



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
i ustalenie urzędowej ceny zbytu
produktu leczniczego Rydapt (midostauryna)
w ramach programu lekowego:
„Midostauryna w leczeniu ostrej białaczki szpikowej
(ICD 10 C92.0)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.1.2019

Data ukończenia: 22.03.2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Poland Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Poland Sp. z o.o.

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 Poland Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
AK	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BSC	najlepsza terapia wspomagająca, terapia paliatywna (ang. best supportive care)
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
COR	Skala (Klasa Rekomendacji – Class of Recommendation)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LOE	Skala (Poziom Dowodu - Level of Evidence)
LY	lata życia (ang. life years)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
p	poziom istotności statystycznej
P-CTH	schematy oparte na pochodnych platyny (ang. <i>platin based chemotherapy</i>)
PICOS	populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka (ang. population, intervention, comparison, outcome, study design)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo

PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
RNA	Kwas rybonukleinowy
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka ang. (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SEM	Standardowy błąd średniej (ang. standard error of the mean)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	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.)
VAS	wizualna skala analogowa, skala wzrokowo-analogowa (ang. Visual Analogue Scale)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.4. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.1.5. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.1.6. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	22
3.5. Refundowane technologie medyczne	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	23
4. Ocena analizy klinicznej	24
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	25
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	28
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	29
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	29
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	38
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	40
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	40
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	41
4.3. Komentarz Agencji	45
5. Ocena analizy ekonomicznej	48
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	48
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	48
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	51
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	59
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	59
5.2.2. Wyniki analizy progowej	59
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	60
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	63
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	63
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu	64
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	64
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	65
5.4. Komentarz Agencji	65
6. Ocena analizy wpływu na budżet	67
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	67
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	68
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	69

6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	70
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	71
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	73
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	75
6.4.	Komentarz Agencji	75
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	77
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	78
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	79
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	80
11.	Kluczowe informacje i wnioski	82
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	86
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	87
14.	Źródła.....	88
15.	Załączniki.....	90

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 17.01.2019
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.3255.2018.10.AP
PLR.4600.3256.2018.10.AP

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Rydapt (midostaurin)
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Rydapt (midostaurin), kapsułki miękkie, 25 mg, 56 kaps., kod EAN: 5909991353995,
 - Rydapt (midostaurin), kapsułki miękkie, 25 mg, 112 kaps., kod EAN: 5909991341527

we wskazaniu:

w ramach programu lekowego „Midostauryna w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.0)”.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
 - 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny:

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

Wnioskodawca:

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa,
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 17.01.2019 r., znak PLR.4600.3255.2018.10.AP oraz PLR.4600.3256.2018.10.AP (data wpływu do AOTMiT 17.01.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Rydapt (midostaurin), kapsułki miękkie, 25 mg, 56 kaps., kod EAN: 5909991353995,
- Rydapt (midostaurin), kapsułki miękkie, 25 mg, 112 kaps., kod EAN: 5909991341527,

w ramach programu lekowego „Midostauryna w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.0)”.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 06.02.2019 r., znak OT.4331.1.2019.PK.9. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 27.02.2019 r. pismem z dnia 27.02.2019 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego: „Midostauryna (Rydapt) w terapii nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej z obecnością mutacji genu FLT3”, [redacted], Kraków, lipiec 2018;
- Analiza kliniczna: „Midostauryna (Rydapt) w terapii nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej z obecnością mutacji genu FLT3”, [redacted], Kraków, lipiec 2018;
- Analiza ekonomiczna: „Midostauryna (Rydapt) w terapii nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej z obecnością mutacji genu FLT3”, [redacted], Kraków, lipiec 2018;
- Analiza wpływu na budżet: „Midostauryna (Rydapt) w terapii nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej z obecnością mutacji genu FLT3”, [redacted], Kraków, lipiec 2018;
- Analiza racjonalizacyjna: „Midostauryna (Rydapt) w terapii nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej z obecnością mutacji genu FLT3”, [redacted], Kraków, lipiec 2018.

Uzupełnienia w ramach wymagań minimalnych:

- Odpowiedź na pismo AOTMiT OT.4331.1.2019.PK.9, pismo wnioskodawcy z dnia 26.02.2019 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Rydapt (midostaurin), kapsułki miękkie, 25 mg, 56 kaps., kod EAN: 5909991353995 Rydapt (midostaurin), kapsułki miękkie, 25 mg, 112 kaps., kod EAN: 5909991341527
Kod ATC	L01XE39
Substancja czynna	Midostauryna
Wnioskowane wskazanie	w ramach programu lekowego „Midostauryna w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.0)”
Dawkowanie (w ocenianym wskazaniu)	<p>Leczenie produktem leczniczym Rydapt powinno być rozpoczynane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.</p> <p>Przed przyjęciem midostauryny, u pacjentów z AML należy potwierdzić występowanie mutacji FLT3 (wewnątrzrandemowej duplikacji [ITD] lub mutacji w obrębie domeny kinazy tyrozynowej [TKD]) przy pomocy zwalidowanego testu.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Produkt leczniczy Rydapt należy przyjmować doustnie dwa razy na dobę w odstępach około 12- godzinnych. Kapsułki należy przyjmować z pokarmem (patrz punkt 4.5 i 5.2).</p> <p>Leki zapobiegające wymiotom należy podawać zgodnie z lokalnie obowiązującą praktyką medyczną, w zależności od tolerancji pacjenta.</p> <p><u>AML</u></p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego Rydapt wynosi 50 mg doustnie dwa razy na dobę.</p> <p>Produkt leczniczy Rydapt jest podawany od 8 do 21 dnia cyklu chemioterapii indukcyjnej i konsolidacyjnej, a następnie u pacjentów z całkowitą odpowiedzią codziennie jako monoterapia podtrzymująca do nawrotu choroby przez maksymalnie 12 cykli po 28 dni każdy. U pacjentów będących biorcami przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. stem cell transplant - SCT) leczenie produktem leczniczym Rydapt należy przerwać 48 godzin przed kondycjonującym schematem leczenia poprzedzającym SCT.</p>
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>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. Dane in vitro wskazują, że midostauryna hamuje receptory KIT z mutacją D816V przy ekspozycji uzyskanej u pacjentów (średnia uzyskana ekspozycja jest większa niż IC50). Dane in vitro wskazują, że receptory KIT typu dzikiego są w dużo mniejszym stopniu hamowane w tych stężeniach (średnia uzyskana ekspozycja mniejsza niż IC50). Midostauryna zakłóca przekazywanie sygnałów hamując receptor KIT z mutacją D816V, blokuje namnażanie się i przeżycie mastocytów oraz uwalnianie histaminy.</p> <p>Ponadto, midostauryna hamuje kilka innych receptorów o aktywności kinaz tyrozynowych, takich jak PDGFR (receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu) lub VEGFR2 (receptor naczyniowośródbłonkowego czynnika wzrostu 2), a także członków rodziny PKC (kinazy białkowej C) należących do kinaz serynowo-treoninowych. Midostauryna wiąże się z domeną katalityczną tych kinaz i hamuje sygnały mitogenne odpowiednich czynników wzrostu w komórkach, powodując zatrzymanie wzrostu. Midostauryna w skojarzeniu z chemioterapeutykami (cytarabiną, doksorubicyną, idarubicyną i daunorubicyną) powodowała synergistyczne zahamowanie wzrostu linii komórkowych AML z ekspresją FLT3-ITD.</p>

Źródło: ChPL Rydapt

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	18 września 2017 r. EMA (pierwsze pozwolenie)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy Rydapt jest wskazany:</p> <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; w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z agresywną mastocytozą układową (ASM), mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN) lub białaczką mastocytarną (MCL).
Status leku sierocego	TAK
Symbol czarnego trójkąta	TAK
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p>

Zródło: ChPL Rydapt

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Oceniany produkt leczniczy był wcześniej oceniany przez Agencję, jednak w odmiennych wskazaniach:

- w ramach Ratunkowego Dostępu do Terapii Lekowych we wskazaniu: **ostra białaczka mieloblastyczna NPM1 , FLT3 (ICD10: C92.1)**

Opinia Rady Przejrzystości nr 9/2018 z dnia 15 stycznia 2018 roku: „Rada Przejrzystości **uznaje za zasadne finansowanie** ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Rydapt (midostauryrna), we wskazaniu: ostra białaczka mieloblastyczna NPM1+, FLT3+ (ICD-10 C92.0), wyłącznie u pacjentów, będących kandydatami do transplantacji komórek macierzystych układu krwiotwórczego”.

Opinia nr 1/2018 z dnia 18 stycznia 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: „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 (midostauryrna) we wskazaniu ostra białaczka szpikowa NPM1+, FLT3+, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej”.

- w ramach Ratunkowego Dostępu do Terapii Lekowych we wskazaniu: **agresywna mastocytaza z obecnością mutacji cKIT D816V (ICD-10: C96.2)**

Opinia Rady Przejrzystości nr 264/2018 z dnia 1 października 2018 roku: „Rada Przejrzystości **uznaje za zasadne finansowanie** ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Rydapt (midostaurin), kapsułki miękkie á 25 mg, we wskazaniu: agresywna mastocytaza z obecnością mutacji cKIT D816V (ICD10: C96.2)”.

