



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Rydapt (midostaurin)

we wskazaniu:

agresywna mastocytoza z obecnością mutacji cKIT D816V
(ICD10: C96.2)

**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.39.2018

Data ukończenia: 26 września 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nazwy przedsiębiorców innych niż wnioskodawca).

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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

ADR	(ang. adverse drug reaction)
2-Cda	kladrybina
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHNMD	choroba hematologiczna wywodząca się z klonu komórek niebędących linią mastocytów (ang. associated clonal hematologic non-MC-lineage disease)
alloSCT	(ang. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)
ALT	aminotransferaza alaninowa
ANC	liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. absolute neutrophil count)
Ara-C	cytarabina
ASM	agresywna mastocytoza układowa (ang. aggressive systemic mastocytosis)
AST	aminotransferaza asparaginianowa
BSC	najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	całkowita odpowiedź (ang. complete response)
DOR	czas trwania odpowiedzi
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EPAR	European public assessment report
FDA	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FLT3	(ang. receptor-type tyrosine-protein kinase FLT3)
HR1	receptor histaminowy typu 1
HR2	receptor histaminowy typu 2
i.v.	dożylnie
ICR	remisja niepełna
IgE	immunoglobulina E
INFα2b	Interferon-Alpha 2b
ITD	(ang. Internal tandem duplications)
ITT	populacja intention-to-treat
IWG-MRTECNM	Międzynarodowa Grupa Robocza – Badań i Leczenia Nowotworów Mieloproliferacyjnych – Europejskiej Sieci Ośrodków Zajmujących się Mastocytozą
Kinaza KIT	pro-onkogenowy receptor kinazy tyrozynowej
KIT	gen kodujący CD117
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MC	komórka tuczna
MCL	białaczka mastocytarna
MR	większa odpowiedź (ang. major response)
MZ	Ministerstwo Zdrowia

NCCN	The National Comprehensive Cancer Network
NEGC	Nordic Expert Group Consensus
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ORR	całkowity odsetek odpowiedzi
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
p.o.	doustnie
PDGRF	receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby
PR	częściowa odpowiedź (ang. partial response)
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	randomizowane badanie kliniczne
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowej
SCF	czynnik wzrostu komórek macierzystych (ang. stem cell factor)
SM	mastocytoza układowa (ang. systemic mastocytosis)
SM-AHN	mastocytoza układowa z nowotworem układu krwiotwórczego
SSM	tłąca się mastocytoza układowa
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
TKD	(ang. non-tyrosine kinase domain)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa świadczeniach	o Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
VEGFR2	receptor naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu 2
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Podsumowanie	7
3. Przedmiot i historia zlecenia	10
4. Problem decyzyjny	11
4.1. Problem zdrowotny.....	11
4.2. Technologia wnioskowana	13
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	13
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	13
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją	14
6. Analiza kliniczna	14
6.1. Opis metodyki.....	14
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu	15
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	15
6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy	18
6.3. Wyniki.....	19
6.3.1. Analiza skuteczności	19
6.3.2. Analiza bezpieczeństwa	21
6.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	23
7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	24
8. Konkurencyjność cenowa	24
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	25
10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	26
11. Piśmiennictwo	30
12. Załączniki.....	31
12.1. Strategie wyszukiwania publikacji	31
12.2. Diagram selekcji badań dotyczących terapii midostauryną	32

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

5.09.2018 r., znak pisma: PLD.46434.4201.2018.1.AK

Wnioskowane technologie:

- Produkt leczniczy:
 - Rydapt (midostaurin), kapsułki miękkie á 25 mg
- Wnioskowane wskazanie:

Agresywna mastocytaza z obecnością mutacji cKIT D816V (ICD10: C96.2)

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** – koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
 - art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** – koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu
-

Wartość netto wnioskowanej terapii:

- XXXXXXXXXX – koszt 6 opakowań produktu leczniczego Rydapt (midostaurin) po 112 tabl., 3 cykle leczenia po 28 dni.
-

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 23.08.2018 r., znak PLD.46434.4201.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT 5.09.2018 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Rydapt (midostaurin), kapsułki miękkie á 25 mg we wskazaniu: agresywna mastocytoza z obecnością mutacji cKIT D816V (ICD10: C96.2).

Zlecenie Ministerstwa Zdrowia obejmuje wskazanie: agresywna mastocytoza z obecnością mutacji cKIT D816V (ICD10: C96.2). Z załącznika do zlecenia wynika, iż lek będzie stosowany u pacjentów leczonych uprzednio hydroksykarbamidem, biodrybiną i interferonem.

Wskazania rejestracyjne produktu leczniczego Rydapt obejmują leczenie agresywnej mastocytozy.

Problem zdrowotny

Agresywna mastocytoza układowa (Aggressive systemic mastocytosis – ASM) to ciężka postać mastocytozy układowej. Mastocytoza jest chorobą rzadką. W Duńskim badaniu kohortowym chorobowość mastocytozy oceniono na 9,50/ 100 000 mieszkańców. Brak jest dokładnych danych epidemiologicznych dotyczących zachorowalności i chorobowości związanej z różnymi fenotypami mastocytozy. W różnych badaniach wskazuje się, iż agresywna postać choroby dotyczy 2-12% pacjentów.

Według orpha.net agresywna mastocytoza dotyczy mniej niż 10% pacjentów z mastocytozą, a jej rozpowszechnienie szacuje się na 1/400 000 do 1/250 000 osób.

Rokowanie w agresywnej mastocytozie jest negatywne. Średni czas przeżycia szacowany jest na 3,5 roku. U części pacjentów występuje szybka progresja choroby i zgon w okresie 12-24 miesięcy.

Technologie alternatywne

Zgodnie z art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, minister właściwy do spraw zdrowia może wydać zgodę na pokrycie kosztów leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, o ile zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Takie umiejscowienie technologii lekowych ocenianych w ramach RDTL w schematach terapeutycznych zostało też podkreślone w piśmie NFZ nr DGL.4450.105.2017/2017.70842.GBA z dnia 9 grudnia 2017 r. (sprawa OT.422.10.2017).

Biorąc pod uwagę fakt, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do midostauryny dla pacjentów z agresywną mastocytozą, należy wskazać, że za komparatory dla wnioskowanej terapii stosowanej w kolejnych liniach leczenia nie mogą zostać uznane leki, które pacjent otrzymał w ramach wcześniejszej terapii, a które są refundowane i rekomendowane do stosowania przez wytyczne kliniczne w tym m.in. interferon alfa i kladrybina.

W związku z powyższym jako komparator dla midostauryny stosowanej u pacjentów z agresywną mastocytozą w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych przyjęto najlepszą terapię wspomagającą, obejmującą leczenie objawowe.

Skuteczność kliniczna

W ramach niniejszego opracowania nie odnaleziono badań klinicznych, w których skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii midostauryną w monoterapii, porównywano z leczeniem wspomagającym. Odnaleziono 2 jednoramienne badania – DeAngelo 2017 i Gotlib 2016. Liczba pacjentów włączonych do badań była niewielka. Łącznie w obydwóch badaniach wzięło udział 19 pacjentów. Wskazanie dotyczy jednak choroby rzadkiej, stąd przeprowadzenie badań w większej populacji jest utrudnione.

Nie odnaleziono badań, w których pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi na wcześniejsze leczenie stosowaliby jedynie leczenie wspomagające.

W badaniach Gotlib 2016 i DeAngelo 2017 oceniano przeżycie całkowite (OS).

Zgodnie z danymi przedstawionymi w EPAR Rydapt, w którym ocena punktów końcowych została przeprowadzona na podstawie kryteriów uzgodnionych w 2013 r. przez Międzynarodową Grupę Roboczą – Badań i Leczenia Nowotworów Mieloproliferacyjnych – Europejskiej Sieci Ośrodków Zajmujących się

Mastocytozą medianę przeżycia całkowitego (OS) w badaniu Gotlib 2016 oszacowano na 51,1 miesiący (95%CI; 28,7; NO). W badaniu DeAngelo 2017 natomiast nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego (OS) (okres obserwacji mieścił się w zakresie 1,2 – 134,6 mies.).

Zgodnie z publikacją Gotlib 2016 pierwszy rok obserwacji przeżyło 93% pacjentów, 2 lata 86% pacjentów, natomiast 3 lata 69%. Zgodnie z danymi pochodzącymi z publikacji EPAR 5 lat przeżyło 34,8% pacjentów.

W badaniu De Angelo 2017 zgodnie z danymi szczytanymi z wykresu zamieszczonego w publikacji do badania 1 spośród 3 pacjentów zmarł w okresie pierwszych 12 miesięcy obserwacji.

Przeżycie wolne od progresji choroby w badaniu Gotlib 2016 wyniosło 28,7 mies. (95%CI: 24,8; nie oszacowano).

W badaniach nie oceniano punktów końcowych związanych z jakością życia z wyodrębnieniem wyników dla populacji z ASM.

Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie w badaniu Gotlib 2016 oceniony na podstawie zmodyfikowanych kryteriów Valenta wyniósł ORR=75%, (95%CI: 48; 93) (mediana czasu trwania obserwacji 26 mies. (zakres: 12 – 54 mies.)). Biorąc pod uwagę fakt, iż raport EMA wykorzystał inny sposób oceny punktów końcowych w badaniu Gotlib 2016, a także obejmował dłuższy czas obserwacji niż przedstawiony w publikacji Gotlib 2016 przedstawiono również wyniki pozyskane z raportu EPAR. Mediana czasu trwania obserwacji określona w raporcie wyniosła 43 mies. (zakres: 29 – 70), a całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskało odpowiednio 9/15 pacjentów (ORR=60,0%, 95%CI: 32,3; 83,7).

W badaniu DeAngelo 2017 parametry odpowiedzi oceniano na podstawie zmodyfikowanych kryteriów Valenta i Cheson. W badaniu odpowiedź na leczenie w podgrupie ASM uzyskał 1 spośród 3 pacjentów, a u 1 pacjenta doszło do stabilizacji choroby. U 1 z 3 pacjentów doszło natomiast do progresji choroby. Mediana okresu obserwacji wyniosła 124 miesiące (zakres; 82-140).

W badaniach nie raportowano wyników dla ocenianej subpopulacji z ASM na podstawie kryterium obecności mutacji KIT D816V. Zdecydowano się więc na przedstawienie wyników badania Gotlib 2016 dla populacji ogólnej pacjentów z zaawansowaną mastocytozą układową (16/116 pacjenci z ASM) i obecnością lub brakiem mutacji. W badaniu odpowiedź na leczenie obserwowano zarówno u pacjentów z mutacją KIT D816V (ORR=63%, 95%CI: 51; 74), jak i KIT D816V typu dzikiego lub z nieznanym statusem mutacji (ORR=43,8%, 95%CI: 20; 70). PFS u pacjentów z mutacją KIT D816V wyniosło 33,9 miesiąca (95%CI: 20,7; 42) vs 10 miesięcy (95%CI: 6,9; 17) u pacjentów z mutacją KIT D816V typu dzikiego i nieznanym statusem mutacji.

Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze, że w badaniach włączonych do analizy pacjenci nie wykorzystali wszystkich refundowanych opcji leczenia dostępnych w Polsce, stąd populacja ta może nie odpowiadać w pełni analizowanemu wskazaniu. W badaniu Gotlib 2016 jedynie około 41% pacjentów stosowało leki przeciwnowotworowe przed włączeniem do badania. Natomiast w badaniu DeAngelo 2017 przynajmniej jedną wcześniejszą terapię stosowało 80% pacjentów.

W związku z brakiem badań porównawczych z wybranym komparatorem w celach poglądowych przedstawiono zestawienie wyników dotyczących skuteczności uzyskanych w badaniach dotyczących innych terapii stosowanych w zaawansowanej mastocytozie, które zostały wskazane w zleceniu jako już wykorzystane w procesie leczenia. Niżej przedstawione badania dotyczą układowej mastocytozy, bez wskazania stopnia jej agresywności i zaawansowania.

Tabela 1 Terapie stosowane w leczeniu mastocytozy układowej

Terapia	Rozpoznanie	N	Punkty końcowe	Badanie
Interferon	SM	40	ORR 53%, MR 18%	Lim 2009
	SM z zajęciem szpiku	20	Odpowiedzi: Częściowa – 7/10 pacjentów Mniejsza odpowiedź – 6/20 Bez zmian w zakresie nacieczenia szpiku kostnego	Casassus 2002
Hydroksykarbamid	SM	26	ORR 19%, MR 0%	Lim 2009

Terapia	Rozpoznanie	N	Punkty końcowe	Badanie
Kladrybina	SM	22	ORR 55%, MR 37%	Lim 2009
	Łagodna i zaawansowana SM	68	ORR 72%, MR 47%	Barete2015

Źródło: Scherber 2018

Bezpieczeństwo

W badaniu Gotlib 2016 i DeAngelo 2017 podczas trwania badania zmarło odpowiednio 15 i 19% pacjentów. Główną przyczyną zgonów była progresja choroby. W badaniu DeAngelo 2017 wskazano, iż żaden ze zgonów nie był związany z midostauryną.

Konieczność zmniejszenia dawki leku wystąpiła u 23% pacjentów w badaniu DeAngelo 2017 i 31% pacjentów biorących udział w badaniu Gotlib 2016.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w badaniach należały: nudności, wymioty, biegunka, zaparcia i obrzęki kończyn. Natomiast najczęstszym zdarzeniem niehematologicznymi 3. i 4. stopnia było zmęczenie.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu leku Rydapt (prezentacja zawierająca 112 tabletek) w ramach terapii ratunkowej oszacowany koszt brutto 28-dniowej terapii (1 cykl) jednego pacjenta wyniesie około ████████ PLN.

Przyjmując, chorobowość agresywnej mastocytozy na podstawie danych dostępnych na stronie orpha.net oraz odsetek pacjentów z mutacją KIT D816V na podstawie badania rejestracyjnego dla leku Rydapt oszacowano, iż liczba pacjentów w populacji docelowej może wynieść 97 osób. Ze względu na brak danych pozwalających na oszacowanie liczebności populacji pacjentów, którzy będą stosowali midostaurynę w kolejnych liniach leczenia przyjęto konserwatywnie, iż wszyscy pacjenci będą stosowali lek przez 3 cykle. Oszacowany w ten sposób koszt płatnika publicznego związany z refundacją 3 cykli leczenia wnioskowanym produktem leczniczym wyniesie ok. ████████ PLN brutto. Jest to jednak oszacowanie obarczone dużą niepewnością i zdaje się być zawyżone.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 23.08.2018 r., znak PLD.46434.4201.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT 5.09.2018 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Rydapt (midostaurin), kapsułki miękkie á 25 mg

we wskazaniu: agresywna mastocytoza z obecnością mutacji cKIT D816V (ICD10: C96.2).

Zlecenie Ministerstwa Zdrowia obejmuje wskazanie: agresywna mastocytoza z obecnością mutacji cKIT D816V (ICD10: C96.2). Z załącznika do zlecenia wynika, iż lek będzie stosowany u pacjentów pacjentów leczonych uprzednio hydroksykarbamidem, biodrybiną i interferonem.

Wskazania rejestracyjne produktu leczniczego Rydapt obejmują leczenie agresywnej mastocytozy.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja

Kod ICD-10: C96.2: Guzy komórek tucznych: agresywna mastocytoza układowa; mięsak komórek tucznych¹

Mastocytoza jest chorobą charakteryzującą się patologiczną akumulacją komórek tucznych – mastocytów. Jest to heterogenna grupa chorób nowotworowych, w ramach której można m.in. wyróżnić postać układową – mastocytoza układowa (ang. systemic mastocytosis SM). Mastocytoza układowa jest klonalną chorobą komórki progenitorowej szpiku polegającą na nagromadzeniu się w jednym lub wielu narządach nieprawidłowych mastocytów. Agresywna mastocytoza układowa (Aggressive systemic mastocytosis – ASM) to ciężka postać mastocytozy układowej.

[Źródło: Trembaly 2015]

Etiologia i patogenez

Kluczowym czynnikiem odpowiedzialnym za proliferację i różnicowanie mastocytów jest mastocytowy czynnik wzrostu komórek pnia (stem cell factor – SCF). Należy on do cytokin i łączy się swoiście z przezbłonowym receptorem KIT. Receptor KIT jest białkiem o aktywności kinazy tyrozynowej i kodowany jest protoonkogenem c-KIT. Wystąpienie mutacji somatycznej onkogenu KIT wskazuje się jako kluczowe w mechanizmie rozwoju mastocytozy. Obecność tej mutacji doprowadza do aktywacji receptora niezależnie od obecności liganda, nasilając nieprawidłową proliferację komórek mastocytów. Najczęściej występującą aberracją (90% chorych) jest mutacja w kodonie 816 (KIT D816V).

[Źródło: Baird 2017, Szczeklik 2016]

Epidemiologia

Mastocytoza jest chorobą rzadką. W Duńskim badaniu kohortowym obejmującym 548 dorosłych pacjentów z mastocytozą wskaźnik zapadalności oszacowano na 0,89/ 100 000 mieszkańców. Skumulowany wskaźnik zapadalności w okresie 14 lat wyniósł w badaniu 12,46/ 100 000 mieszkańców, natomiast chorobowość oceniono na 9,50/ 100 000 mieszkańców.

W wyżej wskazanym duńskim badaniu agresywna postać choroby występowała u 2% pacjentów. Powyższy wynik nie jest zgodny z wynikami badania przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych, w którym spośród 342 pacjentów 12% chorowało na ASM.

Według orpha.net agresywna mastocytoza dotyczy mniej niż 10% pacjentów z mastocytozą, a jej rozpowszechnienie szacuje się na 1/400 000 do 1/250 000.

Brak jest dokładnych danych epidemiologicznych dotyczących zachorowalności i chorobowości związanej z różnymi fenotypami mastocytozy w Polsce. W polskich wytycznych PTD z 2018 r. wskazano jedynie, iż w *Gdańskim Ośrodku Diagnostyki Mastocytozy, stanowiącym Center of Excellence europejskiej sieci zajmującej się badaniami nad mastocytozą (European Competence Network on Mastocytosis – ECNM), zdiagnozowano dotychczas ok. 300 dzieci i 300 dorosłych chorych z całej Polski.*

[Źródło: Trembaly 2015, Cohen 2014, https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=98850, data dostępu: 25.09.2018 r., PTD 2018]

Objawy

W przebiegu agresywnej postaci mastocytozy występują zaawansowane objawy związane z intensywnym uwalnianiem mediatorów i inwazją komórek tucznych: spadek ciśnienia tętniczego/wstrząs, nawracające

¹ WHO, <http://www.who.int/classifications/icd/icdonlineversions/en/>

zaczerwienienia, objawy choroby wrzodowej, biegunka, ból głowy, powiększenie wątroby i śledziona, powiększenie węzłów chłonnych, cytopenia, złamania patologiczne, zespół złego wchłaniania, cechy niewydolności wątroby. Część z powyższych objawów uznawana jest za kluczowe dla rozpoznania agresywnej mastocytozy. Objawy te określane są mianem objawów C i obejmują: niedokrwistość (Hb < 10 g/dl), małopłytkowość (< 100,0 G/l), bezwzględną liczbę granulocytów $\leq 1,0$ G/l, hepatopatię, splenomegalię, zespół złego wchłaniania z hipoalbuminemią i/lub utratą masy ciała.

[Źródło: Szczeklik 2016, PTOK 2013]

Rokowanie

Rokowanie u pacjentów z agresywnym przebiegiem choroby jest zróżnicowane. Średni czas przeżycia szacowany jest na 3,5 roku. U części pacjentów występuje szybka progresja choroby i zgon w okresie 12-24 miesięcy.

[Źródło: Szczeklik 2016]

Leczenie

U większości pacjentów z agresywną mastocytozą układową leczenie ma charakter paliatywny. Celem leczenia chorych na mastocytozę jest zapobieganie występowaniu lub zmniejszenie nasilenia objawów związanych z degranulacją komórek tucznych oraz nacieczeniem narządowym. W farmakoterapii pierwszego rzutu stosuje się kładrybinę oraz IFN α 2b (w monoterapii lub z prednizonem). Zastosowanie imatynibu 400mg/dobę można rozważyć w przypadku braku potwierdzenia wystąpienia mutacji KIT D816V. Chemioterapię złożoną stosuje się w sytuacji nasilenia objawów choroby (cytarabina, daunorubicyna, w niektórych przypadkach w skojarzeniu z IFN α 2b).

[Źródło: Szczeklik 2016]

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka produktu leczniczego Rydapt

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Rydapt, kapsułki miękkie á 25 mg, 112 tabl., kod EAN: 5909991341527*
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	L01XE39 Leki przeciwnowotworowe, inh bitory kinazy proteinowej
Substancja czynna	Midostaurin
Wnioskowane wskazanie	Agresywna mastocytoza z obecnością mutacji cKIT D816V (ICD10: C96.2)
Dawkowanie	Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Rydapt to 100 mg doustnie dwa razy na dobę. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.
Droga podania	Doustnie
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 cykle
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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.

Źródło: ChPL Rydapt

FLT3 – (ang. receptor-type tyrosine-protein kinase FLT3), kinaza KIT – pro-onkogenowy receptor kinazy tyrozynowej, ITD – (ang. Internal tandem duplications), TKD – (ang. non-tyrosine kinase domain)

*do obrotu dopuszczone jest również opakowanie leku Rydapt zawierające 56 tabl. kod EAN: 5909991353995

W ChPL Rydapt zawarto informację, że leczenie produktem leczniczym Rydapt powinno być rozpoczynane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny produktu leczniczego Rydapt (midostaurin)

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	18.09.2017 r., EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Rydapt jest wskazany: <ul style="list-style-type: none"> 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 (patrz punkt 4.2); <u>w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z agresywną mastocytozą układową (ASM), mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN) lub białaczką mastocytarną (MCL).</u>
Status leku sierociego	Tak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak*

Źródło: ChPL Rydapt

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170918138684/anx_138684_pl.pdf

*produkt oznaczony przez EMA symbolem ▼ – podlega dodatkowemu monitorowaniu.

