



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 9/2018 z dnia 15 stycznia 2018 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych
leku Rydapt (midostauryna) we wskazaniu: ostra białaczka
mieloblastyczna NPM1+, FLT3+ (ICD-10 C92.0)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Rydapt (midostauryna), we wskazaniu: ostra białaczka mieloblastyczna NPM1+, FLT3+ (ICD-10 C92.0), wyłącznie u pacjentów, będących kandydatami do transplantacji komórek macierzystych układu krwiotwórczego.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego

Ostre białaczki szpikowe (AML) są nowotworami złośliwymi układu białokrwinkowego powstającymi wskutek proliferacji (niepodlegającej fizjologicznym mechanizmom regulacji) klonu stransformowanych komórek wywodzących się z wczesnych stadiów mielopozy. Do transformacji białaczkowej dochodzi wskutek mutacji genów o kluczowym znaczeniu dla proliferacji, różnicowania, dojrzewania i przeżycia komórek. Zasadnicze znaczenie mają zmiany (mutacje, fuzje, amplifikacje, rearanżacje) w genach, w tym między innymi FLT3 (częstość 59% dla całej kategorii „aktywacja szlaków sygnałowych proliferacji”) i NPM1 (27%).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Odnaleziono jedno badanie przeprowadzone w populacji pacjentów z AML z FLT3+, w którym jednocześnie wskazano odsetek pacjentów z NPM1+ (62%). Publikacja dotyczy analizy interim trwającego badania AMLSG 16-10 (planowane zakończenie w 2020 r.). Zgodnie z publikacją Schlenk 2015 mediana wieku pacjentów wyniosła 54 lata (rozstęp 20-70, 34% ≥ 60 lat). 92 pacjentów (62%) miało oprócz FLT3+ także NPM1+. Dostępne były informacje na temat 147 pacjentów. Po jednym cyklu całkowitą remisję uzyskano u 58,5% pacjentów, częściową u 20,4%. Chorobę oporną na leczenie miało 15% pacjentów, a 6,1% zmarło. Drugi cykl indukcyjny otrzymało 34 pacjentów. Ostatecznie remisję całkowitą uzyskało 75% pacjentów, a 7,5% zmarło.



94 pacjentów przeszło allo-HSCT, w tym 85 po pierwszej całkowitej remisji. Łączny odsetek wznów i zgonów u pacjentów po allo-HSCT wyniósł po 12 miesiącach 9,2% (SE 3,3%) i 19,5% (SE 4,8%).

Należy zwrócić uwagę, że jedynie 62% pacjentów miało jednocześnie FLT3+ oraz NPM1+, a wyniki podano łącznie dla wszystkich pacjentów. Ponadto badanie było niskiej jakości, a wyniki analizy interim opublikowano wyłącznie w formie abstraktu.

Bezpieczeństwo stosowania

W publikacji Schlenk 2015 raportowano, że najczęstsze zdarzenie niepożądane 3. i 4. stopnia podczas pierwszego cyklu indukcyjnego dotyczyły przewodu pokarmowego (n=34) lub infekcji (n=81). U 55% pacjentów podawanie midostauryny zostało przerwane, wstrzymane lub zmniejszono dawkę. 4 zdarzenie niepożądane stopnia 3./4. powiązane z podawaniem midostauryny. Produkt podlega dodatkowemu monitorowaniu. Lek w ocenianym wskazaniu zarejestrowano 18.09.2017r. Wnioskowane wskazanie jest węższe od wskazania rejestracyjnego.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących Rydapt były: gorączka neutropeniczna (83,4%), nudności (83,4%), złuszczone zapalenie skóry (61,6%), wymioty (60,7%), ból głowy (45,9%), wybroczyny (35,8%) i gorączka (34,5%). Najczęstszymi ADR stopnia 3/4 były gorączką neutropeniczną (83,5%), limfopenia (20,0%), zakażenia związane z zastosowaniem aparatury medycznej (15,7%), złuszczone zapalenie skóry (13,6%), hiperglikemia (7,0%) i nudności (5,8%). Najczęstszymi odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych było zmniejszenie stężenia hemoglobiny (97,3%), zmniejszenie ANC (86,7%), zwiększenie aktywności AlAT (84,2%), zwiększenie aktywności AspAT (73,9%) i hipokaliemia (61,7%). Najczęstszymi odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych w 3./4. stopniu nasilenia było zmniejszenie ANC (85,8%), zmniejszenie stężenia hemoglobiny (78,5%), zwiększenie aktywności AlAT (19,4%) i hipokaliemia (13,9%).

Poważne działania niepożądane wystąpiły z podobną częstością u pacjentów leczonych produktem leczniczym Rydapt, jak u pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Najczęstszym poważnym działaniem niepożądanym w obu grupach była gorączka neutropeniczna (16%).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Lek Rydapt został zarejestrowany w następujących wskazaniach:

- w skojarzeniu ze standardową chemioterapią indukcyjną daunarubicyną i cytarabiną oraz konsolidacyjną dużymi dawkami cytarabiny, oraz u pacjentów z całkowitą odpowiedzią, a następnie jako monoterapia podtrzymująca produktem leczniczym Rydapt u dorosłych pacjentów

z noworozpoznaną ostrą białaczką szpikową (ang. acute myeloid leukaemia - AML) z mutacją genu FLT3;

- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z agresywną mastocytozą układową (ASM), mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN) lub białaczką mastocytarną (MCL).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w ww. wskazaniach, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna, wnioskowane wskazanie jest węższe od wskazania rejestracyjnego i dotyczy jednoczesnego wystąpienie mutacji w genie FLT3 i NPM1.

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

Roczną liczbę pacjentów z AML FLT3+, NPM1+ oszacowano na 86 [min 68; max 101] osób. Należy zaznaczyć, że powyższe oszacowanie wiąże się z dużą niepewnością z uwagi na skąpe dane dotyczące mutacji FLT3 i NPM1 – w szczególności brak informacji o odsetku pacjentów z dwiema mutacjami jednocześnie. Ponadto, liczbę pacjentów z AML przyjęto za publikacją Seferyńska 2014, która podaje roczną liczbę pacjentów z AML, co prawdopodobnie należy rozumieć jako zapadalność, zatem bez uwzględniania pacjentów rozpoznanych w latach wcześniejszych.

Dwumiesięczne wydatki NFZ związane z refundacją leku Rydapt oszacowano na [REDACTED]. Wydatki NFZ w ujęciu rocznym oszacowano na [REDACTED].

Konkurencyjność cenowa oraz alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wnioskowany koszt netto dwumiesięcznej terapii wynosi [REDACTED] (4 opakowania à 56 kaps.), tj. [REDACTED] za opakowanie 56 kaps. à 25 mg. Powyższe koszty po doliczeniu 8% VAT wynoszą odpowiednio [REDACTED] i [REDACTED]. (koszty dotyczą 56 dni terapii).

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Brak alternatywnych technologii medycznych.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności dalszej refundacji, braku podstaw do dalszej refundacji bądź zmiany zakresu refundacji, nr OT.422.18.2017, „Rydapt (midostauryna)we wskazaniu ostra białaczka szpikowa NPM1+, FLT3+ w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”.
Data ukończenia: 10.01.2018 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Europharm Limited).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Europharm Limited 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 2016, poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.)

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Europharm Limited