Opinia nr 42/2018 z dnia 5 października 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: „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 (midostaurin), kapsułki miękkie á 25 mg we wskazaniu agresywna mastocytaza z obecnością mutacji cKIT D816V (ICD10: C96.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej”.

3.1.1.4. **Wnioskowany sposób finansowania**

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Rydapt (midostaurin), kapsułki miękkie, 25 mg, 56 kaps., kod EAN: 5909991353995 – [REDACTED] Rydapt (midostaurin), kapsułki miękkie, 25 mg, 112 kaps., kod EAN: 5909991341527 – [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.1.5. **Wnioskowane wskazanie**

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego „Midostauryna w leczeniu ostrej białaczki szp kowej (ICD-10 C92.0)”.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[REDACTED]
Kryteria wykluczające udział w programie	[REDACTED] 6) [REDACTED]
Określenie czasu leczenia w programie	[REDACTED]

Kryteria wyłączenia z programu (wybrane)	[Redacted content]
--	--------------------

3.1.1.6. Ocena analityków Agencji

Analitycy nie zgłaszają uwag względem kategorii refundacyjnej, grupy limitowej i poziomu odpłatności. Wnioskodawca zaproponował RSS, który zdaniem Agencji jest możliwy do wdrożenia.

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest tożsama do zarejestrowanego wskazania. Stosunek korzyści do ryzyka stosowania midostauryny u dorosłych pacjentów z FLT+ AML został korzystnie oceniony przez EMA. Bezpieczeństwo leku było akceptowalne w takim stanie i uznano je za możliwe do opanowania.

3.2. Problem zdrowotny

Definiowanie problemu zdrowotnego

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 (PTOK 2013).

Epidemiologia

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.) (www.seer.cancer.gov). Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety (4,56 vs. 3,0/100 000/rok) (PTOK 2013).

Etiologia i patogeneza

Przyczyna choroby nie jest dotychczas znana, chociaż wyodrębniono wiele czynników predysponujących lub inicjujących jej wystąpienie, takich jak czynniki środowiskowe (promieniowanie jonizujące, niektóre związki chemiczne itp.) oraz genetyczne. Konsekwencją ekspozycji na czynniki leukemogenne jest kumulowanie się nabytych zaburzeń genetycznych (mutacji, rearanżacji, amplifikacji genów). Na podstawie badań na modelach zwierzęcych wysunięto hipotezę tak zwanych dwóch uderzeń („two-hit model”), dotyczącą liczby aberracji genetycznych w loci genów kontrolujących kluczowe dla komórki procesy. Wyniki badań wskazują, że do powstania transformacji białaczkowej niezbędne jest współistnienie mutacji aktywującej szlaki przekazywania sygnału (klasa II) i w konsekwencji stymulującej proliferację i/lub przeżycie białaczkowej komórki prekursorowej oraz aberracji genetycznej modulującej funkcje czynników transkrypcyjnych lub ich koaktywatorów (klasa I), odpowiedzialnej za nieprawidłowe różnicowanie komórek (PTOK 2013).

Tabela 5. Czynniki związane z ryzykiem wystąpienia ostrej białaczki szpikowej

Czynniki środowiskowe	Wrodzone defekty genetyczne	Zespoły niewydolności szpiku
Rozpuszczalniki (benzen) Promieniowanie jonizujące Palenie tytoniu Cytostatyki • leki alkilujące • inhibitory topozomerazy II Inne leki • chlorambucyl • fenylbutazon	Zespół Downa Zespół Blooma Zespół monosomii chromosomu 7. Zespół Klinefeltera (XXY) Zespół Turnera (X0) Nerwiakowłókniakowatość Wrodzone zespoły dysmorficzne	Niedokrwistość Fanconiego Dyskeratoza wrodzona Zespół Shwachmana-Diamonda Małopłytkowość amegakariocytowa Zespół Blackfana-Diamonda Agranulocytoza Kostmanna Rodzinna anemia aplastyczna

Obraz kliniczny

Najważniejsze objawy kliniczne AML są konsekwencją obecności komórek białaczkowych w szpiku, krwi obwodowej oraz innych narządach. Nacieczenie szpiku przez patologiczne blasty prowadzi do niewydolności prawidłowej hematopoezy i w rezultacie do niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii. Objawy związane z niedokrwistością to: osłabienie, pogorszenie tolerancji wysiłku fizycznego, zawroty głowy, zasłabnięcia, pojawienie się lub nasilenie dolegliwości stenokardialnych. Objawy skazy krwotocznej mogą wynikać z małopłytkowości i występować pod postacią wybroczyn na skórze i błonach śluzowych jamy ustnej, krwawienia z nosa i z dziąseł, przedłużających się krwawień miesięcznych u kobiet, zagrażających życiu krwotoków z przewodu pokarmowego, dróg rodnych lub krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Objawy skazy krwotocznej mogą również wystąpić w przebiegu zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, disseminated intravascular coagulation), typowego zwłaszcza dla ostrej białaczki promielocytowej (APL, acute promyelocytic leukemia). Objawami związanymi z neutropenią mogą być zakażenia bakteryjne i grzybicze w różnych narządach i tkankach (często o ciężkim przebiegu) oraz owrzodzenia neutropeniczne błon śluzowych jamy ustnej.

Do objawów klinicznych związanych z obecnością komórek białaczkowych we krwi obwodowej należy przede wszystkim zespół objawów chorobowych wynikających z leukostazy na skutek zaburzeń przepływu krwi

w mikrokrazeniu ustrojowym z powodu jej nadmiernej lepkości (w przebiegu hiperleukocytozy). Należą do niego między innymi: niewydolność serca, zaburzenia czynności OUN (od splątania do utraty przytomności), zaburzenia widzenia, bóle głowy, objawy hipoksemii związane ze zmniejszonym przepływem krwi w naczyniach płucnych.

Nacieki białaczkowe w narządach pozaszpikowych mogą się objawiać naciekami skórnymi (płaskie lub drobnoguzkowe), przerostem dziąseł, naciekami w narządach chłonnych (hepato- i/lub splenomegalia, limfadenopatia), białaczkowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych (meningitis leucaemica) lub neurologicznymi objawami ogniskowymi w OUN albo w innych tkankach.

Do innych, mniej specyficznych, objawów AML zalicza się zmniejszenie masy ciała, poty, bóle kostne. W badaniu przedmiotowym skóry i błon śluzowych stwierdza się objawy niedokrwistości (bładość) i skazy krwotocznej (punkcikowate wybroczyny, podbiegnięcia krwawe). Na błonach śluzowych jamy ustnej dość często występują naloty grzybicze lub drobne nadżerki (tzw. owrzodzenia neutropeniczne). W podtypach M4 i M5 często stwierdza się objawy pozaszpikowej lokalizacji choroby (m.in. nacieki skórne, przerost dziąseł, limfadenopatię, hepatomegalię, nacieki w OUN) (PTOK 2013).

Czynniki rokownicze

Czynniki rokownicze można podzielić na zależne od pacjenta oraz zależne od charakterystyki klonu białaczkowego. Czynniki rokownicze zależne od pacjenta to: stan ogólny chorego [PS (performance status) 0–1 vs. 2 vs. ≥ 3], wiek (≤ 60 lat vs. > 60 lat), choroby współistniejące oceniane według Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index (HCT-CI). Czynniki rokownicze zależne od klonu białaczkowego to anomalie cytogenetyczne i anomalie molekularne.

W praktyce klinicznej do oceny ryzyka najczęściej wykorzystuje się klasyfikację cytogenetyczno-molekularną opracowaną przez ekspertów ELN (tab. 52). Kariotyp monosomalny, definiowany jako obecność co najmniej 2 monosomii autosomalnych lub 1 monosomii autosomalnej skojarzonej z co najmniej 1 aberracją strukturalną, charakteryzuje grupę chorych o szczególnie złym rokowaniu. Do innych niekorzystnych czynników prognostycznych należą MDS lub MPN poprzedzający wystąpienie AML, a także wcześniejsze leczenie środkami cytotoksycznymi (tzw. AML zależna od terapii) (PTOK 2013).

Tabela 6. Znaczenie prognostyczne aberracji molekularnych w ostrej białaczce szpikowej

Aberracje molekularne	Znaczenie prognostyczne	Komentarz
FLT3-ITD (FLT3-internal tandem duplication)	Niekorzystne	
NPM1 (nucleophosmin 1)	Korzystne	Gdy brak FLT3-ITD
CEBPA (CCAAT/enhancer binding protein alpha)	Korzystne	Zwłaszcza gdy mutacja jest obecna w obu allelach
WT1 (Wilms tumor gene)	Niekorzystne	
KIT	Niekorzystne	W AML z t(8;21) lub inv(16)/t(16;16)
MLL (mixed lineage leukemia)	Niekorzystne	
TET2	Niekorzystne	
IDH1	Niekorzystne	
IDH2	Korzystne	
DNMT3A (DNA methyltransferase 3A)	Niekorzystne	

Rokowanie

Nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 miesięcy od rozpoznania, najczęściej wśród objawów infekcji lub skazy krwotocznej małopłytkowej. U chorych otrzymujących standardowe leczenie indukujące CR uzyskuje się w 50-80% przypadków. Odsetek uzyskiwanych remisji jest niższy u osób w starszym wieku. U 60–85% chorych w ciągu 2–3 lat od uzyskania remisji występuje nawrót białaczki. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby zależy głównie od grupy ryzyka cytogenetycznego AML. Przyczyną zgonu chorych z lekoopornym nawrotem białaczki jest najczęściej infekcja lub skaza krwotoczna (PTOK 2013).