Lek Rydapt zarejestrowany jest we wskazaniu agresywna mastocytoza układowa. Wnioskowane wskazanie obejmuje natomiast jedynie pacjentów z agresywną mastocytozą układową z mutacją cKIT D816V. W związku z powyższym analizowane wskazanie jest węższe od wskazania zarejestrowanego.

Należy jednocześnie nadmienić, iż midostauryna podlegała wcześniejszej ocenie Agencji w 2018 r. we wskazaniu ostra białaczka szpikowa NPM1+, FLT3+ w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Wskazanie to również stanowiło zawężenie w stosunku do wskazania zarejestrowanego. Zarówno opinia Rady Przejrzystości, jak i Opinia Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji były pozytywne. Przy czym Rada zaznaczyła, iż lek powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów, będących kandydatami do transplantacji komórek macierzystych układu krwiotwórczego.

Ówczesny wniosek dotyczył opakowania leku zawierającego 56 kapsułek (kod EAN: 5909991353995) oraz zakładał 56 dni terapii, co biorąc pod uwagę dawkowanie (2 x 2 tabl. dziennie) daje łącznie 4 opakowania/terapię.

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją

Do dnia ukończenia raportu nie otrzymano opinii eksperckich.

Nie odnaleziono danych pozwalających na określenie użyteczności związanych z analizowanym stanem zdrowia, ani z użytecznością stanu zdrowia po włączeniu terapii lekiem Rydapt.

6. Analiza kliniczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania terapii midostauryną w leczeniu agresywnej mastocytozy z obecnością mutacji cKIT D816V przeszukano medyczne bazy danych: Medline, Embase, Cochrane oraz rejestr badań klinicznych: clinicaltrials.gov. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 7.09.2018 r. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w załączniku 12.1. Przegląd prowadzono dwuetapowo. Najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwie osoby.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

Populacja: pacjenci z agresywną mastocytozą z obecnością mutacji cKIT D816V.

Interwencja: midostauryna podawana w dawce 100 mg dwa razy/ dobę (zgodnie z ChPL).

Komparator: BSC (ang.: best supportive care, najlepsze leczenie wspomagające). Szczegółowe wyjaśnienie dotyczące wyboru komparatora przedstawiono w rozdziale 10.

Punkty końcowe: punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii w analizowanej jednostce chorobowej.

Typ badań: przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne (RCT); jednoramienne badania kliniczne, prospektywne lub retrospektywne badania obserwacyjne z grupą kontrolną lub bez. W przypadku braku odnalezienia badań z wyższych poziomów dowodów naukowych do analizy planowano włączyć serie przypadków. Do analizy nie włączano doniesień naukowych w formie abstraktów konferencyjnych i listów do redakcji.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim.

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań RCT oraz przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia. Odnaleziono natomiast 2 jednoramienne badania II fazy – Gotlib 2016 (badanie rejestracyjne), DeAngelo 2017 (badanie pomocnicze do badania Gotlib 2016) dotyczące oceny skuteczności midostauryny w leczeniu zaawansowanej mastocytozy w tym agresywnej postaci choroby (ASM), mastocytozy układowej z nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN) oraz białaczki mastocytarnej (MCL). Nie odnaleziono badań, w których zaprezentowano wyniki wyłącznie dla pacjentów z ASM i stwierdzoną mutacją cKIT D816V (wskazanie analizowane). W badaniu DeAngelo 2017 i Gotlib 2016 (2 publikacje: Gotlib 2016 oraz EPAR Rydapt) w większości ocenianych punktów końcowych przedstawiono odrębne wyniki dla populacji ASM, niezależnie od potwierdzenia mutacji cKIT D816V.

Część wyników badania Gotlib 2016 pochodzi z publikacji EPAR. Wynika to z faktu, iż EMA zidentyfikowała negatywne przesłanki związane z zastosowaniem ORR jako pierwszorzędnego punktu końcowego (ze względu na niską dokładność), ocenionego z zastosowaniem kryteriów Valenta oraz wątpliwości w zakresie udziału w ocenie komitetu nadzorującego badanie (czynnik subiektywny). W związku z powyższym producent przedłożył EMA wyniki analizy post-hoc, w której ORR określono przy użyciu najnowszych kryteriów oceny odpowiedzi (kryteria Międzynarodowej Grupy Roboczej – Badań i Leczenia Nowotworów Mieloproliferacyjnych – Europejskiej Sieci Ośrodków Zajmujących się Mastocytozą; IWG-MRT i ECNM). Ponadto, ocenę oparto na algorytmie wykluczającym potencjalnie subiektywną ocenę. Kryteria IWG są bardziej rygorystyczne w zakresie oceny minimalnego czasu trwania odpowiedzi na leczenie: 8 tyg. vs 12 tyg. oraz parametrów oceny minimalnego zakresu poprawy objawów C (niedokrwistość (Hb < 10 g/dl), małopłytkowość (< 100,0 G/l), bezwzględna liczba granulocytów ≤ 1,0 G/l, hepatopatia, splenomegalia, zespół złego wchłaniania z hipoalbuminemią i/lub utratą masy ciała). Dodatkowo przedstawiono wyniki z dłuższego okresu obserwacji.

6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

W badaniach włączonych do analizy, jedynie część pacjentów miała rozpoznanie agresywnej mastocytozy (ASM). Nie jest znany odsetek pacjentów z ASM i mutacją cKIT D816V. Liczebność pacjentów z ASM stanowiła odpowiednio 16/89 (18%) w badaniu Gotlib 2016 (analiza pierwotna) i 3/26 (12%) w badaniu DeAngelo 2017 (badanie pomocnicze do badania Gotlib 2016).

Tabela 4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
DeAngelo 2017 <u>Źródło finansowania:</u> Charles and Ann Johnson Foundation, European Competency Network in Mastocytosis (ECNM)	<u>Typ badania:</u> badanie kliniczne, jednoramienne, II fazy, wieloośrodkowe. Badanie zainicjowane przez badacza. <u>Interwencja:</u> <ul style="list-style-type: none"> Midostauryna 100 mg/dobę (podawana 2 x dziennie), doustnie. Lek podawano w 28 dniowych cyklach; pacjent mógł przejść max 12 cykli w ramach badania (w przypadku trwania odpowiedzi pacjenci kontynuowali leczenie w ramach rozszerzenia protokołu). W populacji per protocol pacjenci, którzy nie uzyskali dużej lub częściowej odpowiedzi na końcu drugiego cyklu leczenia, byli wykluczani z badania. W trakcie badania pacjenci mogli przyjmować leki przeciwwymiotne. Pacjenci byli hospitalizowani	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥18 lat; wynik w skali Karnofsky'ego >30% (odpowiadający wynikom od 0 do 3 w skali ECOG); choroba mastocytów, potwierdzona histologicznie i udokumentowana jako: <ul style="list-style-type: none"> agresywna układowa mastocytoza (ASM) lub przewlekła białaczka mastocytarne (ang. mast cell leukemia; MCL); potwierdzona dostępność do próbek tkanek z okresu obejmującego 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, w celu oceny obecności mutacji KIT w komórkach guza. Pacjenci, u których układowej mastocytozie towarzyszyła eozynofilia i rearanżacją FIP1L1-PDGFR-alpha mogli być włączeni do badania jedynie w przypadku wystąpienia progresji choroby po wcześniejszej terapii imatynibem; poziom enzymów wątrobowych w zakresie normy (z wyłączeniem przypadków, w których podwyższony poziom enzymów był spowodowany ASM/MCL – wtedy akceptowalny poziom wynosił ≤ 4 krotność 	<u>Skuteczność*</u> <u>Pierwszorzędnymi punktami końcowymi:</u> <ul style="list-style-type: none"> całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) występujących w ciągu 12 pierwszych cykli leczenia i utrzymujących się co najmniej 8 tyg. odpowiedź kliniczna – najlepsza odpowiedź całkowita zdefiniowana jako większa odpowiedź (major response, MR) lub częściowa odpowiedź (partial response, PR) zgodnie z kryteriami Valenta (minimalnym kryterium dla stwierdzenia PR była poprawa przynajmniej 50% wartości początkowych dla liczby granulocytów obojętnochłonnych (ang. absolute neutrophil count) ANC < 1000/uL; Hb < 10 g/dL, płytki > 100 000/uL, w przypadku hepatomegalii z wodobrzuszem,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>przez pierwsze 1-3 dni leczenia w celu oceny objawów degranulacji mastocytów.</p> <p>Mediana okresu obserwacji wynosiła 10 lat.</p>	<p>górną granicy normy);</p> <ul style="list-style-type: none"> • poziom kreatyniny < 2,0 mg/dL; • liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. absolute neutrophil count) ANC < 1500/mm³; Hb < 10 g/dL, płytki < 75,000/mm³ i/lub poziom innych składników krwi na poziomie > od 2 stopnia – z określeniem przyczyny cytopenii jako ASM lub MCL z obecnością nacieku komórek tłuszczowych w badaniu przesiewowym szpiku kostnego i/ lub obecności hipersplenizmu związanego z chorobą; • zmniejszenie dawki glikokortykosteroidów 14 dni przed rozpoczęciem terapii midostauryną. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • aktywna choroba płuc, oceniano przez badacza jako niezwiązana z mastocytozą; • jakiegokolwiek nacieki na płucach lub zmiany widoczne w prześwietleniu, które w pojawiły się w przebiegu 4 tyg. przed rozpoczęciem badania; • choroby sercowo-naczyniowe, w tym zastoinowa niewydolność serca; • zawał serca w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; • niekontrolowane nadciśnienie u pacjentów z NYHA 3-4 stopnia; • niekontrolowana cukrzyca; • przewlekła choroba nerek; • aktywna niekontrolowana infekcja; • choroba nowotworowa z zajęciem centralnego układu nerwowego; • zakażenie wirusem HIV lub zapalenie wątroby; • występowanie innych chorób lub stan zdrowia, który mógłby wpłynąć na możliwość udziału w badaniu (m.in.: przyjmowanie badanego leku, chemioterapii (z kładrybiną włącznie) lub 2-chlorodeoksyadenozyny w okresie 30 dni przed 1. dniem badania; przyjmowanie interferonu-alfa 30 dni przed 1. dniem stosowania midostauryny, stosowanie hematopoetycznego czynnika wzrostu 14 dni przed 1. dniem badania, ciąża, operacje). <p><u>80% pacjentów stosowało przynajmniej 1 wcześniejszą terapię.</u></p> <p><u>Liczebność populacji:</u> N = 26, w tym pacjenci z: ASM n = 3 SM-AHN n = 17 MCL n = 6</p> <p><u>Mutację KIT D816V odnotowano u 19 z 26 pacjentów tj.: 73% pacjentów**.</u></p> <p>24/26 pacjentów zakończyło udział w badaniu do czasu cutoff</p>	<p>zmniejszenie częstości przeprowadzania paracentezy o 50%, poziom enzymów > od górnego limitu, hipalbuminemia < górnego limitu, nadciśnienie wrotne > górnego limitu, w przypadku poprawy hipersplenizmu, poprawa w zakresie niedożywienia z hipalbuminemią, częściowa poprawa w zakresie osteolizy) potwierdzona po ≥ 8 tyg.</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (overall survival, OS) – ocenione po 11 miesiącach leczenia. <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane.
<p>Gotlib 2016 (Gotlib 2016, EPAR Rydapt)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p>	<p><u>Typ badania:</u> jednoramienne, otwarte, II fazy, wieloośrodkowe.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Midostauryna doustnie 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek powyżej 18 lat; • zaawansowana mastocytoza układowa, tj. pacjenci z ASM, SM-AHN i MCL; • pacjenci z ASM: wystąpienie co najmniej 1 	<p><u>Skuteczność*</u></p> <p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) w pierwszych 6 cyklach leczenia, utrzymujących się

