLN/LYG w horyzoncie dożywotnim (próg przekroczony [REDAKTOWANE] razy).

Oszacowane wartości ICER wielokrotnie przekraczają próg refundacyjny, wskazując na zbyt wysoką cenę w stosunku do oferowanych, niepewnych korzyści zdrowotnych.

NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Produkt leczniczy Retsevmo został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Zidentyfikowane niepewności dotyczyły głównie badania rejestracyjnego i dotyczyły:

- braku grupy porównawczej co powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obarczone znaczną niepewnością;
- braku długoterminowych danych dotyczących całkowitego przeżycia i przeżycia wolnego od progresji;
- niekontrolowanego projektu badania, co uniemożliwia rozróżnienie objawów związanych z chorobą nowotworową od zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem selperkatynibem, tym samym utrudnia ocenę relacji korzyści do zagrożeń ze stosowania terapii.

Badanie nie było prowadzone w warunkach polskich.

Dodatkowo możliwe jest przeszacowanie populacji kwalifikującej się do leczenia produktem Retsevmo.

Wymienione ograniczenia w znacznym stopniu mogą wpływać na niepewności oszacowań oraz uniemożliwiają zastosowanie stworzonego przez Agencję modelu farmakoekonomicznego.

Wymienione niepewności pokrywają się z informacjami przedstawionymi przez inne kraje europejskie: Niemcy, Szkocja, Wielką Brytania oraz przez Europejską Agencję Leków (EMA).

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 dostępnych, refundowanych już opcji terapeutycznych w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy (RRT) z mutacją w genie RET, którzy wymagają terapii systemowej po wcześniejszym leczeniu kabozantynibem i (lub) wandetanibem.

Kwestiami diskutowanymi przez Komisję Ekonomiczną przed przystąpieniem do negocjacji były:

1. Zapewnienie dostępności leczenia produktem leczniczym Retsevmo dla jak najszerszej grupy pacjentów z uwzględnieniem jakości dostępnych dowodów naukowych lub mechanizmów podziału ryzyka, które czyniłyby terapię efektywną kosztowo;
2. Uzyskanie efektywnego kosztu leczenia produktem zawierającym selperkatynib na poziomie zbliżonym do refundowanej terapii wandetanibem, a w drugiej kolejności zbliżonym do 3 – krotności PKB;
3. Produkt leczniczy Retsevmo został dopuszczony do obrotu 11 lutego 2021 r. zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. W celu dalszego potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania selperkatynibu w leczeniu pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy z mutacją w genie RET podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć raport z badania klinicznego fazy 3 J2G-MC-JZJB (LIBRETTO-531), dotyczący porównania selperkatynibu z wybraną przez lekarza terapią kabozantynibem lub wandetanibem u pacjentów z postępującym, zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy z mutacją w genie RET nieleczonym wcześniej inhibitorem kinazy. Raport z badania klinicznego należy złożyć do 28 lutego 2025 r.
4. Wyjaśnienie z wnioskodawcą zapisów przedmiotowego programu lekowego dołączonego do wniosku refundacyjnego oraz ustalenie ostatecznej treści jaka miałyby obowiązywać w przypadku objęcia leku Retsevmo refundacją;
5. Wyjaśnienie z wnioskodawcą rozbieżności w zakresie szacowanej populacji a liczbą opakowań wykazaną w deklaracjach dostaw;

Propozycje Komisji Ekonomicznej stanowiły realizację przyjętej strategii negocjacyjnej, która wynikała zarówno z realizacji kryteriów wymienionych w art. 19 ust. 2 ustawy o refundacji (zgodnie z którymi mają być prowadzone negocjacje z wnioskodawcą), jak również realizacji obowiązku ustalenia w czasie negocjacji klinicznie istotnych punktów końcowych i ustalenia mechanizmów podziałów ryzyka opartych o wyniki kliniczne, zgodnie z art. 36 ust 3 ustawy o refundacji. Komisja Ekonomiczna poszukiwała porozumienia równoważącego interes Wnioskodawcy i płatnika publicznego, które konsumowałoby właściwości technologii i przesłanki strategii negocjacyjnej.