Mutacje FLT3 w ostrych białaczkach

W komórkach białaczkowych obserwuje się zwiększoną aktywność KT receptora FLT3 w wyniku:

- nadekspresji FLT3,
- autokrynnego i parakrynnego wydzielania FL,
- mutacji aktywujących.

Nadekspresję FLT3, ocenianą w ilościowych badaniach łańcuchowej reakcji polimerazy i immunofenotypowaniu (CD135), stwierdza się w komórkach białaczkowych u 50% chorych na ostrą białaczkę nielimfoblastyczną (OBNL) i limfoblastyczną (OBL) z linii B-komórkowej oraz w części przypadków OBL T-komórkowej i w przełomie blastycznym przewlekłej białaczki szpikowej (PBSz).

Wykazano również zwiększoną ekspresję FLT3u 5-20% dzieci chorych na OBL z obecnością częściowej tandemowej duplikacji (PTD, partial tandem duplication) genu MLL (mixed lineage leukemia) lub hiperdiploidalną liczbą chromosomów (powyżej 50). Autokrynną i parakrynną aktywację receptora FLT3 stwierdzono w komórkach białaczkowych chorych na OBNL i OBL z linii B-komórkowej.

Najczęściej występujące typy mutacji genu kodującego receptor FLT3 to: wewnętrzna tandemowa duplikacja (ITD, internal tandem duplication), która występuje we fragmencie genu kodującym domenę okołobłonową receptora oraz mutacje punktowe występujące w drugiej domenie kinazowej (DKT). Defekt receptora jest przyczyną stałego przekazywania sygnału z receptora do białek efektorowych i prowadzi do niekontrolowanej proliferacji komórek białaczkowych. Mutacje genu kodującego receptor FLT3 i powodujące jego aktywację odgrywają istotną rolę w procesie leukemogenezy.

Należy zaznaczyć, że oba typy mutacji wywołują stałą, niezależną od liganda aktywację receptora FLT3. Mutacja ITD zaburza funkcję regulatorową obszaru okołobłonowego receptora a mutacja punktowa DKT zaburza funkcję pętli aktywującej receptora.

Mutacja FLT3-ITD jest jedną z najczęściej występujących mutacji somatycznych i jest wykrywana u około 15-30% chorych na 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.

Prowadzone są bardzo intensywne badania nad znaczeniem mutacji FLT3 w chorobach nowotworowych układu krwiotwórczego.

Trzy badania obejmujące duże grupy chorych na OBNL wykazały niekorzystny wpływ występowania FLT3-ITD na czas wolny od wydarzeń (EFS, event free survival) z powodu dużego odsetka nawrotów w tej grupie chorych oraz na czas całkowitego przeżycia (OS, overall survival). Schnittger i wsp. przeprowadzili badanie kliniczne w grupie 1003 chorych na OBNL i stwierdzili występowanie mutacji ITD u 23% chorych z istotnie krótszym EFS: 7,4 m-ce vs. 12,6 m-cy. Natomiast Kottaridis i wsp. w grupie 854 chorych na OBNL stwierdzili mutację FLT3-ITD u 27% chorych i istotnie krótszy 5-letni DFS (30% vs. 46%), EFS (23% vs. 39%) i OS (32% vs. 44%).

W badaniach tych występowanie mutacji ITD było związane z leukocytozą, dużym odsetkiem blastów w szpiku, brakiem aberracji cytogenetycznych poza obecnością t(15; 17). Natomiast ITD współwystępuje rzadko w OBNL z t(8;21), inv(16), t(16;16) oraz z aberracjami 11q23 i złożonymi aberracjami cytogenetycznymi.

Podkreślono również bardzo niekorzystne znaczenie całkowitej lub częściowej utraty niezmutowanego tzw. „dzikiego typu” FLT3 u chorych z mutacją ITD.

Częste występowanie mutacji ITD zaobserwowano w OBNL M3 (wg klasyfikacji FAB), a w szczególności podtypie M3v. Mutacje w tym typie białaczki są przyczyną szczególnie niekorzystnego przebiegu choroby, z małym odsetkiem uzyskiwanych remisji, częstymi nawrotami i krótkim czasem przeżycia chorych.

U osób powyżej 60 lat nie wykazano znaczenia prognostycznego mutacji FLT3-ITD, co prawdopodobnie wynika z wyjątkowo złej prognozy w tej grupie wiekowej.

U dzieci chorych na OBNL do 10 roku życia mutacje ITD występują wyjątkowo rzadko a w całej populacji dziecięcej dotyczą 15% chorych. Meshinchi i wsp. wykazali jednak, że EFS u dzieci bez FLT3-ITD wynosiło 44% a w grupie z obecnością tej mutacji tylko 7%.

Częstość mutacji DKT u dzieci chorych na OBNL jest zbliżona do częstości jej występowania u dorosłych. Należy jednak zauważyć, że większość badań wskazuje na brak znaczenia prognostycznego mutacji punktowych DKT i bardziej pomyślny przebieg choroby w przypadku jej obecności w porównaniu do FLT3-ITD. Może to być wynikiem różnic w mechanizmach przekazywania sygnałów komórkowych do białek efektorowych.

U części chorych nie stwierdza się mutacji FLT3 w chwili rozpoznania OBNL, ale aberracja ta może pojawić się we wznowie białaczki. U 84% chorych na OBNL FLT3-ITD jest stwierdzana w momencie rozpoznania choroby

i w przypadku nawrotu. U pozostałych 16% chorych nie ujawnia się ponownie w komórkach białaczkowych w nawrocie choroby. Natomiast mutacja DKT pojawia się u ponad 50% chorych w nawrocie OBNL.

Mutacje FLT3-ITD występują znacznie rzadziej u chorych na OBL (<1%) i zwykle dotyczą przypadków białaczki dwufenotypowej.

Mutację FLT3 stwierdzono również u 3-5% chorych z zespołami mielodysplastycznymi (MDS). U pacjentów z MDS bez mutacji FLT3 w chwili diagnozy aberracja ta może się pojawić w okresie transformacji do ostrej białaczki.

Należy wspomnieć, że wywołana mutacją aktywacja receptora FLT3 równocześnie powoduje pośrednią lub bezpośrednią fosforylację i aktywację innych białek efektorowych: PI-3-ki/AKT, RAS/MAPK i JAK/STAT5 i reguluje wiele procesów wewnątrzkomórkowych.

Za niekorzystny przebieg choroby i oporność na leczenie może odpowiadać kilka mechanizmów. Zakwalifikowanie chorego do odpowiedniej grupy prognostycznej powinno uwzględniać opisane czynniki ryzyka, m.in. ekspresję genu *mdr1* (multidrug resistance gene 1) i ilość glikoproteiny P (PgP). Marzac i wsp. udowodnili, że FLT3-ITD i PgP są niezależnymi oraz addytywnymi niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi u chorych na OBNL. Odpowiednia stratyfikacja chorych do grup prognostycznych wpływa na wybór właściwej terapii i poprawę wyników leczenia, głównie u chorych na OBNL z prawidłowym karyotypem należących do grupy pośredniego ryzyka cytogenetycznego.

Stwierdzenie mutacji FLT3 pogarsza rokowanie i jest wskazaniem do intensyfikacji leczenia, pozwala zastosować jeden z nowych inhibitorów receptora FLT3 oraz kwalifikuje do szybkiego wykonania transplantacji komórek krwiotwórczych (SCT, stem cell transplantation). Z drugiej strony pojawiają się kontrowersje dotyczące kwalifikacji pacjentów z mutacją FLT3 do SCT. Gale i wsp. przeprowadzili badanie w grupie 1135 chorych na OBNL oceniające wyniki transplantacji w zależności od obecności mutacji FLT3 i wywnioskowali, że transplantacja nieistotnie statystycznie zmniejsza ryzyko nawrotu choroby oraz skraca czas EFS i OS u chorych z mutacją FLT3-ITD. Natomiast grupa niemiecka wykazała, że auto- lub allo-SCT u pacjentów z FLT3-ITD (31,5% z 999 chorych) istotnie zmniejsza ryzyko nawrotu białaczki (59% vs. 94%) i wydłuża OS (4,5 lata: 46% vs. 21%) w porównaniu do pacjentów nie poddanych SCT.

Powyższe wyniki sugerują brak jednoznacznie ustalonych wskazań do SCT u chorych z mutacją FLT3-ITD. Niezbędne jest wykonanie dalszych badań w dużych grupach chorych w celu poznania wpływu mutacji FLT3 na wyniki SCT (Nasiłowska-Adamska 2007).

Tabela 7. Wybrane inhibitory receptora FLT3 oraz blokowanie aktywności innych receptorowych kinaz tyrozynowych

Inhibitor FLT3	Aktywność wobec innych receptorów
AG1295	PDGFR, KIT
AG1296	PDGFR, KIT
ABT-869	STAT5, ERK, Pim-1
D64406	PDGFR, KIT
SU5416	KIT, VEGFR
SU5614	KIT, FMS
SU11248	KIT, PDGFR, VEGFR
MLN518	KIT, PDGFR,
CEP-701	TRKA
PKC412	KIT
GTP-14564	KIT, FMS, PDGFR
Ki23819	NR
CHIR-258	KIT, FMS, FGFR, VEGFR
BAY43-9006 (sorafenib)	PDGFR, VEGFR

Źródło: raport Mylotarg OT.422.37.2018 (zlecenie nr 177/2018 w BIP Agencji)

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Tabela 8. Liczba nowozdiagnozowanych dorosłych pacjentów (≥ 18 r. ż.) (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie główne bądź współistniejące wg ICD – 10: C92.0, na podstawie danych NFZ, pismo znak DGL.4450.53.2019, z dnia 04.03.2019 r.