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Novartis Pharmaceuticals i inni	<p>100 mg 2 x dobę w monoterapii, w 4-tygodniowych cyklach</p> <p>Terapię stosowano do czasu wystąpienia progresji choroby, zgonu, nietolerowanych działań toksycznych lub wycofania pacjenta z badania.</p> <p>Pierwotna analiza skuteczności wymagała przynajmniej 12 miesięcznego okresu obserwacji.</p> <p>Ocenę skuteczności przeprowadzono w analizie pierwotnej (zgodnej z protokołem badania), ocenę bezpieczeństwa w populacji ITT.</p>	<p>potwierzonego (zmiana mierzalna) objawu C: cytopenia, hepatomegalia z zaburzeniami funkcji wątroby (duża aktywność ALT lub AST, duże stężenie bilirubiny całkowitej, wodobrzusze, obniżenie stężenia albumin), zaburzenia wchłaniania z hipoa buminemią +/- utrata masy ciała, palpacyjne powiększenie śledziony z objawami hipersplenizmu);</p> <ul style="list-style-type: none"> • stan ogólny chorego w skali ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) oceniony na ≤ 3, przewidywany czas przeżycia >12 tygodni; • wyn k EKG z QTcF ≤ 450 ms; • wyn ki testów laboratoryjnych mieściły w następujących zakresach: <ul style="list-style-type: none"> ○ zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych: aminotransferaza asparaginianowa (AST), aminotransferaza alaninowa: ≤ 5 x wartości górnej granicy normy przy ocenie populacji ASM/SM-AHN/MCL; ○ stężenie bilirubiny w surowicy: ≤ 3 x górnej granicy normy; ○ stężenie kreatyniny w surowicy: ≤ 2.0 mg/d. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • brak potwierzonego (zmiana mierzalna) objawu C, np. zmiany osteolityczne lub powiększenie wątroby tylko z wodobrzuszem; • współistnienie innych; poważnych/niekontrolowanych chorób; • choroba sercowo-naczyniowa; • bloki serca jakiegokolwiek stopnia; • potwierdzone zakażenie wirusem HIV lub aktywne wirusowe zapalenie wątroby; • AHNMD wymagająca leczenia cytoredukcyjnego lub terapii celowanej, innej niż midostauryna; • niepowodzenie terapii przy użyciu 3 innych schematów leczenia, niezależnie od schematu leczenia wspomagającego; • terapia innym badanym produktem, terapia celowana, chemioterapia; IFN-α, kładrybina w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem podawania midostauryny; • występowanie ASM z eozynofilią i dodatnim wyn kiem na obecność kinazy fuzyjnej FIP1L1-PDGFRα, chyba że wykazano nawrót lub progresję choroby po uprzedniej terapii imatynibem; • konieczność zastosowania hematopoetycznego czynnik wzrostu w ciągu 14 dni przed 1. dniem leczenia midostauryną. <p>Mediana wieku: 64 lata, przy czym około połowa pacjentów była w wieku ≥ 65 lat.</p> <p><u>U 36% pacjentów stosowano wcześniej leki przeciwnowotworowe z powodu ASM, SM-AHN lub MCL. W populacji do pierwotnej analizy skuteczności, u 65% pacjentów stwierdzono ≥ 1 mierzalny objaw z grupy C (trombocytopenię, hypoalbuminemię, niedokrwistość, duże stężenie bilirubiny całkowitej, niedokrwistość transfuzjozależną, utratę masy ciała,</u></p>	<p>przez co najmniej 8 tyg.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ odpowiedź kliniczna: najlepsza odpowiedź całkowita zdefiniowana jako odpowiedź większa (major response, MR) lub częściowa odpowiedź (partial response, PR) oceniana na podstawie kryteriów Valenta i Chesona przez komitet nadzorujący badanie (minimalnym kryterium dla stwierdzenia MR było ustąpienie ≥ 1 CF (objaw z grupy C) i bez \uparrowCF (całkowita remisja), ustąpienie ≥ 1 CF bez \uparrowCF (remisja niepełna), ustąpienie ≥ 1 CF i bez \uparrowCF (odpowiedź kliniczna); dla PR ustąpienie ≥ 1 CF \downarrow o $> 50\%$, bez \uparrowCF (dobra odpowiedź częściowa) lub ustąpienie ≥ 1 CF \downarrow o $>20\%$ do 50%, bez \uparrowCF (odpowiedź mniejsza). <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas trwania odpowiedzi (DOR); • przeżycie całkowite(OS); • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); • ocena stanu szpiku kostnego, wyników laboratoryjnych, wie kości śledziony. <p><u>Eksploracyjne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena jakości życia, • objawy raportowane przez pacjentów (patient-reported outcomes). <p><u>Bezpieczeństwo</u></p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		neutropenię, dużą aktywność ALT lub dużą aktywność AST). <u>Liczba pacjentów:</u> <ul style="list-style-type: none"> 89 pacjentów – pierwotna ocena skuteczności, w tym 16 z ASM***, 57 z AHN, 16 z MCL, 116 pacjentów – analiza ITT/analiza bezpieczeństwa, 113 pacjentów – analiza post-hoc. <u>Mutacje KIT D816V odnotowano u 82% pacjentów**.</u>	

ASM – agresywna mastocytoza układowa; SM-AHN – mastocytoza układowa z nowotworem układu krwiotwórczego; MCL – białaczka mastocytarna; AHNMD – inna choroba hematologiczna wywodząca się z klonu komórek niebędących linią mastocytów (ang. associated clonal hematologic non-MC-lineage disease)

*w niniejszym opracowaniu nie przedstawiono punktów końcowych ocenianych w badaniach dotyczących farmakokinetyki i markerów molekularnych

** brak informacji na temat odsetka pacjentów z mutacją KIT D816V u pacjentów z ASM

***zgodnie z EPAR do badania do analizy wyników włączono 15 pacjentów z ASM

6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy

Jakość badania Gotlib 2016 i DeAngelo 2017 została oceniona skalą NICE. Badanie Gotlib 2016, DeAngelo 2017 otrzymały 7 na 8 możliwych do uzyskania punktów, co świadczy o wysokiej jakości badań (badania stanowią próby jednoramienne). Przeprowadzoną ocenę przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Ocena jakości badań wg skali NICE²

Pytanie	DeAngelo 2017	Gotlib 2016
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Tak	Tak
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie	Nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Tak	Tak
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	7/8	7/8

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonych badań:

- nie odnaleziono badań kontrolowanych (klinicznych i obserwacyjnych), w których porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji z komparatorami;
- w badaniach włączonych do analizy nie przedstawiono odrębnie charakterystyki i wyników klinicznych uzyskanych przez pacjentów z AMS i mutacją cKIT D816V;
- liczba pacjentów włączonych do badań była niewielka. W badaniu DeAngelo 2017 liczba pacjentów z AMS wynosiła jedynie 3 osoby, natomiast w badaniu Gotlib 2016 – 16 osób (łącznie odnaleziono

² Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>

dowody naukowe dla 19 pacjentów, jednak należy zauważyć, iż agresywna mastocytoza jest chorobą rzadką);

- dla części pacjentów włączonych do badań Gotlib 2016, DeAngelo 2017 terapia midostauryną stanowiła terapię I linii. Natomiast w niniejszej analizie midostauryna oceniana jest jako terapia stosowana po wyczerpaniu innych możliwych do zastosowania terapii;
- w badaniu Gotlib 2016 odnotowano duży odsetek niekwalifikujących się pacjentów do analizy skuteczności (27/116) – ok. 31% (pierwotna analiza skuteczności została przeprowadzona dla 89 pacjentów z uszkodzeniem narządów przez mastocytozę);
- wyniki w zakresie oceny odpowiedzi na leczenie w badaniu Gotlib 2016 zostały ocenione m.in. poprzez komitet oceniający badania, co wskazuje, iż ocena mogła częściowo zostać przeprowadzona w sposób subiektywny;
- ze względu na znaczną heterogeniczność populacji włączonych do badań nie było możliwości syntezy danych;
- w badaniach włączonych do analizy pacjenci nie wykorzystali wszystkich opcji leczenia dostępnych w Polsce w ramach refundacji, stąd populacja ta może nie odpowiadać w pełni analizowanemu wskazaniu.

6.3. Wyniki

6.3.1. Analiza skuteczności

W analizie skuteczności przedstawiono wyniki dotyczące jedynie grupy pacjentów z rozpoznaniem ASM.

Przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji choroby

W badaniach Gotlib 2016 i DeAngelo 2017 oceniano przeżycie całkowite (OS). Natomiast w badaniu Gotlib 2016 również przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Powyższe parametry oceniane były w badaniach jako drugorzędowe punkty końcowe.

Tam gdzie było to możliwe dla badania Gotlib 2016 przedstawiono wyniki zaprezentowane w EPAR, które zostały zaktualizowane przez producenta. Ocena punktów końcowych została w niej przeprowadzona na podstawie kryteriów uzgodnionych w 2013 r. przez IWG-MRTECNM. Odpowiedź na leczenie określano za pomocą algorytmu obliczeniowego stosowanego bez przesądzania.

W badaniu Gotlib 2016 zgodnie z danym pochodzącymi z EPAR medianę przeżycia całkowitego (OS) oszacowano na 51,1 miesiący (95%CI; 28,7; NO). Liczba zgonów w grupie ASM w momencie odcięcia zbierania danych według publikacji Gotlib 2016, wyniosła 5/16 (31,3%). Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 36,8 miesiący (95%CI 10,3; 36,8) (EPAR), mediana PFS wyniosła natomiast 28,7 miesiąca (95%CI: 24,8; NE) (Gotlib 2016).

W badaniu DeAngelo 2017 nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego (OS) (okres obserwacji mieścił się w zakresie 1,2 – 134,6 mies.)