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 Retsevmo pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego zaproponowane przez Komisję Ekonomiczną.
2. Uzyskanie efektywnego kosztu leczenia produktem Retsevmo na akceptowalnych warunkach cenowo kosztowych. Z uwagi na brak wystarczających dowodów świadczących o wysokiej skuteczności terapii oraz z uwagi na istotną ilość poważnych działań niepożądanych (30,8% to zdarzenia poważne), a także liczbę zgonów terapia lekiem Retsevmo nie powinna przekraczać rocznego kosztu leczenia obecną w refundacji terapią wandetanibem (w drugiej kolejności nie powinna przekraczać 3-krotności PKB);
3. Osiągnięcie racjonalnych, akceptowalnych i mieszczących się w granicach rozsądku relacji pomiędzy uzyskiwanymi efektami leczenia produktem Retsevmo (krótki okres obserwacji, brak danych o skuteczności praktycznej), 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 – ostatnia faza

Podczas ostatniego spotkania negocjacyjnego 21 czerwca 2023 r. wnioskodawca przedstawił następujące propozycje:

Propozycja wnioskodawcy:

1. CZN:

[REDACTED]

2. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Inne elementy oferty wnioskodawcy:

Wnioskodawca sugeruje konsultacje z ekspertami odnośnie odejścia od monitorowania jakości życia w ramach programu lekowego.

Propozycja Komisji Ekonomicznej (ostatnie negocjacje):

1. CZN:

40 mg, 56 kaps.: 3 929,50 zł;

80 mg, 112 kaps.: 15 718,00 zł;

2. RSS:

Oparty o wyniki kliniczne:

zwrot 100% wydatków NFZ na terapię każdego pacjenta wyłączonego z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia lub z powodu zgonu w okresie obowiązywania decyzji;

Inne elementy RSS:

- Cena hurtowa brutto dla świadczeniodawcy:

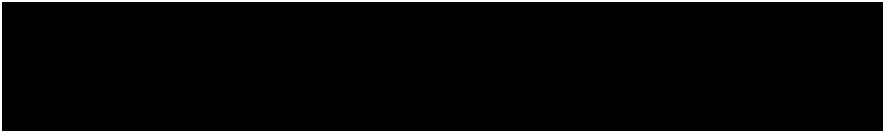
40 mg, 56 kaps.: 2 975,00 zł;

80 mg, 112 kaps.: 11 900,00 zł;

- CAP:

CAP na liczbę opakowań w I i II roku refundacji zgodnie z deklaracją dostaw dołączoną do Wniosku;

Deklaracje odpowiednio:



Inne elementy oferty Zespołu KE:

Pozostawienie w opisie programu lekowego obowiązku monitorowania jakości życia pacjenta.

Wynik negocjacji

NIE osiągnięto porozumienia w zakresie:

- cen zbytu netto wnioskowanego produktu leczniczego (2 prezentacje).
- [redacted]
- zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka, polegającego na zabezpieczeniu maksymalnego progu całkowitych wydatków płatnika publicznego związanych z finansowaniem ocenianej technologii (CAP),
- zastosowania instrumentu podziału ryzyka opartego o wyniki kliniczne,
- treści programu lekowego (głównym punktem spornym jest ocena jakości życia).

Zaproponowana przez wnioskodawcę CZN dla obu prezentacji jest rażąco wysoka w relacji do cen leku na rynkach niemieckim, słoweńskim czy skandynawskim. Wnioskodawca oczekuje, iż w polskim systemie refundacyjnym [redacted] [redacted] od CZN na innych rynkach. Niewielki postęp w zakresie [redacted] jest dalece niewystarczający.

