

Opinia nr 1/2018

z dnia 18 stycznia 2018 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Rydapt (midostauryna) we wskazaniu ostra białaczka szpikowa NPM1+, FLT3+, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Rydapt (midostauryna) we wskazaniu ostra białaczka szpikowa NPM1+, FLT3+, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe uważa, za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Rydapt (midostauryna) we wskazaniu ostra białaczka szpikowa NPM1+, FLT3+, wyłącznie u pacjentów, będących kandydatami do transplantacji komórek macierzystych układu krwiotwórczego.

Odnaleziono trwające (planowane zakończenie w 2020 r.) jednoramienne badanie przeprowadzone w populacji pacjentów z AML z FLT3+, w którym jednocześnie wskazano odsetek pacjentów z NPM1+ (62%). W ramach tego badania w fazie indukcji pacjenci otrzymali: daunorubicyna 60 mg/m² (d1-3), cytarabina 200 mg/m² (d1-7), midostauryna 50 mg od 8 dnia do 48h przed kolejnym cyklem chemioterapii. Natomiast w fazie konsolidacji pacjenci poddawani byli allogenicznemu przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT). Jeśli allo-HSCT było nieodpowiednie, pacjenci otrzymali trzy cykle wysokiej dawki cytarabiny dopasowane do wieku z midostauryną od dnia szóstego.

Aktualnie wyniki z tego badania są dostępne jedynie w ramach abstraktu konferencyjnego Schlenk 2015. Publikacja ta wskazuje, że po pierwszym 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% i 19,5%.

W publikacji Schlenk 2015 raportowano, że najczęstsze zdarzenia 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 zdarzenia niepożądane stopnia 3/4. powiązано z podawaniem midostauryny.

Odnalezione wytyczne kliniczne National Comprehensive Cancer Network 2017 rekomendują zastosowanie midostauryny w leczeniu indukcyjnym, reindukcyjnym oraz konsolidującym (schemat: cytarabina+daunorubicyna+midostauryna).

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Rydapt (midostauryna) we wskazaniu ostra białaczka szpikowa NPM1+, FLT3+, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Ostra białaczka mieloblastyczna, szpikowa (AML – ang. *acute myeloid leukemia*) jest chorobą, w której dochodzi do klonalnej proliferacji i kumulacji niedojrzałych morfologicznie i czynnościowo komórek blastycznych, wywodzących się z prekursorowej, stransformowanej nowotworowo komórki mieloidalnej. Naciekanie szpiku przez komórki białaczkowe prowadzi do niewydolności prawidłowej hematopoezy i w konsekwencji do niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii.

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%).

Ostre białaczki szpikowe stanowią około 80% wszystkich ostrych białaczek występujących u dorosłych. Zapadalność na AML u osób rasy białej wynosi średnio 3,66/100 000 mieszkańców/rok i zwiększa się znacząco wraz z wiekiem (10/100 000/rok u osób > 60. r.ż. oraz 25/100 000/rok u osób > 80. r.ż.). Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety (4,56 vs. 3,0/100 000/rok).

Mutacja FLT3-ITD jest jedną z najczęściej występujących mutacji somatycznych i jest wykrywana u około 15-30% chorych na ostrą białaczkę nielimfoblastyczną (OBNL). Zaobserwowano, że nadekspresja FLT3 oraz mutacja ITD występują istotnie częściej w obecności mutacji PTD genu MLL. Mutacje DKT (D835) domeny kinazowej są wykrywane u 8-12% chorych na OBNL.

Przebieg naturalny jest ciężki. W razie niezastosowania właściwego leczenia ostre białaczki prowadzą w ciągu kilku tygodni do śmierci z powodu powikłań, głównie infekcyjnych i krwotocznych. Przy prawidłowym karyotypie zmutowane NPM1 i FLT3 wiążą się z pośrednim rokowaniem. Wyleczalność jest bardzo mała (10-15%). Zastosowaniem bardzo intensywnej chemioterapii połączonej z przeszczepieniem autologicznego szpiku zwiększa tę szansę w grupie pośredniego ryzyka do >40%, a przeszczepienie alogeniczne pozwala wyleczyć >60% chorych. Odsetek 5-letnich przeżyć u chorych po 60. R.ż. wynosi <10%.

Alternatywne technologie medyczne

Ze względu na fakt, iż, zgodnie z ustawą o świadczeniach opieki zdrowotnej, procedura ratunkowego dostępu do technologii lekowych jest wszczynana w przypadku, gdy „jest to niezbędne dla ratowania

życia lub zdrowia świadczeniobiorcy we wskazaniu występującym u jednostkowych pacjentów, a zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych” założono, iż wskazanie ze zlecenia MZ dotyczy leczenia nawracającej lub odpornej na leczenie ostrej białaczki mieloblastycznej FLT3+., NPM1+.