Tabela 6. Wyniki dotyczące skuteczności midostauryny w populacji pacjentów z ASM w zakresie drugorzędowych punktów końcowych – parametry ciągłe

Punkt końcowy	Gotlib 2016 (EPAR)		DeAngelo 2017	
	N	Mediana (95%CI)	N	Mediana (95%CI)
Przeżycie całkowite (OS) (mies.)	15	51,1 (34,7; NE)*	3	NO (NE, NE)
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) (mies.)	16 [^]	28,7 (24,8, NE) [^]	3	Bd
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) (mies.)	15	36,8 (10,3; 36,8) [#]	3	bd

*wynik przedstawiony w publikacji Gotlib 2016 oceniany z zastosowaniem kryteriów Valenta n= 16 wynik OS = NO (28,7; NE)

[^]dane na podstawie Gotlib 2016 – oszacowanie na podstawie kryteriów Valenta, n = 16

[#] wynik przedstawiony w publikacji Gotlib 2016 oceniany z zastosowaniem kryteriów Valenta n= 16 DOR = NO (24,1; NE), zakres 12,1+, 36,8+

NE – nie oszacowano

NO – nie osiągnięto

Bd – brak danych

W badaniu Gotlib 2016 oceniono przeżycie całkowite pacjentów w okresie 12, 24, 36 i 60 miesięcy. Pierwszy rok przeżyło 93% pacjentów, 2 lata 86% pacjentów, natomiast 3 lata 69%. Zgodnie z danymi pochodzącymi z publikacji EPAR 5 lat przeżyło 34,8% pacjentów. Wskaźnik PFS w 1. roku i w 2. wyniósł 87%, natomiast w 3. – 46%.

W badaniu De Angelo 2017 zgodnie z danymi szczytanymi z wykresu zamieszczonego w publikacji do badania 1 spośród 3 pacjentów zmarł w okresie pierwszych 12 miesięcy obserwacji.

Tabela 7. Szczegółowe wyniki dla punktów końcowych OS i PFS – parametry dychotomiczne

Punkt końcowy	Okres obserwacji (mies.)	%, (95% CI)
Przeżycie całkowite (OS)	12	93 (61; 99)
	24	86 (55; 95)
	36	69 (18; 90)
	60*	34,8 (1,7; 76,2)
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	12	87 (56; 96)
	24	87 (56; 96)
	36	46 (8; 79)

*EPAR Rydapt

Jakość życia

W badaniach nie oceniano punktów końcowych związanych z jakością życia z wyodrębnieniem wyników dla populacji z ASM.

Odpowiedź na leczenie

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniach Gotlib 2016 i DeAngelo 2017 była całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR).

Wskaźniki odpowiedzi w badaniu Gotlib 2016 oceniano na podstawie zmodyfikowanych kryteriów Valenta. Odpowiedź na leczenie ocenioną tym parametrem uzyskało 12/16 pacjentów (ORR=75%, (95%CI: 48; 93). Odpowiedź większą odnotowano u 10/12, a częściową u 2/12 pacjentów. Mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 26 miesięcy (zakres: 12 – 54 mies.).

Biorąc pod uwagę fakt, iż raport EMA wykorzystał inny sposób oceny punktów końcowych w badaniu Gotlib 2016, a także obejmował dłuższy czas obserwacji niż publikacja Gotlib 2016 poniżej przedstawiono również wyniki pozyskane z raportu EPAR. Mediana czasu trwania obserwacji określona w raporcie wyniosła 43 miesiące (zakres: 29 – 70). W publikacji wskazano, iż odpowiedź na leczenie w podgrupie ASM uzyskało odpowiednio 9/15 pacjentów (ORR=60,0%, 95%CI: 32,3; 83,7), spośród których 5 uzyskało częściową remisję, a 4 pacjentów poprawę kliniczną.

W badaniu DeAngelo 2017 parametry odpowiedzi oceniano na podstawie zmodyfikowanych kryteriów Valenta i Cheson. W badaniu odpowiedź na leczenie w podgrupie ASM uzyskał 1 spośród 3 pacjentów, a u 1 pacjenta doszło do stabilizacji choroby. U 1 z 3 pacjentów doszło natomiast do progresji choroby. Mediana okresu obserwacji wyniosła 124 miesiące (zakres; 82-140).

Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 8. Wyniki dla pierwszorzędownego punktu końcowego dla populacji pacjentów z ASM (Gotlib 2016, DeAngelo 2017)

Analiza odpowiedzi na leczenie	Gotlib 2016				DeAngelo 2017^^ N = 3	
	Publikacja Gotlib 2016^^		Publikacja EPAR			
	N = 16		N = 15			
Punkt końcowy	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI	n (%)	95%CI
Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)*	12 (75,0)	47,6; 92,7	9 (60,0)	32,3; 83,7	1 (33,3)	Bd
Odpowiedź większa (major response)	10 (62,5)	Bd	Nd	Nd	0	Bd
- remisja całkowita (CR)	0		0	Bd	0	

Analiza odpowiedzi na leczenie	Gotlib 2016				DeAngelo 2017^^	
	Publikacja Gotlib 2016^^		Publikacja EPAR			
	N = 16		N = 15		N = 3	
- remisja niepełna (ICR)	6 (37,5)		5 (33,3)^^	Bd	0	
- odpowiedź kliniczna	4 (25,0)		4 (26,7)^	Bd	0	
Odpowiedź częściowa	2 (12,5)	Bd	-	-	1 (33,3)	Bd
Progresja choroby	1 (6,3)	Bd	-	-	1 (33,3)	Bd
Stabilizacja choroby	1 (6,3)	Bd	-	-	1 (33,3)	Bd

* odpowiedź większa + częściowa

Bd – brak danych

^w dokumencie EPAR określono odpowiedź kliniczną terminem poprawa kliniczna

^^ - wyniki na podstawie kryteriów Valenta

^^^ remisja częściowa (partial remission)

- nie oceniano

Nd – nie dotyczy

Wyniki uzyskane dla pacjentów z obecnością mutacji KIT D816V w populacji ogólnej – badanie Gotlib 2016

W badaniu nie raportowano wyników dla ocenianej subpopulacji z ASM na podstawie kryterium obecności mutacji KIT D816V. W populacji ogólnej pacjentów z zaawansowaną mastocytozą układową (16/116 pacjenci z ASM) odpowiedź na leczenie obserwowano zarówno u pacjentów z mutacją KIT D816V (ORR=63%, 95%CI: 51; 74), jak i KIT D816V typu dzikiego lub z nieznanym statusem mutacji (ORR=43,8%, 95%CI: 20; 70). PFS u pacjentów z mutacją KIT D816V wyniosło 33,9 miesiąca (95%CI: 20,7; 42) vs 10 miesięcy (95%CI: 6,9; 17) u pacjentów z mutacją KIT D816V typu dzikiego i nieznanym statusem mutacji.

6.3.2. Analiza bezpieczeństwa

Gotlib 2016

W ramach badania Gotlib 2016 raportowano dane odnośnie przerwania terapii i bezpieczeństwa dla wszystkich pacjentów włączonych do badania (populacja ITT, N=116).

Mediana okresu obserwacji w analizie bezpieczeństwa wyniosła 28 miesięcy (12-54). Leczenie kontynuowało 28% (32/116) pacjentów. Najczęstszą przyczyną przerwania terapii była progresja choroby (33%) lub zdarzenie niepożądane (22%, włączając 4% pacjentów z co najmniej 1 hematologicznym zdarzeniem niepożądanym).

W okresie trwania leczenia midostauryną lub w ciągu 28 dni od zakończenia farmakoterapii odnotowano 17 zgonów. Jako główne przyczyny zgonów wskazano: progresję choroby (8 pacjentów), zatrzymanie akcji serca (2 pacjentów), niewydolność wielonarządową (2 pacjentów), sepsę (2 pacjentów), zapalenie płuc (1 pacjent), zaburzenia serca (1 pacjent), zastoinową niewydolność serca (1 pacjent).

Konieczność zmiany dawki leku w wyniku wystąpienia działań niepożądanych odnotowano u 31% pacjentów.

Pogorszenie lub wystąpienie neutropenii, anemii i trombocytopenii 3. lub 4. stopnia obserwowano odpowiednio u 24%, 41% i 29%.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych, występujących u więcej niż 10% pacjentów należały: nudności (79%), wymioty (66%), biegunka (54%), obrzęki obwodowe (40%) i uczucie zmęczenia (32%). Najczęściej notowanymi ADR stopnia 3/4 były: uczucie zmęczenia (9%) i biegunka (8%).

DeAngelo 2017

W momencie daty odcięcia zbierania danych 24 spośród 26 (92%) pacjentów przerwało leczenie. Mediana czasu do przerwania terapii wyniosła 5 miesięcy (zakres 0,8 – 132,3 miesiące). Jako najczęstsze przyczyny przerwania terapii wskazano: niewystarczający efekt terapeutyczny w opinii badającego (31%), progresję choroby (27%) lub zdarzenia niepożądane (23%). W okresie trwania badania i w fazie rozszerzonej odnotowano 5 zgonów (w okresie leczenia lub w ciągu 28 dni od zakończenia farmakoterapii midostauryną) w wyniku sepsy (2 pacjentów), progresji choroby (2 pacjentów) i bakteryjnego zakażenia dróg moczowych (1 pacjent). Przyczyny śmierci uznano za niezwiązane z midostauryną.

Występowanie reakcji niepożądanych na lek (ADR, ang. adverse drug reaction) w badaniu oceniano w ciągu pierwszych 12 cykli leczenia. Do najczęściej raportowanych ADR, występujących u więcej niż 10% pacjentów

należały: nudności (88%), wymioty (69%), zaparcia (46%), uczucie zmęczenia (35%), obrzęki kończyn (35%), ból głowy (31%) i biegunka (27%). Zwiększenie aktywności lipaz (bezobjawowe), zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej (8%) oraz duszność (8%) stanowiły najczęściej notowane ADR stopnia 3. lub 4. W grupie najczęściej raportowanych zdarzeń hematologicznych wskazano wystąpienie anemii (27%), trombocytopenii (23%) i neutropenii (12%). Ciężkie zdarzenia niepożądane takie jak sepsa, neutropenia z gorączką, podwyższony poziom bilirubiny, hiperkalcemia, złamanie kości twarzy w wyniku upadku) wystąpiły łącznie u 5 pacjentów.

Konieczność redukcji dawki wystąpiła u 6 (23%) badanych, ze względu na zdarzenia niepożądane: nudności lub wymioty (2 pacjentów), ból głowy (1 pacjent), biegunka (1 pacjent), trombocytopenię (1 pacjent), nadmierną aktywność lipaz (1 pacjent).