Cena efektywna terapii roku leczenia pacjenta lekiem Retsevmo (selpercatinibum) zaproponowana przez Wnioskodawcę jest nieakceptowalnie wysoka. Koszt roczny terapii jednego pacjenta, przy stałym dawkowaniu wynosi [redacted]

Brak zgody Wnioskodawcy na określenie wysokości CAP-u wydatków NFZ, jak również brak zgody na zaproponowany przez Komisję Ekonomiczną RSS kliniczny. RSS kliniczny zaproponowany przez Wnioskodawcę, w ocenie Komisji Ekonomicznej, jest RSS pozornym, gdyż w przeważającym stopniu przerzuca poniesione koszty, w przypadku nieskutecznej terapii, na płatnika publicznego. W przypadku niepewności co do skuteczności klinicznej oraz skutków działań niepożądanych proponowany RSS kliniczny nie może być zaakceptowany.

Oferta Wnioskodawcy stanowiąca wynik negocjacji nie równoważy interesu firmy interesem pacjentów i płatnika publicznego, a jej przyjęcie skutkowałoby istotnym ograniczeniem możliwości finansowania innych terapii, w tym w chorobach rzadkich i stanowiłoby naruszenie przepisów ustawy o refundacji dotyczących prognozy efektywności kosztowej.

Biorąc pod uwagę warunki zawarte w ofercie Wnioskodawcy Komisja Ekonomiczna uznała, że oferta ta nie jest do zaakceptowania w świetle realiów polskiego systemu refundacyjnego, a zaprezentowany przez Wnioskodawcę poziom oczekiwań w zakresie kosztów finansowania tej terapii jest nieakceptowalnie daleki od możliwości polskiego płatnika i budżetu, nawet jeżeli koszty terapii miałyby być finansowane ze środków Funduszu Medycznego.

Podsumowanie

Lek Retsevmo został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Zidentyfikowano szereg niepewności dotyczących badania rejestracyjnego (krótki okres obserwacji biorąc pod uwagę naturalny przebieg choroby, brak grupy kontrolnej, brak bezpośredniego porównania ocenianej technologii do innych opcji terapeutycznych).

Wśród pacjentów z MTC z mutacją RET, w trakcie badania rejestracyjnego, 17,1% uczestników przerwało leczenie, a do całkowitego przerwania badania doszło u 12,7% osób. U prawie wszystkich pacjentów w trakcie leczenia pojawiły się zdarzenia niepożądane, w tym 30,8% stanowiły zdarzenia poważne. W czasie do 28 dnia po otrzymaniu ostatniej dawki seliperkatynibu 28 pacjentów (8,9%) zmarło. 18 zgonów było wynikiem progresji choroby, 8 – zdarzeń niepożądanych. Nie odnotowano zgonów w okresie powyżej 28 dni po ostatniej dawce.

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 uchwały negatywne** w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu dla leku **Retsevmo**. Tym samym **Komisja Ekonomiczna nie rekomenduje objęcia** refundacją innowacyjnej technologii lekowej pod nazwą **Retsevmo** na zaproponowanych przez wnioskodawcę w toku negocjacji warunkach.



ZAŁĄCZNIK DO SPRAWOZDANIA

PROGRAM LEKOWY

wersja stanowiąca propozycję Wnioskodawcy (z 9 czerwca 2023 r.)

LECZENIE PACJENTÓW Z ZAAWANSOWANYM RAKIEM RDZENIASTYM TARCZYCY Z MUTACJĄ W GENIE RET (ICD-10: C.73)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>I. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pacjenci z zaawansowanym rakiem rdzeniastym tarczycy (MTC), po niepowodzeniu lub nietolerancji farmakoterapii systemowej z użyciem wandetanibu i/lub kabozantynibu; 2) potwierdzona mutacja w genie RET w guzie (pozytywny wynik testu DNA linii zarodkowej w kierunku mutacji w genie RET jest dopuszczalny przy braku badań tkanki nowotworowej); 3) co najmniej jedna mierzalna zmiana, zgodnie z aktualną definicją RECIST i wcześniej nie napromieniana; 4) wiek co najmniej 12 lat; 5) ocena stanu sprawności 0-2 wg ECOG; 6) dostępna zarchiwizowana próbka tkanki nowotworowej (z zastrzeżeniem jak w pkt 2) 7) właściwy stan hematologiczny; 8) właściwa czynność wątroby oraz nerek. 	<p>I. Dawkowanie</p> <p>Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego seliperkatynib.</p>	<p>I. Badania przy kwalifikacji do leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) obecność mutacji genu RET potwierdzona odpowiednim testem przed rozpoczęciem leczenia; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie poziomu TSH; 4) oznaczenie stężenia kreatyniny; 5) aktywność AlAT i AspAT; 6) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym 7) stężenie elektrolitów w surowicy (sód, potas, wapń, magnez) 8) pomiar ciśnienia tętniczego krwi; 9) EKG z oceną odstępu QT 10) inne badania w razie wskazań klinicznych; 11) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny odpowiednich obszarów ciała w zależności od możliwości pomiaru zmian. <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnie obowiązującej skali RECIST.</p>