Rok sprawozdawczy	mężczyźni		kobiety	
	liczba pacjentów	średni wiek	liczba pacjentów	średni wiek
2012	828	55,6	820	56,0
2013	877	55,6	827	55,1
2014	931	55,1	895	55,0
2015	924	55,5	820	56,3
2016	934	55,0	903	56,5
2017	945	55,0	907	56,5

Opinie ekspertów

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano opinię od 2 z nich.

Tabela 9. Liczba chorych na podstawie opinii ekspertów

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Dr n. med. Wojciech Homenda - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii			
Ostra białaczka szpikowa (AML) (ICD-10 C92.0) z obecnością mutacji genu FLT3	<i>Trudna do oszacowania (chorzy w trakcie leczenia, chorzy już po chemioterapii + alloSCT)</i>	250 chorych rocznie	100-150 chorych rocznie
Liczba pacjentów leczonych / wymagających leczenia w ramach I linii	<i>Trudne do oszacowania</i>	150 chorych rocznie	100 chorych rocznie
Prof. dr hab. med. Agnieszka Wierzbowska - Zastępca Kierownika Oddziału Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii			
Ostra białaczka szpikowa (AML) (ICD-10 C92.0) z obecnością mutacji genu FLT3	<i>Brak takich danych w populacji polskiej</i>	Ok 200	60-70%
Liczba pacjentów leczonych / wymagających leczenia w ramach I linii	<i>Brak danych w populacji polskiej</i>	Ok 120-140	99- 100%

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących terapii ostrej białaczki szpikowej, w dniu 19 marca 2019 r. przeszukano strony internetowe następujących organizacji:

- Guidelines International Network (GIN; <http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE; <https://www.nice.org.uk/>);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC; <https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International (<http://english.prescrire.org/>);
- National Guideline Clearinghouse (NGC; <https://www.guideline.gov/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN; <http://www.sign.ac.uk/>);
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>);
- UpToDate (<https://www.uptodate.com/home/>);
- DynaMed Plus (<http://www.dynamed.com/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ; <https://www.ahrq.gov/>);
- Orphanet Journal of Rare Diseases (<https://ojrd.biomedcentral.com/>);
- National Organization for Rare Disorders (<https://rarediseases.org/rare-diseases/amyloidosis/>).

Poniżej przedstawiono kluczowe informacje z najważniejszych spośród odnalezionych rekomendacji (PTOK 2013, ESMO 2013, ELN 2017, NCCN 2019). Należy zwrócić uwagę, że oceniany produkt leczniczy został zarejestrowany w AML 18 września 2017 r., zatem rekomendacje polskie (PTOK 2013) i europejskie (ESMO 2013) należy uznać za nieaktualne. Wszystkie rekomendacje dzielą terapię AML na leczenie indukcyjne oraz leczenie poremisyjne (konsolidacja i ewentualnie podtrzymanie). W ramach terapii indukcyjnej pacjentów kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii wszystkie rekomendacje zalecają stosowanie chemioterapii opartej na antracyklinach i cytarabinie, najczęściej w schemacie DA (tzw. terapia „3+7”). W przypadku terapii konsolidującej brak jest jednego standardu leczenia, a zastosowane leczenie powinno być uzależnione od rokowania pacjenta, tym niemniej jednak wszystkie wytyczne zalecają stosowanie cytarabiny w umiarkowanych lub wysokich dawkach. Wytyczne nie odnoszą się (PTOK 2013, ESMO 2013, NCCN 2019) lub nie zalecają (ELN 2017) terapii podtrzymującej z powodu braku przekonujących dowodów na jej korzystny wpływ.

Aktualne wytyczne (NCCN 2019 i ELN 2017) w przypadku populacji pacjentów z mutacją FLT3 zalecają midostaurynę jako dodatek do stosowanej chemioterapii (zarówno w terapii indukcyjnej jak i konsolidacyjnej). Wytyczne nie odnoszą się do stosowania midostauryny w ramach terapii podtrzymującej.

Najważniejsze informacje z uwzględnionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje				
PTOK 2013	<p>Wytyczne nie uwzględniają midostauryny (pochodzą z roku 2013, rejestracja MIDO w AML w roku 2017).</p>				
	<p>Standardowe leczenie pacjentów z AML dzieli się na indukcję remisji (indukujące) i leczenie po uzyskaniu remisji (poremisyjne).</p>				
	<p>Leczenie AML u chorych poniżej 60. roku życia Podstawą chemioterapii indukującej jest antybiotyk antracyklinowy podawany przez 3 kolejne dni w skojarzeniu z arabinozydem cytozyny (Ara-C) stosowanym przez 7 dni. Leczenie to (tzw. terapia „3+7”) pozwala na uzyskanie całkowitej remisji u około 60–80% pacjentów.</p> <p>Terapia indukcyjna:</p> <table border="1" data-bbox="325 1816 1497 2011"> <thead> <tr> <th data-bbox="325 1816 1023 1850">Chemioterapia</th> <th data-bbox="1023 1816 1497 1850">Komentarz</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="325 1850 1023 2011"> <p>DA: Daunorubicyna (DNR) 60–90 mg/m²/d. dni 1.–3. Cytarabina (Ara-C) 100–200 mg/m²/d. c.i. dni 1.–7.</p> <p>DAC: DNR 60 mg/m²/d. dni 1.–3. Ara-C 200 mg/m²/d. w 20-godz. wlewie i.v. dni 1.–7.</p> </td> <td data-bbox="1023 1850 1497 2011"> <p>Brak przewagi innych antracyklin lub mitoksantronu w równoważnych dawkach nad daunorubicyną lub idarubicyną. Brak korzyści ze stosowania wysokich i średnich dawek arabinozydu cytozyny</p> </td> </tr> </tbody> </table>		Chemioterapia	Komentarz	<p>DA: Daunorubicyna (DNR) 60–90 mg/m²/d. dni 1.–3. Cytarabina (Ara-C) 100–200 mg/m²/d. c.i. dni 1.–7.</p> <p>DAC: DNR 60 mg/m²/d. dni 1.–3. Ara-C 200 mg/m²/d. w 20-godz. wlewie i.v. dni 1.–7.</p>
Chemioterapia	Komentarz				
<p>DA: Daunorubicyna (DNR) 60–90 mg/m²/d. dni 1.–3. Cytarabina (Ara-C) 100–200 mg/m²/d. c.i. dni 1.–7.</p> <p>DAC: DNR 60 mg/m²/d. dni 1.–3. Ara-C 200 mg/m²/d. w 20-godz. wlewie i.v. dni 1.–7.</p>	<p>Brak przewagi innych antracyklin lub mitoksantronu w równoważnych dawkach nad daunorubicyną lub idarubicyną. Brak korzyści ze stosowania wysokich i średnich dawek arabinozydu cytozyny</p>				