Tabela 9 Wyniki analizy bezpieczeństwa

Punkt końcowy	Gotlib 2016		DeAngelo 2017	
	Wszystkie zdarzenia	Stopień 3/4	Wszystkie zdarzenia	Stopień 3/4
Zdarzenia niehematologiczne				
Nudności	92 (79)	7 (6)	23 (88)	0
Wymioty	77 (66)	7 (6)	18 (69)	0
Biegunka	63 (54)	9 (8)	7 (27)	0
Obrzęki obwodowe	40 (34)	5 (4)	9 (35)	0
Ból brzucha	33 (28)	4 (3)	4 (15)	0
Zmęczenie	32 (28)	11 (9)	9 (35)	2 (8)
Gorączka	31 (27)	7 (6)	bd	bd
Zaparcie	28 (24)	1 (1)	12 (46)	0
Ból głowy	27 (23)	2 (2)	8 (31)	0
Ból pleców	23 (20)	2 (2)	bd	bd
Świąd	20 (17)	4 (3)	bd	bd
Ból stawów	20 (17)	2 (2)	bd	bd
Kaszel	19 (16)	1 (1)	bd	bd
Duszność	18 (16)	5 (4)	5 (19)	2(8)
Bóle mięśniowo szkieletowe	18 (16)	5 (4)	bd	bd
Zapalenie nosogardzieli	17 (15)	0	bd	bd
Infekcje układu moczowego	14 (12)	2 (2)	bd	bd
Krwawienie z nosa	13 (11)	3 (3)	bd	bd
Zawroty głowy	13 (11)	0	4 (15)	0
Wysięk do opłucnej	13 (11)	4 (3)	bd	bd
Wydłużenie odstępu QT	12 (10)	1 (1)	bd	bd
Hiperglikemia	bd	bd	5 (19)	1 (4)
Hipokaliemia	bd	bd	4 (15)	1 (4)
Obniżenie koncentracji	bd	bd	3 (12)	0
Wzdęcia	bd	bd	3 (12)	0
Drżenia mięśniowe	bd	bd	3 (12)	0
Wyniki badań laboratoryjnych				
Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej	bd	bd	5 (19)	2 (8)
Zwiększenie aktywności lipaz**	bd	bd	5 (19)	4 (15)

Punkt końcowy	Gotlib 2016		DeAngelo 2017	
	Wszystkie zdarzenia	Stopień 3/4	Wszystkie zdarzenia	Stopień 3/4
Zdarzenia hematologiczne				
Anemia	73 (63)	48 (41)	7 (27)	3 (12)
Trombocytopenia	60 (52)	33 (29)	6 (23)	2 (8)
Neutropenia	56 (48)	28 (24)	3 (12)	2 (8)

*zdarzenia raportowane u co najmniej 10% pacjentów,

**bez objawów klinicznego zapalenia trzustki

Bb – brak danych

6.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W ChPL Rydapt przedstawiono bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Rydapt (100 mg dwa razy na dobę) podawanego w monoterapii pacjentom z agresywną mastocytozą układową (ASM), mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN) i białaczką mastocytarną (MCL). W charakterystyce wskazano, iż bezpieczeństwo zostało oceniane u 142 pacjentów w dwóch otwartych, wieloośrodkowych badaniach z jedną grupą leczenia.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej terapii na podstawie ChPL Rydapt przedstawiono poniżej. Ograniczono się do przedstawienia działań niepożądanych występujących bardzo często i często. W ChPL do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację: bardzo często $\geq 1/10$, często od $\geq 1/100$ do $< 1/10$.

Tabela 15. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych dotyczących pacjentów z ASM, SM-AHN i MCL

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	zakażenie układu moczowego, zakażenie górnych dróg oddechowych
	Często	zapalenie płuc, posocznica, zapalenie oskrzeli, opryszczka jamy ustnej, zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie zatok, róża, półpasiec
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	gorączka neutropeniczna
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	ból głowy, zawroty głowy
	Często	zaburzenia uwagi, drżenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	układowe zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	Często	hipotensja, krwihak
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	duszność, kaszel, wysięk opłucnowy, krwawienie z nosa
	Często	ból części ustnej gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	nudności, wymioty, biegunka, zaparcie
	Często	niestrawność, krwotok żołądkowo-jelitowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	obrzęk obwodowy, uczucie zmęczenia, gorączka
	Często	osłabienie, dreszcze, obrzęk
Badania diagnostyczne	Bardzo często	hiperglikemia (nie na czczo)*, zmniejszenie bezwzględnej liczby limfocytów*, zmniejszenie ANC*, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej*, zwiększenie aktywności lipazy*, zwiększenie aktywności AspAT*, zwiększenie aktywności AIAT*, zwiększenie aktywności amylazy*
	Często	zwiększenie masy ciała
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	słuczenia, upadki

* Częstość podana w oparciu o wyniki badań laboratoryjnych

AspAT – aminotransferaza asparaginianowa, AIAT – aminotransferaza alaninowa

EMA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących preparatu Rydapt (midostaurin).

URPL

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących preparatu Rydapt (midostaurin).

FDA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących preparatu Rydapt (midostaurin).

WHO

W bazie VigiAccess odnaleziono 922 zgłoszenia działań niepożądanych. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (271), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (267), infekcje i infestacje (241) oraz zaburzenia krwi i układu limfatycznego (191).

7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek mieści się w obrębie wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Rydapt. W związku z powyższym relacja korzyści do ryzyka stosowania leku została przeprowadzona przez EMA. Ogólnie relację korzyści zdrowotnych do ryzyka oceniono jako pozytywną. Należy jednak zaznaczyć, że wnioskowane wskazanie jest węższe od wskazania rejestracyjnego, gdyż analizowane wskazanie uwzględnia istnienie mutacji cKIT D816V.

W dokumencie EMA uznano, że analiza ogólnej odpowiedzi na leczenie przedstawiona w oparciu o kryteria Międzynarodowej Grupy Roboczej – Badań i Leczenia Nowotworów Mieloproliferacyjnych – Europejskiej Sieci Ośrodków Zajmujących się Mastocytozą (IWG-MRT-ECNM) dostarczyła dowodów potwierdzających skuteczność midostauryny i wykazała, że midostauryna zapewnia korzyści kliniczne pacjentom, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie. Profil bezpieczeństwa midostauryny został uznany przez EMA za akceptowalny ze względu na ciężkość choroby i obserwowane korzyści. Brak danych porównawczych został potraktowany jako ograniczenie, jednak stwierdzono, iż jest ono zrozumiałe, biorąc pod uwagę szczególne okoliczności tj. fakt, iż mastocytoza jest chorobą rzadką oraz ogromne niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów z mastocytozą układową.

W raporcie EMA wskazano, iż w przypadku innych dostępnych terapii, takich jak interferon- α i kładrybina, historyczne dowody skuteczności są znacznie słabsze i pochodzą głównie z badań retrospektywnych i niewielkich badań jednoramiennych.

8. Konkurencyjność cenowa

W toku procesu analitycznego nie zidentyfikowano alternatywnych technologii, które można stosować we wnioskowanym wskazaniu, w sytuacji wyczerpania innych możliwych do zastosowania w tym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych. Stąd należy uznać, iż komparatorem dla wnioskowanej technologii jest najlepsza dostępna terapia wspomagająca.

Dane o kosztach 1 opakowania leku zawierającego 112 tabletek, tj. 28 – dniowej terapii analizowaną technologią, przedstawione w tabeli poniżej pochodzą ze zlecenia otrzymanego z MZ. Zgodnie z pismem wyjaśniającym z MZ dawka dobową leku wynosi 8 tabletek. Zlecenie MZ dotyczy refundacji 3 28-dniowych cykli leczenia, podczas których wykorzystanych zostanie 6 opakowań leku.

Cena zbytu netto analizowanego opakowania produktu leczniczego Rydapt, zawierającego 112 tabl. przedstawiona w zleceniu jest [REDAKTOWANE] od ceny zbytu netto dwóch mniejszych opakowań leku Rydapt, zawierających po 56 tabletek, którego zasadność finansowania była rozpatrywana w analizie OT.422.18.2017, dotyczącej wskazania: ostra białaczka mieloblastyczna NPM1+, FLT3+. Cena zbytu netto leku Rydapt, zawierającego 56 tabletek, zgodnie ze zleceniem MZ dotyczącego stosowania midostauryny we wskazaniu ostra białaczka mieloblastyczna wynosiła [REDAKTOWANE] PLN, a więc koszt dwóch opakowań zawierających łącznie 112 tabletek wynosił [REDAKTOWANE] PLN, jest to koszt [REDAKTOWANE] o około [REDAKTOWANE] PLN niż cena obecnie analizowanego opakowania leku.

Tabela 10. Dane kosztowe dla terapii produktem leczniczym Rydapt/1 pacjenta

Dane kosztowe*	Rydapt/1 pacjent
	Dane MZ – zlecenie
Cena 1 opakowania leku netto (PLN) (112 tabl.) [^]	████████
Cena 1 opakowania leku brutto (PLN)	████████
Koszt 1 cyklu terapii/ 2 opakowania leku (brutto) (PLN)	████████
Koszt 3 cykli terapii/ 6 opakowań leku (brutto) (PLN)	████████

*dane kosztowe uwzględniają jedynie cenę leku.

**cena zbytu netto leku

Zgodnie z ChPL Rydapt lek podawany jest pacjentom w monoterapii, stąd jego podanie nie wiąże się z dodatkowymi kosztami ponoszonymi na terapię towarzyszące.

Z powyższych obliczeń wynika, iż koszt 3 cykli terapii 1 pacjenta produktem Rydapt dla płatnika publicznego wyniesie około ████████ PLN.

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

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych oprpha.net. Ze względu na znaczne rozbieżności w zakresie danych dotyczących odsetka pacjentów z agresywną postacią choroby przyjęto dwa scenariusze skrajne: scenariusz minimalny, w którym 1/400 000 mieszkańców cierpi na agresywną mastocytosę oraz scenariusz maksymalny, zgodnie z którym 1/ 250 000 mieszkańców cierpi na agresywną mastocytosę. Jako scenariusz podstawowy przyjęto liczebność populacji na podstawie średniej z powyższych chorobowości. Odsetek pacjentów z mutacją KIT D816V przyjęto za badaniem rejestracyjnym leku Rydapt – 82%. Liczebność populacji Polski przyjęto na podstawie danych statystycznych GUS wg stanu na dzień 1 stycznia 2018 r.

Tabela 11 Dane wejściowe do oszacowania populacji

Dane wejściowe – populacja	Wartość	Źródło danych
Chorobowość	Min. 1/ 400 000	Orpha.net
	Średnia 1/ 325 000	
	Max. 1/ 250 000	
Liczebność populacji	38 433 558	GUS
Odsetek pacjentów z mutacją KIT D816V	82%	Gotlib 2016

Z powyższych danych wynika, iż w Polsce może być od około 96 do 154 pacjentów z agresywną mastocytosą. Przyjmując, iż 82% pacjentów charakteryzuje mutacja KIT D816V, w Polsce może być od 79 do 126 pacjentów z analizowanym wskazaniem.

Ze względu na charakter zlecenia należy założyć, że lek będzie podawany po wyczerpaniu wszystkich, refundowanych opcji terapeutycznych, ale ze względu na brak danych pozwalających oszacować, jaki odsetek populacji będzie mógł stosować lek w kolejnych liniach leczenia, przyjęto konserwatywnie, iż stosowanie midostauryny rozpocznie cała populacja pacjentów z agresywną mastocytosą i mutacją KIT D816V.

Czas trwania terapii przyjęto za zleceniem MZ – 3 cykle, tj. 6 opakowań leku / pacjenta.

Przyjęto ponadto, iż wszyscy pacjenci otrzymają 3 pełne cykle leczenia.

Tabela 12. Wpływ na budżet płatnika publicznego

Koszty	Min.	Scenariusz prawdopodobny	Max
Cena 1 opakowania leku brutto (PLN)		████████	
Koszt 3 cykli terapii/ 6 opakowań leku (brutto) (PLN)		████████	
Liczba pacjentów z agresywną mastocytosą i mutacją KIT D816V	79	97	126

Koszty	Min.	Scenariusz prawdopodobny	Max
Koszt 3 cykli terapii brutto (mln PLN) w populacji docelowej*	■	■	■

*ceny brutto oszacowane na podstawie zlecenia MZ

Oszacowany koszt terapii 97 pacjentów trwającej 3 cykle z perspektywy płatnika publicznego w wariantcie prawdopodobnym może wynieść około ■. Jest to jednak oszacowanie obarczone dużą niepewnością i zdaje się być znacznie zawyżone.