W związku z powyższym nie zidentyfikowano możliwych do zastosowania komparatorów.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Midostauryna hamuje liczne receptory o aktywności kinaz tyrozynowych, w tym FLT3 i kinazę KIT. Midostauryna hamuje szlak sygnałowy receptora FLT3 i indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego oraz apoptozę w komórkach białaczkowych z ekspresją zmutowanych receptorów FLT3 ITD lub TKD lub z nadmierną ekspresją receptorów typu dzikiego FLT3. Ponadto, midostauryna hamuje kilka innych receptorów o aktywności kinaz tyrozynowych, takich jak PDGFR (receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu) lub VEGFR2 (receptor naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu 2), a także członków rodziny PKC (kinazy białkowej C) należących do kinaz serynowo-treoninowych.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Rydapt jest wskazany:

- 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).

Wnioskowane wskazanie mieści się w ramach pierwszego spośród wyżej wymienionych. Jednakże wnioskowana populacja jest zawężona ze względu jednoczesnego wystąpienia mutacji w genie FLT3 i NPM1.

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

Odnaleziono jedno badanie przeprowadzone w populacji pacjentów z AML z FLT3+, w którym jednocześnie wskazano odsetek pacjentów z NPM1+ (62%). Publikacja Schlenk 2015 dotyczy analizy interim trwającego badania AMLSG 16-10 (planowane zakończenie w 2020 r.). Jest to jednoramienne badanie II fazy gdzie interwencje obejmowały:

- Indukcja: daunorubicyna 60 mg/m² (d1-3), cytarabina 200 mg/m² (d1-7), midostauryna 50 mg od 8 dnia do 48h przed kolejnym cyklem chemioterapii. Drugi cykl leczenia był opcjonalny;
- Konsolidacja: allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT – ang. *hematopoietic stem cell transplantation*). Jeśli allo-HSCT jest nieodpowiednie, pacjenci otrzymują trzy cykle wysokiej dawki cytarabiny (HiDAC – ang. high- dose cytarabine) dopasowane do wieku z midostauryną od dnia 6.

Skuteczność

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 pierwszym 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% i 19,5%.

Bezpieczeństwo

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. Cztery zdarzenia niepożądane stopnia 3/4. powiązano z podawaniem midostauryny.

Produkt podlega dodatkowemu monitorowaniu (został oznaczony symbolem czarnego trójkąta).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rydapt (podawanego w dawce 50 mg dwa razy na dobę) u pacjentów z noworozpoznaną AML z mutacją FLT3 opiera się na wynikach randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania III fazy kontrolowanego placebo z udziałem 717 pacjentów. Ogólna mediana czasu trwania ekspozycji wyniosła 42 dni (zakres od 2 do 576 dni) u pacjentów z grupy otrzymującej Rydapt w skojarzeniu ze standardową chemioterapią w porównaniu z 34 dniami (zakres od 1 do 465 dni) u pacjentów z grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu ze standardową chemioterapią. Mediana czasu trwania ekspozycji na lek w fazie leczenia podtrzymującego wyniosła 11 miesięcy w obu grupach badania (16 do 520 dni u pacjentów otrzymujących Rydapt oraz 22 do 381 dni u pacjentów z grupy placebo) u 205 pacjentów (120 z grupy otrzymującej Rydapt i 85 z grupy otrzymującej placebo), którzy weszli do fazy leczenia podtrzymującego.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (ang. adverse drug reaction - ADR) w grupie otrzymującej 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 ADR wystąpiły z podobną częstością u pacjentów leczonych produktem leczniczym Rydapt, jak u pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Najczęstszym poważnym ADR w obu grupach była gorączka neutropeniczna (16%).

Zakończenie leczenia z powodu jakiegokolwiek działania niepożądanego miało miejsce u 3,1% pacjentów z grupy otrzymującej Rydapt w porównaniu z 1,3% pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Najczęstszym działaniem niepożądanym stopnia 3/4 prowadzącym do zakończenia leczenia w grupie otrzymującej Rydapt było złuszczone zapalenie skóry (1,2%).

Po dokonaniu odrębnej oceny bezpieczeństwa dla fazy leczenia podtrzymującego (monoterapia produktem leczniczym Rydapt lub placebo) stwierdzono różnicę dotyczącą rodzaju i nasilenia ADR. Całkowita częstość występowania ADR w fazie leczenia podtrzymującego była na ogół mniejsza niż w fazie leczenia indukcyjnego i konsolidacyjnego. Częstość występowania działań niepożądanych była jednak większa w grupie otrzymującej Rydapt niż w grupie placebo w fazie leczenia podtrzymującego. Do ADR występujących częściej w grupie midostauryny w porównaniu z grupą placebo w fazie leczenia podtrzymującego należały: nudności (46,4% w porównaniu z 17,9%), hiperglikemia (20,2% w porównaniu z 12,5%), wymioty (19% w porównaniu z 5,4%) i wydłużenie odstępu QT (11,9% w porównaniu z 5,4%).