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje											
	<p>Kladrybina (2-CdA) 5 mg/m²/d. w 2-godz. infuzji przed Ara-C dni 1.–5.</p> <p>IA:</p> <p>Idarubicyna (IDA) 10–12 mg/m²/d. dni 1.–3. Ara-C 100–200 mg/m²/d. c.i. dni 1.–7.</p> <p>Terapia poremisyjna:</p> <p>Celem leczenia poremisyjnego jest eliminacja „choroby resztkowej” i zapobieganie wczesnym nawrotom. Podstawą jest chemioterapia konsolidująca z zastosowaniem dużych dawek Ara-C. Standardowe leczenie konsolidujące składa się z 1–4 cykli cytarabiny w dawce 3 g/m² co 12 godzin w 1., 3. i 5. dniu.</p> <p>Przewlekłe stosowanie chemioterapii o mniejszej intensywności niż leczenie indukujące lub konsolidujące przez okres 2 lat po uzyskaniu remisji ma na celu dalszą redukcję liczby komórek białaczkowych i zapobieganie potencjalnej wznowie choroby. U chorych, którzy otrzymali intensywne leczenie konsolidujące, znaczenie leczenia podtrzymującego jest kontrowersyjne. Intensywność leczenia poremisyjnego zależy od ryzyka cytogenetyczno-molekularnego i stanu ogólnego chorego. Algorytm leczenia poremisyjnego przedstawiono w tabeli poniżej.</p> <table border="1" data-bbox="325 667 1503 943"> <thead> <tr> <th>Ryzyko niskie</th> <th>Ryzyko pośrednie I</th> <th>Ryzyko pośrednie II</th> <th>Ryzyko wysokie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HiDAC — 3–4 cykle lub HiDAC — 1–2 cykle + auto-HSCT lub badania kliniczne lub MRD allo-HSCT¹</td> <td>MRD lub MUD allo-HSCT lub HiDAC — 3–4 cykle lub HiDAC — 1–2 cykle + auto-HSCT lub badania kliniczne</td> <td>MRD lub MUD allo-HSCT lub HiDAC — 3–4 cykle lub HiDAC — 1–2 cykle + auto-HSCT lub badania kliniczne</td> <td>Badania kliniczne lub MRD lub MUD allo-HSCT² lub HiDAC — 1–2 cykle + auto-HSCT</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹Należy rozważyć wskazania do allo-HSCT w pierwszej całkowitej remisji jedynie w przypadku stwierdzenia innych niekorzystnych czynników rokowniczych, takich jak: obecność mutacji FLT3 (<i>FLT3-ITD</i>), brak remisji po 2 cyklach indukujących, zajęcie ośrodkowego układu nerwowego lub innych narządów pozaszpikowych, zespół mielodysplastyczny poprzedzający ostrą białaczkę lub białaczka wtórna; ²zalecana jest wczesna transplantacja (po indukcji, jeśli jest dawca); w przypadku oczekiwania na znalezienie zgodnego dawcy - HiDAC w celu utrzymania remisji.</p> <p>HiDAC - duże dawki Ara-C (3 g/m² co 12 godz. dni 1., 3., 5.); auto-HSCT - autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; allo-HSCT - allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; MRD — zgodny dawca rodzinny; MUD - zgodny dawca niespokrewniony.</p> <p>Leczenie AML u chorych powyżej 60. roku życia</p> <p>Wiek powyżej 60 lat jest jednym z najważniejszych czynników prognostycznych w AML. U starszych chorych stwierdza się gorszy stan ogólny, współistniejące choroby i gorzej rokujące anomalie cytogenetyczne oraz fenotyp komórek białaczkowych wskazujący na oporność wielolekową. Chorzy powyżej 60. roku życia powinni być w miarę możliwości leczeni w ramach badań klinicznych. Wybór leczenia pierwszej linii zależy od wieku, stanu ogólnego i ryzyka cytogenetyczno-molekularnego.</p> <p>Uwagi: nie wskazano siły rekomendacji ani poziomu jakości dowodów.</p>				Ryzyko niskie	Ryzyko pośrednie I	Ryzyko pośrednie II	Ryzyko wysokie	HiDAC — 3–4 cykle lub HiDAC — 1–2 cykle + auto-HSCT lub badania kliniczne lub MRD allo-HSCT ¹	MRD lub MUD allo-HSCT lub HiDAC — 3–4 cykle lub HiDAC — 1–2 cykle + auto-HSCT lub badania kliniczne	MRD lub MUD allo-HSCT lub HiDAC — 3–4 cykle lub HiDAC — 1–2 cykle + auto-HSCT lub badania kliniczne	Badania kliniczne lub MRD lub MUD allo-HSCT ² lub HiDAC — 1–2 cykle + auto-HSCT
Ryzyko niskie	Ryzyko pośrednie I	Ryzyko pośrednie II	Ryzyko wysokie									
HiDAC — 3–4 cykle lub HiDAC — 1–2 cykle + auto-HSCT lub badania kliniczne lub MRD allo-HSCT ¹	MRD lub MUD allo-HSCT lub HiDAC — 3–4 cykle lub HiDAC — 1–2 cykle + auto-HSCT lub badania kliniczne	MRD lub MUD allo-HSCT lub HiDAC — 3–4 cykle lub HiDAC — 1–2 cykle + auto-HSCT lub badania kliniczne	Badania kliniczne lub MRD lub MUD allo-HSCT ² lub HiDAC — 1–2 cykle + auto-HSCT									
ESMO 2013	<p>Wytyczne nie uwzględniają midostauryny (pochodzą z roku 2013, rejestracja MIDO w AML w roku 2017).</p> <p>Intensywna chemioterapia AML dzieli się na fazę indukcji, konsolidacji i (rzadko) podtrzymanie. Potencjalnych kandydatów do alloSCT (zaplanowanego na fazę konsolidacji) należy zidentyfikować na wczesnym etapie diagnozy lub podczas chemioterapii indukcyjnej [I, A].</p> <p><u>Pacjenci kwalifikujący się intensywnej chemioterapii:</u></p> <p>Terapia indukcyjna:</p> <ul style="list-style-type: none"> - antracyklina + Ara-C (tzw. terapia „3+7”) [I, A]. - dane odnośnie wysokodawkowej daunorubicyny są obiecujące, ale wymagają dalszych badań [II, C]. - hematopoetyczne czynniki wzrostu są opcjonalnym dodatkiem do intensywnej chemioterapii indukcyjnej; Jednak ich rola w zmniejszaniu częstości występowania powikłań infekcyjnych w przeszczepie szpiku kostnego i ich domniemana korzyść wynikająca z pobudzenia komórek białaczkowych w celu zwiększenia podatności na środki cytostatyczne, nie jest przekonująca [II, C] <p>Terapia konsolidująca: zalecana u pacjentów z kliniczną i hematologiczną remisją [I, A]. Brak jest konsensusu co do wyboru jednej najlepszej opcji leczenia. Zalecana terapia zależy od czynników prognostycznych. W przypadku pacjentów z dobrym rokowaniem zalecana jest terapia zawierająca średnie lub wysokie dawki cytarabiny [I, A].</p> <p>Terapia podtrzymująca: brak informacji odnośnie terapii podtrzymującej w AML.</p> <p><u>Poziom dowodów:</u> I (tzn. co najmniej 1 duże RCT o dobrej jakości metodologicznej, czyli z niskim ryzykiem błędów lub metaanaliza prawidłowo przeprowadzonych RCT bez heterogeniczności); II 1 małe RCT albo duże randomizowane badanie z możliwością błędów (niskiej poprawności metodologicznej) albo meta-analiza z powyższych badań albo badań z wykazaną heterogenicznością;</p> <p><u>Stopień rekomendacji:</u> A (silne dowody o skuteczności z istotną kliniczną korzyścią – silna rekomendacja). C (brak wystarczających dowodów na skuteczności). B (silne lub umiarkowane dowody o skuteczności ale o ograniczonych korzyściach klinicznych, ogólnie rekomendowane).</p>											
ELN 2017	<p>W wytycznych ELN 2017 eksperci wyszczególnili, że kluczowym kryterium w wyborze terapii ostrej białaczki szpikowej jest kwalifikowanie się do intensywnej chemioterapii indukującej. Wiek pacjenta natomiast jest tylko jednym z, ale nie podstawowym kryterium branych pod uwagę w toku doboru metod leczenia AML.</p> <p><u>Pacjenci kwalifikujący się do intensywnej chemioterapii</u></p>											