<p>9) nieobecność dodatkowego, zatwierdzonego czynnika onkogennego, który może powodować oporność na leczenie;</p> <p>10) brak wcześniejszego leczenia selektywnym inhibitorem(ami) RET;</p> <p>11) niestosowanie radioterapii z ograniczonym polem napromieniania w celach paliatywnych w ciągu 1 tygodnia od podania pierwszej dawki leku. Wyjątek: pacjenci kwalifikują się, jeśli otrzymywali radioterapię obejmującą ponad 30% szpiku kostnego z szerokim polem napromieniania, które należy wykonać co najmniej 4 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki leku.</p> <p>12) nieobecność objawowego pierwotnego guza OUN, przerzutów do OUN w przebiegu nowotworu, nowotworowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub nieleczzonej kompresji rdzenia kręgowego. Wyjątek: pacjenci kwalifikują się, jeśli objawy neurologiczne i obrazowanie OUN są stabilne, a dawka steroidu jest stabilna przez 14 dni przed pierwszą dawką leku i nie przeprowadzono operacji OUN ani radioterapii przez 28 dni (14 dni w przypadku radiochirurgii stereotaktycznej (SRS));</p> <p>13) nieobecność klinicznie istotnej, aktywnej choroby sercowo-naczyniowej lub zawału mięśnia sercowego w wywiadzie w ciągu 6 miesięcy przed planowanym rozpoczęciem leczenia lub wydłużenia odstępu QT skorygowanego o częstość akcji serca za pomocą odstępu >470 ms według wzoru Fridericia (QTcF)</p>		<p>2. Badania przy monitorowaniu leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem, stężenie elektrolitów, aktywność AspAT i AlAT; 2) ciśnienie tętnicze należy monitorować w trakcie leczenia i w razie potrzeby zastosować standardową terapię przeciwnadciśnieniową; 3) u wszystkich pacjentów po 1 tygodniu leczenia selperkatynibem należy wykonywać badania elektrokardiograficzne i kontrolować stężenie elektrolitów w surowicy co najmniej raz w miesiącu przez pierwsze 6 miesięcy oraz w przypadkach wskazań klinicznych. 4) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny odpowiednich obszarów ciała. <p>Badania laboratoryjne (morfologia krwi i biochemiczne) wykonuje się z częstotliwością co 2 miesiące lub w przypadku wskazań klinicznych.</p> <p>Badania obrazowe wykonuje się co 3 miesiące, o ile nie występują dodatkowe wskazania kliniczne.</p> <p>3. Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena skuteczności (w oparciu o aktualne kryteria RECIST)- co 3 miesiące: <ol style="list-style-type: none"> a) wskaźniki efektywności: <ul style="list-style-type: none"> - wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ORR, <i>objective response rate</i>) zdefiniowany jako odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią całkowitą (BOR, <i>best overall response</i>) w postaci potwierdzonej odpowiedzi całkowitej (CR, <i>complete response</i>) lub potwierdzonej odpowiedzi częściowej (PR, <i>partial response</i>),
---	--	---