Głównymi ograniczeniami powyższych oszacowań są:

- brak danych epidemiologicznych dla Polski, duże rozbieżności w dostępnych publikacjach dotyczące rozpowszechnienia agresywnej postaci choroby, brak informacji od ekspertów, którzy w praktyce klinicznej stosowaliby lek Rydapt,
- przyjęcie założenia, iż wszyscy pacjenci będą stosowali lek Rydapt, ze względu na brak danych dotyczących odsetka pacjentów po niepowodzeniu terapii kładrybiną i interferonem,
- przyjęcie założenia, iż wszyscy pacjenci otrzymają 3 cykle terapii.

10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- <http://www.g-i-n.net/>,
- <http://guidance.nice.org.uk/CG>,
- <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm>,
- www.english.prescrire.org,
- <http://kce.fgov.be>,
- www.guideline.gov
- <http://www.nzgg.org.nz>,
- <http://www.sign.ac.uk>,
- www.tripdatabase.com,
- <http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm>,
- www.guideline.gov.
- <https://www.nccn.org/>
- <https://ptok.pl/>
- <https://www.ishworld.org/>
- <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
- <https://www.termedia.pl/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 14.09.2018 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Przegląd interwencji według wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Zakres tematyczny	Rekomendowane interwencje
PTD 2018 (Polskie Towarzystwo Dermatologiczne) (Polska)	Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne w mastocytozie	Podstawę leczenia zaawansowanych postaci klinicznych SM, takich jak ASM, SM-AHN i MCL, stanowi terapia cytoredukcyjna: <ul style="list-style-type: none"> • najczęściej – kładrybina (2-chlorodeoksyadenozyna – 2-CdA), Kładrybina może być stosowana we wszystkich postaciach klinicznych SM, zwłaszcza w przypadkach, w których wskazana jest szybka redukcja objawów.

Organizacja, rok (kraj/region)	Zakres tematyczny	Rekomendowane interwencje																														
		<ul style="list-style-type: none"> • rzadziej interferon α. <p>Leczenie SM o ciężkim przebiegu klinicznym (ASM, SM-AHN i MCL):</p> <ul style="list-style-type: none"> • kladrybina i interferon α, • allogeniczny przeszczep szpiku, • polichemioterapia, • midostauryna – najlepiej oceniana spośród nowych leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej; hamuje wzrost nowotworowych mastocytów u chorych z różnymi mutacjami genu KIT, włączając najczęstszą z nich – D816V • imatynib wskazany u chorych bez mutacji D816V genu KIT, w przypadku mutacji poza eksonem 17 genu KIT i mutacji FIP1L1/PDGFRA. <p>Terapia ASM, SM-AHN i MCL powinna być prowadzona w wyspecjalizowanych ośrodkach hematologicznych.</p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p>																														
<p>PTOK 2013 (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej) (Polska)</p>	<p>Zalecenia postępowania terapeutycznego w mastocytozie</p>	<p><u>Leczenie objawowe:</u></p> <p>Głównym celem leczenia chorych na mastocytozę jest zapobieganie występowaniu lub zmniejszenie nasilenia objawów związanych z degranulacją komórek tucznych oraz nacieczeniem narządowym.</p> <table border="1" data-bbox="560 819 1466 1451"> <thead> <tr> <th data-bbox="560 819 842 860">Lek/rodzaj terapii</th> <th data-bbox="842 819 1182 860">Wskazania</th> <th data-bbox="1182 819 1466 860">Schemat podawania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="560 860 842 927">Antagoniści HR1*</td> <td data-bbox="842 860 1182 927">Objawy związane z uwolnieniem mediatorów</td> <td data-bbox="1182 860 1466 1451" rowspan="7">Krótkie kursy, p.o. lub i.v.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="560 927 842 994">Antagoniści HR2*</td> <td data-bbox="842 927 1182 994">Objawy ze strony przewodu pokarmowego</td> </tr> <tr> <td data-bbox="560 994 842 1061">Inhibitory pompy protonowej</td> <td data-bbox="842 994 1182 1061">Objawy ze strony przewodu pokarmowego</td> </tr> <tr> <td data-bbox="560 1061 842 1173">Kromoglikolan sodu (lub inny stabilizator błony MC)</td> <td data-bbox="842 1061 1182 1173">Objawy ze strony przewodu pokarmowego</td> </tr> <tr> <td data-bbox="560 1173 842 1308">Gl kokortykosteroidy</td> <td data-bbox="842 1173 1182 1308">Objawy związane z uwolnieniem mediatorów i anafilaksją nieodpowiadającą na podanie antagonistów HR1/HR2 oraz leku stabilizującego błonę MC</td> </tr> <tr> <td data-bbox="560 1308 842 1352">Bisfosfoniany</td> <td data-bbox="842 1308 1182 1352">Osteoliza</td> </tr> <tr> <td data-bbox="560 1352 842 1397">Immunoterapia</td> <td data-bbox="842 1352 1182 1397">Alergia (IgE+)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="560 1397 842 1451">Pen z epinefryną</td> <td data-bbox="842 1397 1182 1451">Wstrząs anafilaktyczny</td> <td data-bbox="1182 1397 1466 1451">Ze wskazań życiowych, s.c.</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Wymienione leki są także przepisywane u chorych na mastocytozę układuową w celach profilaktycznych HR1 — receptor histaminowy typu 1; HR2 — receptor histaminowy typu 2; p.o. — doustnie; i.v. — dożylnie; s.c. — podskórnym; MC — komórka tuczna; IgE — immunoglobulina E</p> <p><u>Leczenie cytoredukcyjne:</u></p> <p>Podjęmowane są również próby kliniczne zastosowania w terapii inhibitora kinaz PKC412 (midostauryny), inhibitorów kinaz tyrozynowych II generacji (dazatyn bu, nilotylibu), a w wybranych przypadkach także imatyn bu. Wykaz leków stosowanych w terapii mastocytozy i ich skuteczność kliniczną przedstawiono w tabeli.</p> <p>Leczenie cytoredukcyjne u chorych na mastocytozę układuową:</p> <table border="1" data-bbox="560 1704 1466 1957"> <thead> <tr> <th data-bbox="560 1704 810 1749">Ujęcie terapeutyczne</th> <th data-bbox="810 1704 1177 1749">Skuteczność u chorych z SSM oraz powoli postępującą ASM</th> <th data-bbox="1177 1704 1466 1749">Efekt u chorych z ASM lub MCL z cechami szybkiej progresji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="560 1749 810 1794">Interferon α</td> <td data-bbox="810 1749 1177 1794">U części chorych, włączając większe odpowiedzi kliniczne</td> <td data-bbox="1177 1749 1466 1794">Zwykle bez odpowiedzi</td> </tr> <tr> <td data-bbox="560 1794 810 1957">2-CdA</td> <td data-bbox="810 1794 1177 1957">Często odpowiedzi, u części chorych większe odpowiedzi kliniczne</td> <td data-bbox="1177 1794 1466 1957">Odpowiedź przemijająca u pojedynczych pacjentów</td> </tr> </tbody> </table>	Lek/rodzaj terapii	Wskazania	Schemat podawania	Antagoniści HR1*	Objawy związane z uwolnieniem mediatorów	Krótkie kursy, p.o. lub i.v.	Antagoniści HR2*	Objawy ze strony przewodu pokarmowego	Inhibitory pompy protonowej	Objawy ze strony przewodu pokarmowego	Kromoglikolan sodu (lub inny stabilizator błony MC)	Objawy ze strony przewodu pokarmowego	Gl kokortykosteroidy	Objawy związane z uwolnieniem mediatorów i anafilaksją nieodpowiadającą na podanie antagonistów HR1/HR2 oraz leku stabilizującego błonę MC	Bisfosfoniany	Osteoliza	Immunoterapia	Alergia (IgE+)	Pen z epinefryną	Wstrząs anafilaktyczny	Ze wskazań życiowych, s.c.	Ujęcie terapeutyczne	Skuteczność u chorych z SSM oraz powoli postępującą ASM	Efekt u chorych z ASM lub MCL z cechami szybkiej progresji	Interferon α	U części chorych, włączając większe odpowiedzi kliniczne	Zwykle bez odpowiedzi	2-CdA	Często odpowiedzi, u części chorych większe odpowiedzi kliniczne	Odpowiedź przemijająca u pojedynczych pacjentów
Lek/rodzaj terapii	Wskazania	Schemat podawania																														
Antagoniści HR1*	Objawy związane z uwolnieniem mediatorów	Krótkie kursy, p.o. lub i.v.																														
Antagoniści HR2*	Objawy ze strony przewodu pokarmowego																															
Inhibitory pompy protonowej	Objawy ze strony przewodu pokarmowego																															
Kromoglikolan sodu (lub inny stabilizator błony MC)	Objawy ze strony przewodu pokarmowego																															
Gl kokortykosteroidy	Objawy związane z uwolnieniem mediatorów i anafilaksją nieodpowiadającą na podanie antagonistów HR1/HR2 oraz leku stabilizującego błonę MC																															
Bisfosfoniany	Osteoliza																															
Immunoterapia	Alergia (IgE+)																															
Pen z epinefryną	Wstrząs anafilaktyczny	Ze wskazań życiowych, s.c.																														
Ujęcie terapeutyczne	Skuteczność u chorych z SSM oraz powoli postępującą ASM	Efekt u chorych z ASM lub MCL z cechami szybkiej progresji																														
Interferon α	U części chorych, włączając większe odpowiedzi kliniczne	Zwykle bez odpowiedzi																														
2-CdA	Często odpowiedzi, u części chorych większe odpowiedzi kliniczne	Odpowiedź przemijająca u pojedynczych pacjentów																														