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje																						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="325 277 1489 309">Terapia indukująca</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="325 309 1489 340">Pacjenci w każdym wieku</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="325 340 1489 371">Antracykliny (daunorubicyna, idarubicyna, mitoksantron) + cytarabina; według schematu „3+7”</td> </tr> <tr> <th colspan="2" data-bbox="325 371 1489 403">Terapia konsolidująca</th> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="325 403 1489 434">Pacjenci w wieku 18-60/65 lat</td> </tr> <tr> <td data-bbox="325 434 876 495">Ryzyko cytogenetyczno-molekularne niskie</td> <td data-bbox="876 434 1489 495"> <ul style="list-style-type: none"> • 2-4 cykle umiarkowanej dawki cytarabiny (IDAC: 1000-1500 mg/m² dożylnie powyżej 3 h) <ul style="list-style-type: none"> • alloHSCT </td> </tr> <tr> <td data-bbox="325 495 876 602">Ryzyko cytogenetyczno-molekularne pośrednie</td> <td data-bbox="876 495 1489 602"> <ul style="list-style-type: none"> • 2-4 cykle umiarkowanej dawki cytarabiny (IDAC: 1000-1500 mg/m² dożylnie powyżej 3 h) <ul style="list-style-type: none"> • wysokodawkowa terapia i autoHSCT </td> </tr> <tr> <td data-bbox="325 602 876 633">Ryzyko cytogenetyczno-molekularne wysokie</td> <td data-bbox="876 602 1489 633"> <ul style="list-style-type: none"> • alloHSCT </td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="325 633 1489 665">Pacjenci w wieku >60/65 lat</td> </tr> <tr> <td data-bbox="325 665 876 725">Ryzyko cytogenetyczno-molekularne niskie</td> <td data-bbox="876 665 1489 725"> <ul style="list-style-type: none"> • 2-3 cykle umiarkowanej dawki cytarabiny (500-1000 mg/m² dożylnie powyżej 3 h) </td> </tr> <tr> <td data-bbox="325 725 876 833">Ryzyko cytogenetyczno-molekularne pośrednie/wysokie</td> <td data-bbox="876 725 1489 833"> <ul style="list-style-type: none"> • Brak ustalonej wartości intensywnej terapii konsolidacyjnej, można rozważyć alloHSCT u pacjentów z zredukowanym kondycjonowaniem lub udział w badaniach klinicznych </td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="325 846 1501 898">Eksperti zaznaczają dodatkowo, że w przypadku terapii indukującej i konsolidującej pacjenci w wieku 18-60 lat z ostrą białaczką szpikową z obecnością mutacji FLT3 powinni mieć możliwość otrzymania dodatkowo midostauryny.</p> <p data-bbox="325 902 1501 1025">Eksperti przytoczyli w rekomendacjach wyniki badania RATIFY, które dokładnie opisane jest w rozdziale dot. analizy klinicznej. W wytycznych wyszczególniono, że u pacjentów z ostrą białaczką szpikową z mutacją genu FLT3 powinno się rozważyć zastosowanie intensywnej chemioterapii w skojarzeniu z midostauryną. Midostauryna wykazała zwiększenie przeżycia całkowitego u pacjentów, w porównaniu do lestaurtinibu i sorafenbu, które nie wykazały pozytywnego wpływu w badaniach randomizowanych.</p> <p data-bbox="325 1030 1501 1081">Terapia podtrzymująca: obecnie terapia podtrzymująca nie stanowi standardu w terapii AML z powodu braku przekonujących dowodów na jej korzystny wpływ.</p> <p data-bbox="325 1086 1501 1117">Uwagi: nie wskazano siły rekomendacji ani poziomu jakości dowodów.</p>	Terapia indukująca		Pacjenci w każdym wieku		Antracykliny (daunorubicyna, idarubicyna, mitoksantron) + cytarabina; według schematu „3+7”		Terapia konsolidująca		Pacjenci w wieku 18-60/65 lat		Ryzyko cytogenetyczno-molekularne niskie	<ul style="list-style-type: none"> • 2-4 cykle umiarkowanej dawki cytarabiny (IDAC: 1000-1500 mg/m² dożylnie powyżej 3 h) <ul style="list-style-type: none"> • alloHSCT 	Ryzyko cytogenetyczno-molekularne pośrednie	<ul style="list-style-type: none"> • 2-4 cykle umiarkowanej dawki cytarabiny (IDAC: 1000-1500 mg/m² dożylnie powyżej 3 h) <ul style="list-style-type: none"> • wysokodawkowa terapia i autoHSCT 	Ryzyko cytogenetyczno-molekularne wysokie	<ul style="list-style-type: none"> • alloHSCT 	Pacjenci w wieku >60/65 lat		Ryzyko cytogenetyczno-molekularne niskie	<ul style="list-style-type: none"> • 2-3 cykle umiarkowanej dawki cytarabiny (500-1000 mg/m² dożylnie powyżej 3 h) 	Ryzyko cytogenetyczno-molekularne pośrednie/wysokie	<ul style="list-style-type: none"> • Brak ustalonej wartości intensywnej terapii konsolidacyjnej, można rozważyć alloHSCT u pacjentów z zredukowanym kondycjonowaniem lub udział w badaniach klinicznych
Terapia indukująca																							
Pacjenci w każdym wieku																							
Antracykliny (daunorubicyna, idarubicyna, mitoksantron) + cytarabina; według schematu „3+7”																							
Terapia konsolidująca																							
Pacjenci w wieku 18-60/65 lat																							
Ryzyko cytogenetyczno-molekularne niskie	<ul style="list-style-type: none"> • 2-4 cykle umiarkowanej dawki cytarabiny (IDAC: 1000-1500 mg/m² dożylnie powyżej 3 h) <ul style="list-style-type: none"> • alloHSCT 																						
Ryzyko cytogenetyczno-molekularne pośrednie	<ul style="list-style-type: none"> • 2-4 cykle umiarkowanej dawki cytarabiny (IDAC: 1000-1500 mg/m² dożylnie powyżej 3 h) <ul style="list-style-type: none"> • wysokodawkowa terapia i autoHSCT 																						
Ryzyko cytogenetyczno-molekularne wysokie	<ul style="list-style-type: none"> • alloHSCT 																						
Pacjenci w wieku >60/65 lat																							
Ryzyko cytogenetyczno-molekularne niskie	<ul style="list-style-type: none"> • 2-3 cykle umiarkowanej dawki cytarabiny (500-1000 mg/m² dożylnie powyżej 3 h) 																						
Ryzyko cytogenetyczno-molekularne pośrednie/wysokie	<ul style="list-style-type: none"> • Brak ustalonej wartości intensywnej terapii konsolidacyjnej, można rozważyć alloHSCT u pacjentów z zredukowanym kondycjonowaniem lub udział w badaniach klinicznych 																						
NCCN 2019	<p data-bbox="325 1135 1501 1167"><u>Pacjenci <60 r.ż. z umiarkowanym ryzykiem cytogenetycznym i udokumentowaną obecnością genu FLT3:</u></p> <p data-bbox="325 1171 1501 1202">Terapia indukcyjna:</p> <p data-bbox="325 1207 1501 1258">Standardowe dawki cytarabiny 200 mg/m² w infuzji ciągłej przez 7 dni z daunorubicyną 60 mg/m² przez 3 dni oraz midostauryna w podaniu doustnym w dawce 50 mg co 12 godzin w dniach 8-21.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Po terapii standardową dawką cytarabiny w indukcji lub reindukcji <ul style="list-style-type: none"> ○ monitorowanie szp ku 14-21 dniu po rozpoczęciu terapii ○ w przypadku znaczącej choroby resztkowej bez szpiku ubogokomórkowego: <ul style="list-style-type: none"> ▪ cytarabina 1,5-3g/m² co 12 godzin przez 6 dni lub standardowa dawka cytarabiny z idarubicyną ▪ standardowa dawka cytarabiny z daunorubicyną i midostauryną ▪ podwójna liposomalnie kapsułkowana daunorubicyna 44 mg/m² i cytarabina 100mg/m² dożylnie przez 90 min w dniu 1 i 3 (1 cykl) ▪ leczenie w przypadku niepowodzenia indukcji ○ Znacząca cytoredukcja z niskim odsetkiem blast resztkowych <ul style="list-style-type: none"> ▪ standardowa dawka cytarabiny z idarubicyną lub daunorubicyną ▪ standardowa dawka cytarabiny z daunorubicyną i midostauryną <p data-bbox="325 1541 1501 1572">Terapia po remisji (konsolidacja):</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Cytogenetyczna translokacja głównego czynnika wiążącego (core binding factor; CBF) bez mutacji KIT <ul style="list-style-type: none"> ▪ HiDAC* ▪ Cytarabina + daunorubicyna + gemtuzumab (pacjenci CD33+)* ○ Umiarkowane ryzyko zaburzeń cytogenetycznych lub molekularnych <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sparowanie dawcy i biorcy szp ku ▪ HiDAC z doustną midostauryną* ▪ HiDAC* ▪ Cytarabina + daunorubicyna + gemtuzumab ozogamicyna (pacjenci CD33+)* ○ Choroba związana z leczeniem inna niż CBF i/lub niekorzystne zaburzenia cytogenetyczne lub molekularne <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dawca szpiku (preferowany)* ▪ HiDAC* ▪ HiDAC z doustną midostauryną* ▪ podwójna liposomalnie kapsułkowana daunorubicyna i cytarabina* <p data-bbox="325 1906 1501 1957">Terapia po zakończeniu leczenia konsolidacyjnego: badania kliniczne (silnie preferowane), chemioterapia przed sparowaniem dawcy i biorcy szp ku, powtórzenie skutecznego schematu leczenia stosowanego w indukcji, BSC</p>																						