<p>14) nieobecność, przed planowanym rozpoczęciem leczenia niekontrolowanej, objawowej nadczynność tarczycy lub niedoczynność tarczycy;</p> <p>15) brak niekontrolowanej objawowej hiperkalcemii lub hipokalcemii.</p> <p>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia zaawansowanego raka rdzeniastego tarczycy (MTC) kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z leczenia zaawansowanego raka rdzeniastego tarczycy (MTC) w programie</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) progresja choroby nowotworowej oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST; 2) istotne klinicznie pogorszenie stanu pacjenta w związku z nowotworem; 3) wystąpienie zagrażającej życiu toksyczności lub toksyczności niższego stopnia, która nawraca pomimo zastosowania adekwatnego postępowania, zgodnie z zasadami zawartymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego lub w 		<ul style="list-style-type: none"> - czas trwania odpowiedzi (DOR, <i>duration of response</i>) zdefiniowany jako liczba miesięcy od daty rozpoczęcia częściowej lub całkowitej odpowiedzi (w zależności od tego, która odpowiedź została zarejestrowana jako pierwsza), a następnie potwierdzona, do daty progresji choroby lub śmierci, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej, - przeżycie bez progresji choroby (PFS, <i>progression-free survival</i>) zdefiniowane jako liczba miesięcy, które upłynęły od daty podania pierwszej dawki leku do najwcześniejszej daty udokumentowanej progresji choroby lub zgonu (niezależnie od przyczyny), - przeżycie całkowite (OS, <i>overall survival</i>) zdefiniowane jako liczba miesięcy, które upłynęły między datą podania pierwszej dawki leku a datą zgonu (niezależnie od przyczyny), - jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (HRQoL, <i>Health related quality of life</i>) na podstawie skali właściwych dla jednostki chorobowej; <p>b) oczekiwane korzyści zdrowotne (wg badania rejestracyjnego):</p> <ul style="list-style-type: none"> - mediana OS ok 33,25 miesięcy, - prawdopodobieństwo OS w punktach czasowych dla: <ol style="list-style-type: none"> i. 12 miesięcy: 87%, ii. 18 miesięcy: 77%, iii. 24 miesiące: 77%, - ORR = 69%,
--	--	--

<p>aktualnych zaleceniach Towarzystw Onkologicznych;</p> <p>4) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub na substancję pomocniczą uniemożliwiającej kontynuację leczenia;</p> <p>5) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;</p> <p>6) wycofanie zgody pacjenta na leczenie;</p> <p>7) należy na stałe zaprzestać podawania selperkatynibu u pacjentów z ciężkim lub zagrażającym życiu krwotokiem;</p> <p>8) okres ciąży lub karmienia piersią – z wyjątkiem przypadków, w których lekarz wspólnie z Konsultantem Krajowym lub Konsultantem Wojewódzkim oceni, że ryzyko zastosowania terapii przeciwnowotworowej ma większą korzyść niż ryzyko i uzasadnione jest finansowanie terapii w programie w takim przypadku.</p>		<ul style="list-style-type: none"> - prawdopodobieństwo DOR (mediana DOR nie została osiągnięta w trakcie trwania badania), w punktach czasowych dla: <ul style="list-style-type: none"> i. 6 miesięcy: 32%, ii. 6-12 miesięcy: 31%, iii. 12-18 miesięcy: 24%, iv. 18-24 miesięcy: 8%, v. ≥ 24 miesięcy: 4%, - prawdopodobieństwo PFS (mediana PFS nie została osiągnięta w trakcie trwania badania) w punktach czasowych dla: <ul style="list-style-type: none"> i. 12 miesięcy: 77%, ii. 18 miesięcy: 68 %, iii. 24 miesiące: 61%, — poprawa lub stabilizacja we wszystkich domenach HRQoL; <p>c) ocena bezpieczeństwa terapii (monitorowanie częstość występowania działań niepożądanych).</p> <p>4. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników efektywności: <ul style="list-style-type: none"> - wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ORR),
---	--	---

		<ul style="list-style-type: none">- czas trwania odpowiedzi (DOR),- przeżycie bez progresji choroby (PFS),- przeżycie całkowite (OS),- jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (HRQL); <p>3) W przypadku zgonu danego pacjenta, wskazanie czy zgon nastąpił w wyniku zaawansowanego raka rdzeniastego tarczycy czy z innych przyczyn.</p> <p>4) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>
--	--	---