Organizacja, rok (kraj/region)	Zakres tematyczny	Rekomendowane interwencje		
		Imatyn b Dazatynib Midostauryna (PKC412) Masitynib Nilotylinb Polichemioterapia Leki eksperymentalne: <ul style="list-style-type: none"> • Blokery mTOR • Blokery kinazy PI3 	Odpowiedzi prawie wyłącznie u chorych z dobrze różnicowaną SM bez mutacji D816V KIT Badania w toku ORR 69% (38% odpowiedzi większe, 19% dobre częściowe, 12% mniejsze częściowe) Odpowiedź kliniczna u 56% (D816V-) Badania w toku Badania zaplanowane	ORR 33% z SM ORR 20% (83% w SM z D816V KIT) ORR 20% (D816V+) Może doprowadzić do remisji lub redukcji masy ciała przed HSCT Badania w toku Badania zaplanowane
		<p><i>Konflikt interesów: brak informacji.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p>		
NCCN 2019 (Stany Zjednoczone)	Wytyczne dotyczące mastocytozy układowej	<p><u>Zasady leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenta z rozpoznaniem ASM należy skierować do wyspecjalizowanego ośrodka, posiadającego doświadczenie w leczeniu mastocytozy. • Podczas konsultacji należy wziąć pod uwagę różne objawy choroby. • Należy unikać znanych czynników wyzwalających aktywację komórek tucznych. • Pacjenci z ASM powinni nosić przy sobie epinefrynę w iniekcji w celu podania w przypadku wystąpienia anafilaksji. <p><u>Farmakoterapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Udział w badaniu klinicznym lub • Midostauryna lub • Kładrybina lub • Imatynib (jedynie u pacjentów bez mutacji KIT D816V lub z nieznanym statusem mutacji lub u pacjentów z eozynofilią z rearanżacją genu FIP1L1-PDGFR-alpha) lub • Interferony (interferon alfa-2b, peginterferon alfa-2a lub peginterferon alfa-2b) ± prednizon. <p>- W przypadku uzyskania odpowiedzi leczenie należy kontynuować i/ lub rozważyć ocenę możliwości przeprowadzenia allogenicznego HCT.</p> <p>+ W przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub utraty odpowiedzi należy ponownie przeprowadzić ocenę pacjenta i rozpocząć leczenie farmakologiczne.</p> <p>Siła dowodów: wszystkie dowody są kategorii 2A</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p>		
NEGC 2016 (Nordic Expert Group Consensus) (Kraje nordyckie + Austria)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w mastocytozie	<p>W ASM niezbędne jest leczenie cytoredukcyjne. Leczenie objawów wywołanych przez mediatory MC często ma niewielkie znaczenie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Powoli rozwijającą się formę ASM można kontrolować stosując interferon-α lub chlorodeoksyadenozynę (kładrybina) przez miesiące lub nawet lata. Jeśli te terapie zawiodą, należy rozważyć PKC412 (midostauryna), doustny inhibitor kinaz blokujący naturalny, jak również zmutowany KIT. Wykazano bowiem, że lek ten może indukować istotną klinicznie odpowiedź u większości pacjentów z ASM. Wskazuje się również, że PKC412 wpływa na całkowite przeżycie u pacjentów z ASM i MCL. Inhibitory kinazy tyrozynowej nilotylinb i dasatynib, które są inhibitorami zmutowanego KIT, wykazały tylko niewielkie działania kliniczne, podczas gdy imatynib nie ma działania terapeutycznego w obecności mutacji KIT D816V, a jedynie u pacjentów bez tej mutacji. • U pacjentów z szybko postępującym ASM, ASM z transformacją do MCL (ASM-t) lub MCL, zwykle wymagana jest bardziej intensywna terapia. U młodszych pacjentów z szybko postępującym ASM, w przypadku odnalezienia odpowiedniego 		

Organizacja, rok (kraj/region)	Zakres tematyczny	Rekomendowane interwencje
		<p>dawcy zalecane jest przeprowadzenia allogenicznego SCT. Chorym tym przed przeszczepem podaje się standardowy protokół składający się z fludarabiny, cytarabiny i czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów (FLAG).</p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p>

ASM — agresywna mastocytoza układowa; HSCT — przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; kinaza PI3 — *phosphoinositide-3 kinase*; MCL — białaczka z komórek tucznych; mTOR — rapamycyna; ORR — całkowity odsetek odpowiedzi; SM — mastocytoza układowa; SSM — tłąca się mastocytoza układowa.

Odnaleziono 4 opracowania wytycznych klinicznych z zakresu leczenia mastocytozy układowej (PTD 2018, NCCN 2018, NEGC 2016, PTOK 2013). Wszystkie wytyczne wskazują na midostaurynę jako terapię stosowaną w leczeniu agresywnej mastocytozy. Najnowsze amerykańskie wytyczne NCCN (National Comprehensive Cancer Network), jako terapie zalecane obok midostauryny wskazują kładrybinę, imatynib (jedynie u pacjentów bez mutacji KIT D816V lub z nieznanym statusem mutacji lub u pacjentów z eozynofilią z rearanżacją genu FIP1L1-PDGFR- α) i interferony (interferon alfa-2b, peginterferon alfa-2a lub peginterferon alfa-2b) \pm prednizon. Wytyczne NEGC 2016 (Nordic Expert Group Consensus) wskazują na zastosowanie midostauryny w przypadku braku odpowiedzi na leczenie interferonem- α lub kładrybiną. Polskie wytyczne wskazują również możliwość stosowania polichemioterapii. Natomiast zarówno polskie wytyczne PTD 2018 i nordyckie NEGC2016 zakładają również możliwość przeprowadzenia allogenicznego przeszczepienia.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych obecnie w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD10 C96.2 refundowane są następujące substancje czynne: bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, kładrybina, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, idarubicyna, ifosmamid, interferon alfa 2a, merkaptopuryna, metotreksat, tioguanina, winblastyna, winkrystyna, winorelbina. Należy jednak zauważyć, iż rozpoznanie C96.2 obejmuje szerszą grupę chorób określonych wspólną nazwą guzy złośliwe z komórek tucznych, stąd z powyższych informacji nie można wywnioskować, które z wyżej wymienionych leków są stosowane u pacjentów z agresywną mastocytozą.

Zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do midostauryny we wskazaniu: agresywna mastocytoza z obecnością mutacji cKIT D816V. Zgodnie z art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, minister właściwy do spraw zdrowia może wydać zgodę na pokrycie kosztów leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, o ile zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Takie umiejscowienie technologii lekowych ocenianych w ramach RDTL w schematach terapeutycznych zostało też podkreślone w piśmie NFZ nr DGL.4450.105.2017/2017.70842.GBA z dnia 9 grudnia 2017 r. (sprawa OT.422.10.2017).

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne jako potencjalne alternatywne technologie dla terapii midostauryną w populacji pacjentów z ASM z mutacją cKIT D816V można wskazać przede wszystkim kładrybinę oraz interferon alfa, a także polichemioterapię, które obecnie są refundowane w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu określanym kodem ICD-10 C96.2. W związku z powyższym nie mogą one stanowić komparatora dla terapii ratunkowej. Co więcej należy zaznaczyć, iż zarówno kładrybina, jak i interferon zgodnie z przedłożonym zleceniem zostały już zastosowane we wcześniejszych liniach leczenia.

Należy również zauważyć, iż przeszczepienie alloSCT również nie zostało uwzględnione jako komparator dla analizowanej technologii, ze względu na fakt, iż jedynie część młodszych pacjentów może zostać poddana tego typu zabiegom, a także fakt, iż przeprowadzenie przeszczepienia wymaga odnalezienia odpowiedniego dawcy. Stąd dostępność do tego typu terapii dla wielu pacjentów jest ograniczona.

W związku z powyższym jako komparator dla midostauryny stosowanej u pacjentów z agresywną mastocytozą w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych przyjęto najlepszą terapię wspomagającą, obejmującą leczenie objawowe.

11. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

- EPAR Rydapt Assessment report Rydapt, International non-proprietary name: midostaurin, Procedure No. EMEA/H/C/004095/0000, 20 July 2017, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004095/WC500237583.pdf
- Gotlib 2016 Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, Akin C, Sotlar K, Hermine O, et al. Efficacy and safety of midostaurin in advanced systemic mastocytosis. *N Engl J Med.* 2016;374:2530–41.
- DeAngelo 2017 "D J DeAngelo, T I George, A Linder, C Langford, C Perkins, J Ma, P Westervelt, J D Merker, C Berube, S Coutre, M Liedtke, B Medeiros, D Sternberg, C Dutreix, P-A Ruffie, C Corless, T J Graubert, J Gotlib, Efficacy and safety of midostaurin in patients with advanced systemic mastocytosis: 10-year median follow-up of a phase II trial, *Leukemia* accepted article preview 24 July 2017"

Rekomendacje kliniczne

- PTD 2018 Lnage M, Flisiak I, Kapińska-Mrowiecka M, i inni, Mastocytoza. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2018, 105, 358–383
- PTOK 2013 Lewandowski K. Mastocytoza. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Krzakowski M et al, *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej*, Gdańsk 2013.
- NCCN 2019 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Systemic Mastocytosis. Version 1.2019 — September 7, 2018. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf [dostęp 14.09.2018 r.]
- NEGC 2016 Broesby-Olsen S, Dybedal I, Gülen T, Kristensen TK, Møller MB, Ackermann L, Sääf M, Karlsson MA, Agertoft L, Brixen K, Hermann P, Stylianou E, Mortz CG, Torfing T, Havelund T, Sander B, Bergström A, Bendix M, Garvey LH, Bjerrum OW, Valent P, Bindsvlev-Jensen C, Nilsson G, Vestergaard H, Hägglund H. Multidisciplinary Management of Mastocytosis: Nordic Expert Group Consensus., *Acta Derm Venereol.* 2016 Jun 15;96(5):602-12.

Pozostałe publikacje

- Szczeklik 2016 Gajewski P, *Interna Szczeklika* 2016. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków 2016.
- ChPL Rydapt Charakterystyka Produktu leczniczego Rydapt
- Scherber 2018 Scherber RM, Borate U, How we diagnose and treat systemic mastocytosis in adults, *British Journal of Haematology*, 2018, 180, 11–23 First published online 19 October 2017
- Tremblay 2015 Tremblay D, Carreau N, Kremyanskaya M, Mascarenhas J, Systemic Mastocytosis: Clinical Update and Future Directions, *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* (2015), doi: 10.1016/j.clml.2015.07.644.
- Cohen 2014 Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, et al., Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark, *British Journal of Haematology*, 2014, 166, 521–528

12. Załączniki

12.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 7.09.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search midostaurin[Title/Abstract]	189
2	Search rydapt[Title/Abstract]	7
3	Search (midostaurin[Title/Abstract] OR rydapt[Title/Abstract])	189
4	Search Mastocytosis[Title/Abstract]	3425
5	Search "Mastocytosis"[Mesh] OR "Mastocytosis, Systemic"[Mesh] OR "Mastocytosis, Cutaneous"[Mesh]	5982
6	Search mastocytos*[Title/Abstract]	3436
7	Search ((Mastocytosis[Title/Abstract] OR ("Mastocytosis"[Mesh] OR "Mastocytosis, Systemic"[Mesh] OR "Mastocytosis, Cutaneous"[Mesh])) OR mastocytos*[Title/Abstract])	6943
8	Search (((midostaurin[Title/Abstract] OR rydapt[Title/Abstract])) AND (((Mastocytosis[Title/Abstract] OR ("Mastocytosis"[Mesh] OR "Mastocytosis, Systemic"[Mesh] OR "Mastocytosis, Cutaneous"[Mesh])) OR mastocytos*[Title/Abstract]))	53

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Embase (data wyszukiwania 7.09.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	midostaurin.ti,ab,tw.	394
2	rydapt.ti,ab,tw.	9
3	1 or 2	394
4	"Mastocytos*".ti,ab,tw.	3723
5	3 and 4	122

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 7.09.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	midostaurin	51
2	Mastocytosis	67
3	mastocytoses	1
4	#2 or #3	67
5	#1 and #4	10

12.2. Diagram selekcji badań dotyczących terapii midostauryną