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Pacjenci ≥ 60 r.ż. z umiarkowanym ryzykiem cytogenetycznym i udokumentowaną obecnością genu FLT3</p> <p>Terapia indukcyjna:</p> <p>Standardowe dawki cytarabiny 200 mg/m² w infuzji ciągłej przez 7 dni z daunorubicyną 60 mg/m² przez 3 dni oraz midostauryna w podaniu doustnym w dawce 50 mg co 12 godzin w dniach 8-21.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Po terapii standardową dawką cytarabiny w indukcji lub reindukcji <ul style="list-style-type: none"> ○ monitorowanie szp ku 14-21 dniu po rozpoczęciu terapii <ul style="list-style-type: none"> ✓ choroba resztkowa <ul style="list-style-type: none"> • dodatkowa standardowa dawka cytarabiny z antracykliną lub mitoksantronem* • standardowa dawka cytarabiny* • podwójna liposomalnie kapsułkowana daunorubicyna 44 mg/m² i cytarabina 100mg/m² dożylnie przez 90 min w dniu 1 i 3 (1 cykl)* • umiarkowana dawka cytarabiny* • transpalntacja szp ku o zredukowanej intensywności • oczekiwanie na wyzdrowienie • BSC ✓ hipoplazja – oczekiwanie na wyzdrowienie <p>Terapia po remisji (konsolidacja):</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Dokumentacja remisji na podstawie statusu szpiku <ul style="list-style-type: none"> ✓ całkowita odpowiedź <ul style="list-style-type: none"> • przeszczep allogeniczny • standardowa dawka cytarabiny +/- antracyklina (idarubicyna lub daunorubicyna)* • rozważyć umiarkowaną dawkę cytarabiny u pacjentów w ogólnie dobrym stanie, prawidłową funkcją nerek, lepszym ryzykiem lub prawidłowym kariotypie z korzystnymi markerami molekularnymi* • umiarkowana dawka cytarabiny z doustną midostauryną* • podwójna liposomalnie kapsułkowana daunorubicyna i cytarabina w podaniu dożylnym* • terapia podtrzymująca ze schematem hipometylującym (azacytydyną, decytabiną) do progresji* • obserwacja ✓ niepowodzenie <ul style="list-style-type: none"> • terapia o małej intensywności (azacytydyna, decytabina)* • przeszczep allogeniczny szp ku • BSC <p>Terapia po zakończeniu leczenia konsolidacyjnego: badania kliniczne (silnie preferowane), chemioterapia przed sparowaniem dawcy i biorcy szp ku, powtórzenie skutecznego schematu leczenia stosowanego w indukcji, BSC).</p> <p>Wszystkie zalecenia mają poziom rekomendacji 2A wg NCCN - na podstawie dowodów niższego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia.</p> <p>*Szczegółowe dane odnośnie dawkowania substancji czynnych w poszczególnych schematach znajdują się w dokumencie źródłowym.</p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr n. med. Wojciech Homenda - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	Prof. dr hab. med. Agnieszka Wierzbowska - Zastępca Kierownika Oddziału Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii
Aktualnie stosowane	Leczenie indukujące: <ul style="list-style-type: none"> • DAC-7 70% • DA 3+7 20% • HiDAC 10% Leczenie konsolidujące: <ul style="list-style-type: none"> • HiDAC 50% • HAM 50% Leczenie podtrzymujące: Brak	Leczenie indukujące: <ul style="list-style-type: none"> • Indukcja DAC 40% • Indukcja DA-60 20% • Indukcja DA-90 40% Leczenie konsolidujące: <ul style="list-style-type: none"> • HDAC (wysokie dawki AraC) • IDAC (pośrednie dawki AraC) Leczenie podtrzymujące: -
Stosowane w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	Leczenie indukujące: <ul style="list-style-type: none"> • DAC-7 - • DA 3+7 - • HiDAC - Leczenie konsolidujące: <ul style="list-style-type: none"> • HiDAC - • HAM - Leczenie podtrzymujące: Brak	Leczenie indukujące: <ul style="list-style-type: none"> • Indukcja DAC 0-5% • Indukcja DA-60 - • Indukcja DA-90 0-2% Leczenie konsolidujące: <ul style="list-style-type: none"> • HDAC (wysokie dawki AraC) • IDAC (pośrednie dawki AraC) Leczenie podtrzymujące: -
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	„Oporność na leczenie I linii u chorych z ostrą białaczką szpikową. Dotyczy to w szczególności chorych z niekorzystnymi zmianami cytogenetycznymi.”	„Mutacje FLT3 są niekorzystnym czynnikiem prognostycznym w ostrej białaczce szpikowej. Wyniki leczenia AML z mutacją FLT3 za pomocą standardowych opcji terapeutycznych są znacznie gorsze niż u chorych bez tej mutacji. Obecność mutacji FLT3 wiąże się z niższym odsetkiem CR, wyższym odsetkiem nawrotów, krótszym OS i EFS. Nawrót białaczki u chorych z mutacją FLT3 charakteryzuje się wybitnie złym rokowaniem. Kolejną remisję choroby za pomocą chemioterapii uzyskuje jedynie około 20% chorych. Wyniki badań międzynarodowych wskazują na niewystarczającą skuteczność standardowej chemioterapii w tej populacji chorych.”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce, we wskazaniu ostra białaczka szpikowa (ICD10 - C92.0), są następujące substancje czynne:

asparaginaza, azacytydyna, bleomycyna, busulfan, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, hydroksykarbamid, idarubicyna, ifosfamid, karboplatyna, kladrybina, melfalan, merkaptopuryna, metotreksat, mitoksantron, pegaspargaza, rekombinowany interferon alfa-2b, tioguanina, tretynoina, winblastyna, winkrystyna

w ramach załącznika C do obwieszczenia MZ – „leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym”.

Dodatkowo w ramach katalogu świadczeń dodatkowych (część A załącznika nr 1t do Zarządzenia Nr 56/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 25 czerwca 2018 roku zmieniającego zarządzenie w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia) w Polsce ze środków publicznych refundowana jest procedura podania leku zawierającego substancję czynną daunorubicynę.

Przeszczepienie komórek krwiotwórczych finansowane jest w ramach systemu JGP: S21 – przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych, S22 – przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA, S23 – przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego.

Aktualnie w Polsce brak jest programu lekowego dedykowanego pacjentom z ostrą białaczką szpikową.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>• Terapia indukująca: schemat złożony z daunorubicyny i cytarabiny (DA), oraz schemat złożony z daunorubicyny, cytarabiny i kladrybiny (DAC),</p> <p>• terapia konsolidująca: wysokodawkowa cytarabina (HD AraC),</p> <p>• terapia podtrzymująca: brak leczenia w ramach terapii podtrzymującej.</p>	<p>Terapia indukcyjna:</p> <p>• [redacted]</p> <p>Terapia konsolidująca:</p> <p>• „Wytyczne praktyki klinicznej jako leczenie konsolidujące w terapii AML najczęściej zalecają zastosowanie cytarabiny w wysokiej dawce, [redacted] Inne wskazywane schematy tj. cytarabina w standardowej dawce w monoterapii lub wysokodawkowa cytarabina skojarzona z mitoksantronem są znacznie rzadziej stosowane w Polsce, nie stanowią powszechnej, aktualnej praktyki klinicznej, a co za tym idzie nie są komparatorem dla MIDO w terapii konsolidującej.</p> <p>• Celem leczenia indukującego i konsolidującego jest uzyskanie możliwości przeprowadzenia przeszczepu allogenicznego komórek krwiotwórczych. Procedura ta nie stanowi jednak komparatora dla MIDO, ponieważ jest dalszym etapem terapii pacjenta – przeprowadzanym po zastosowaniu MIDO, nie stawi więc dla niej alternatywy.</p> <p>Terapia podtrzymująca:</p> <p>• „Zdecydowana większość wytycznych praktyki klinicznej nie wskazuje żadnej z obecnie dostępnych terapii jako odpowiedniej do stosowania w ramach leczenia podtrzymującego, za wyjątkiem terapii podtrzymującej MIDO (wytyczne NICE). [redacted] W związku z powyższym w ramach terapii podtrzymującej komparatorem dla MIDO jest brak aktywnego leczenia(...)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak wskazań terapeutycznych rekomendowanych przez wytyczne • Brak aktualnej praktyki terapeutycznej w leczeniu podtrzymującym w Polsce.” 	<p>Wybór zasadny</p> <p>Wybór komparatorów można uznać za poprawny i zgodny z wytycznymi klinicznymi oraz opiniami ekspertów klinicznych.</p> <p>Przeprowadzenie porównania ze schematem DAC w ramach indukcji nie było możliwe ze względu na heterogeniczność odnalezionych badań.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Cel analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Celem opracowania jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Rydapt (midostauryna, MIDO) stosowanego u kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii indukującej dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML), z udokumentowaną obecnością mutacji genu FLT3.

Selekcji dokonywano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, zdefiniowanych wg schematu PICOS, które zostały opisane w poniższej tabeli.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Kwalifikujący się do intensywnej chemioterapii indukującej, dorośli pacjenci z noworozpoznaną ostrą białaczką szpikową, z udokumentowaną obecnością mutacji genu FLT3 (wewnątrzrandemowa duplikacja lub mutacja w obrębie domeny kinazy tyrozynowej).	Pacjenci z nieznanym statusem mutacji FLT3 lub z brakiem mutacji FLT3	Populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym
Interwencja	Midostauryna stosowana zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem: - w skojarzeniu z chemioterapią indukującą złożoną z daunorubicyny i cytarabiny (MIDO + DA), - w skojarzeniu z chemioterapią konsolidującą obejmującą wysokodawkową cytarabinę (MIDO + HD AraC), - w monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego.	-	-
Komparator	W ramach terapii indukującej: - daunorubicyna i cytarabina (DA), lub - daunorubicyna, cytarabina i kładrybina (DAC), Terapia konsolidująca: wysokodawkowa cytarabina (HD AraC), brak leczenia w ramach terapii podtrzymującej.	-	-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (overall survival), • przeżycie wolne od zdarzeń (event-free survival), • przeżycie wolne od choroby (disease-free survival), • remisja choroby i czas do jej uzyskania, • skumulowana częstość nawrotów (cumulative incidence of relapse), • czas do nawrotu choroby, • jakość życia, • bezpieczeństwo terapii. 	-	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Badania randomizowane, • badania obserwacyjne, • przeglądy systematyczne. 	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie bez randomizacji • Opis przypadku (case study) • Opracowania wtórne 	-
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, • raporty z badań klinicznych i doniesienia konferencyjne – jako uzupełnienie do badań dostępnych w formie pełnotekstowej. 	-	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach informacji medycznej (Medline, Embase, Central - The Cochrane Central Register of Controlled Trials), w rejestrach badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register), na stronach internetowych towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką onkologiczną ((American Society of Clinical Oncology (ASCO), The European Society for Medical Oncology (ESMO), Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)), Polska Unia Onkologii (PUO), Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT), The American Society of Hematology (ASH), European Hematology Association (EHA), International Society for Experimental Hematology (ISEH)), na stronie internetowej producenta leku Rydapt (Novartis www.novctrd.com/CtrdWeb/browsebyindication.nov) oraz na stronach internetowych wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA). Ostatnią aktualizację wyszukiwania wnioskodawca przeprowadził 26 lipca 2018 roku.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz stosowanych operatorów logicznych.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 przegląd systematyczny (Stansfield 2017, szczegóły dotyczące publikacji przedstawiono w rozdziale 4.3 Komentarz Agencji) oraz 1 badanie RCT:

- badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo midostauryny z placebo w skojarzeniu ze standardową terapią w zakresie leczenia indukującego i konsolidującego, a w monoterapii w zakresie leczenia podtrzymującego u pacjentów wcześniej nieleczonych z ostrą białaczką szpikową i obecnością mutacji FLT3 – badanie RATIFY.