Większość zgłaszanych nieprawidłowości hematologicznych występowało w fazie indukcji i konsolidacji, gdy pacjenci otrzymywali Rydapt lub placebo w skojarzeniu z chemioterapią. Najczęstszymi zaburzeniami hematologicznymi stopnia 3/4 zgłaszanymi u pacjentów w fazie leczenia podtrzymującego produktem leczniczym Rydapt było zmniejszenie ANC (20,8% w por. z 18,8%) i leukopenia (7,5% w por. z 5,9%).

ADR zgłaszane w fazie leczenia podtrzymującego były przyczyną przerwania leczenia u 1,2% pacjentów w grupie otrzymującej Rydapt i u żadnego pacjenta z grupy placebo.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

Nie otrzymano odpowiedzi od ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję.

Ograniczenia analizy

Za podstawowe ograniczenie należy uznać fakt, iż brak jest randomizowanego badania odnoszącego się do efektywności wnioskowanej technologii. W ramach odnalezionego badania 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.

Efektywność technologii alternatywnych

Nie zidentyfikowano możliwych do zastosowania komparatorów.

Ocena konkurencyjności cenowej

Odnalezione wytyczne kliniczne nie określają postępowania terapeutycznego u pacjentów z oporną na leczenie/ w nawrocie AML NPM1+ i FLT3+. Jednakże, w świetle opisanych wytycznych można uznać, że najczęściej stosowanym leczeniem są schematy oparte na cytarabinie, w tym jako terapie ratunkowe. Jednakże, preparaty zawierające cytarabinę są refundowane w Polsce, zatem nie stanowią komparatora w kontekście terapii ratunkowej.

Cenę zbytu netto preparatu Rydapt zaczerpnięto ze zlecenia MZ. Nie zidentyfikowano leków generycznych preparatu Rydapt (midostauryna), w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia nie była dotychczas przedmiotem oceny Agencji. 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]. Należy zaznaczyć, że powyższe koszty dotyczą 56 dni terapii. Nie zidentyfikowano leków generycznych.

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

W celu oszacowania rozmiaru omawianej populacji pacjentów:

- 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;
- odsetki pacjentów z mutacją FLT3, NPM1 przyjęto na podstawie Szczeklik 2017.

Na podstawie powyższych założeń roczną liczbę pacjentów z AML FLT3+, NPM1+ oszacowano na 86 [min 68; max 101] osób. Należy zaznaczyć, że oszacowanie to 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.

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

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Zidentyfikowano trzy rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2017;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2013.

Wytyczne PTOK 2013 i ESMO 2013 nie uwzględniają możliwości zastosowania midostauryny. Jednakże były wydane przed rejestracją leku Rydapt (2017 r.).

Wytyczne NCCN 2017 rekomendują zastosowanie midostauryny w leczeniu indukcyjnym, reindukcyjnym oraz konsolidującym (schemat: cytarabina+daunorubicyna+midostauryna). W przypadku postępowania po nawrocie choroby oraz w AML odpornej na leczenie wytyczne zalecają udział w badaniach klinicznych (szczególnie zalecane) lub chemioterapia „ratunkowa” (m.in. HiDAC lub inne schematy oparte na cytarabinie) lub chemioterapię indukującą pierwszej linii (można powtórzyć cykl indukujący, za pomocą którego uzyskano pierwszą całkowitą remisję, w określonych okolicznościach jak np. u pacjentów z długim okresem pierwszej remisji) oraz przeprowadzenie allo-HSCT u określonych pacjentów. Dodatkowo, w przypadku pacjentów >60 r.ż. zaleca się BSC. Wytyczne NCCN dodatkowo wskazują na połączenie 5-azacytydyny lub decytabiny i sorafenibu w leczeniu pacjentów AML z FLT3-ITD po nawrocie/wznowie AML, bądź AML odpornej na leczenie.

Jednakże żadne z odnalezionych wytycznych nie odnosiły się w pełni do wnioskowanego wskazania i nie określają postępowania terapeutycznego u pacjentów z oporną na leczenie/ w nawrocie AML NPM1+ i FLT3+.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 22.12.2017 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.5546.2017.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Rydapt (midostauryna) we wskazaniu ostra białaczka szpikowa NPM1+, FLT3+, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938, z późn. zm.), na podstawie Opinii 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) oraz raportu nr OT.422.18.2017 Rydapt (midostauryna) we wskazaniu ostra białaczka szpikowa NPM1+, FLT3+ w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.