Dodatkowo w ramach weryfikacji strategii wyszukiwania analitycy Agencji odnaleźli przegląd systematyczny z metaanalizą Yang 2018 (szczegóły przedstawiono w rozdziale 4.3 Komentarz Agencji) oraz opracowanie wtórne Kim 2018, które nie spełnia jednak kryteriów Cook odnośnie przeglądów systematycznych. Poza tym odnaleziono badanie II fazy (Schlenk 2018) oceniające efektywność kliniczną midostauryny dodanej do intensywnej chemioterapii, po której następuje alloHCT i leczenie podtrzymujące midostauryną w monoterapii przez 12 miesięcy, u pacjentów z FLT3-ITD AML. Wnioski z publikacji Kim 2018 oraz Schlenk 2018 przedstawione są w rozdziale 4.2.2 Informacje na podstawie innych źródeł.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka badania RCT włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
RATIFY <u>Źródło finansowania:</u> Novartis	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy w układzie grup równoległych (badanie w toku). Liczba ośrodków: 225 ośrodków w 17 krajach; Liczba ramion: 2 (leczenie indukujące: DA +MIDO vs DA+PLC; leczenie konsolidujące: HD AraC+MIDO vs HD AraC+PLC; leczenie podtrzymujące: MIDO vs PLC) Randomizacja: tak; Zaślepienie: tak; Typ hipotezy: superiority; Interwencje: <u>Grupa A:</u>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Potwierdzona diagnoza AML (>20% komórek blastycznych w szpiku wg klasyfikacji WHO) z wyjątkiem diagnozy APL; • Potwierdzona mutacja FLT3 (IDT lub mutacja punktowa) określona na podstawie analizy opisanej w protokole; • Wiek ≥18 lat i <60 lat; • Brak wcześniejszej CTH stosowanej w leczeniu białaczki lub mielodysplazji, z następującymi wyjątkami: nagła leukafereza, nagłe leczenie hiperleukocytozy hydroksymocznikiem przez ≤5 dni, RTH czaszkowa w przypadku leukostazy OUN (ty ko jedna dawka), wspomaganie czynnikami wzrostowymi/cytokinami; • Bilirubina <2,5xULN; 	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS) <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), • przeżycie wolne od choroby (DFS), • toksyczność terapii (AE, SAE), • całkowita remisja (CR), • skumulowana częstość nawrotów (CIR)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>DA+MIDO:</p> <ul style="list-style-type: none"> AraC: 200 mg/m²/doba w dniach 1.–7. DNR: 60 mg/m²/doba w dniach 1.–3. MIDO: 50 mg (2 kapsułki 25 mg)/2 razy na dobę w dniach 8.–21. <p>HD AraC+MIDO:</p> <ul style="list-style-type: none"> AraC: 3000 mg/m³ podawana przez okres 3 godzin co 12 godzin w dniach 1., 3. i 5. MIDO: 50 mg (2 kapsułki 25 mg)/2 razy na dobę w dniach 8.–21. <p>MIDO:</p> <ul style="list-style-type: none"> MIDO: 50 mg (2 kapsułki 25 mg)/2 razy na dobę w dniach 1.–14. każdego 28-dniowego cyklu <p><u>Grupa B:</u></p> <p>DA+PLC:</p> <ul style="list-style-type: none"> AraC: 200 mg/m³/doba w dniach 1.–7. DNR: 60 mg/m³/doba w dniach 1.–3. PLC: 2 kapsułki/2 razy na dobę w dniach 8.–21. <p>HD AraC+PLC:</p> <ul style="list-style-type: none"> AraC: 3000 mg/m³ podawana przez okres 3 godzin co 12 godzin w dniach 1., 3. i 5. PLC: 2 kapsułki/2 razy na dobę w dniach 8.–21. <p>PLC:</p> <ul style="list-style-type: none"> PLC: 2 kapsułki/2 razy na dobę w dniach 1.–14. każdego 28-dniowego cyklu <p>Podtyp wg AOTMiT: IIA;</p> <p>Okres obserwacji: Mediana okresu obserwacji do dnia 7 marca 2016 roku wynosiła <u>59 msc.</u> (publikacja główna do badania). Mediana okresu obserwacji do dnia 1 kwietnia 2015 roku wynosiła <u>60,2 msc.</u> (raport EMA)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Brak innych poważnych chorób współistniejących. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Obecność komórek blastycznych pozytywnych dla AML w płynie mózgowo-rdzeniowym (u pacjentów z objawami neurologicznymi sugerującymi zajęcie OUN zaleca się wykonanie punkcji łądźwiowej); AML spowodowana wcześniejszą RTH lub CTH stosowaną w przypadku leczenia innego nowotworu lub choroby; Mielodysplazja w wywiadzie u pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali leczenie cytotoksyczne (np. AZA, decytabina); Objawowa zastoinowa niewydolność serca; Ciąża i karmienie piersią. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa A: 360 Grupa B: 357</p>	

Tabela 15. Liczba pacjentów w poszczególnych fazach terapii (indukcja, konsolidacja, podtrzymanie), RATIFY

Schemat leczenia indukującego	DA + MIDO	DA + PLC
Liczba pacjentów zrandomizowanych do grupy	360	357
Liczba pacjentów, którzy rozpoczęli przypisane leczenie indukujące	355/360 (99%)	354/357 (99%)
Liczba pacjentów, którzy otrzymali 2. cykl przypisanego leczenia indukującego	81/355 (23%)	101/354 (29%)
Liczba pacjentów, którzy ukończyli przypisane leczenie indukujące	274/355 (77%)	264/354 (75%)
Schemat leczenia konsolidującego	HD AraC + MIDO	HD AraC + PLC

Liczba pacjentów, którzy rozpoczęli przypisane leczenie konsolidujące	231/355 (65%)	210/354 (59%)
Liczba pacjentów, którzy ukończyli przypisane leczenie konsolidujące	129/231 (56%)	103/210 (49%)
Schemat leczenia podtrzymującego	MIDO	PLC
Liczba pacjentów, którzy rozpoczęli przypisane leczenie podtrzymujące	120/231 (52%)	85/210 (40%)
Liczba pacjentów, którzy ukończyli przypisane leczenie podtrzymujące	69/120 (58%)	51/85 (60%)

Szczegółowy opis badania znajduje się w Aneksie D „Szczegółowe wyniki badania RATIFY” AK wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę ryzyka błędu systematycznego badania RATIFY wg zaleceń Cochrane, ocenę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania RATIFY wg. zaleceń Cochrane na podstawie AK wnioskodawcy (zweryfikowane przez AOTMiT)

	RATIFY
generowanie sekwencji losowej (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko
utajenie reguły alokacji (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko
zaślepienie pacjentów i personelu (błąd wykonania, ang. performance bias)	Niskie ryzyko
zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe (błąd detekcji, ang. detection bias)	Nieznane ryzyko
niekompletne dane końcowe (błąd utraty, ang. attrition bias)	Niskie ryzyko
selektywna prezentacja wyników (błąd raportowania, ang. reporting bias)	Niskie ryzyko
inne źródła błędów (ang. other sources of bias)	Niskie ryzyko

RATIFY to wielośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie kontrolowane placebo III fazy w układzie grup równoległych z podwójnym zaślepieniem. Badanie jest w toku. Badanie miało na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa midostauryny z placebo w skojarzeniu ze standardową terapią w zakresie leczenia indukującego i konsolidującego, a w monoterapii w zakresie leczenia podtrzymującego u pacjentów wcześniej nieleczonych z ostrą białaczką szpikową i obecnością mutacji FLT3.

W ramach badania u pacjentów stosowano:

- leczenie indukujące: jeden lub dwa 28-dniowe cykle terapii DA+MIDO lub DA+PLC. W 21. dniu po podaniu 1. cyklu indukującego przeprowadzano aspirację szpiku kostnego, w celu podjęcia decyzji o konieczności zastosowania 2. cyklu leczenia indukującego (w przypadku braku uzyskania całkowitej remisji po 1. cyklu);
- leczenie konsolidujące: cztery 28-dniowe cykle HD AraC + MIDO lub HD AraC + PLC;
- leczenie podtrzymujące: monoterapia MIDO lub PLC przez okres maksymalnie 12 28-dniowych cykli lub do nawrotu choroby, jeżeli ten wystąpił wcześniej.

Do badania włączono dorosłych pacjentów w wieku od 18 do 60 lat nowo zdiagnozowanych, wcześniej nieleczonych z ostrą białaczką szpikową (AML) i potwierdzoną obecnością mutacji FLT3 (o podtypie TKD lub ITD). Natomiast pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) oraz z AML w wyniku wcześniejszej radio- lub chemioterapii wykluczono. Celem badania była ocena porównawcza skuteczności i bezpieczeństwa MIDO vs PLC w skojarzeniu ze standardowym leczeniem, które obejmowało w ramach leczenia indukującego:

DA (daunorubicyna+cytarabina), w ramach leczenia konsolidującego: HD AraC (wysokodawkowa cytarabina), a w ramach leczenia podtrzymującego: brak leczenia. Populacje pacjentów w grupie badanej oraz kontrolnej były porównywalne pod względem mediany wieku (47,1 vs 48,6 lata). Przeprowadzenie alloHSCT (allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych) po terapii konsolidującej nie było obowiązkowe (nie zaplanowano go w protokole badania), natomiast decyzja o wykonaniu tej procedury podejmowana była przez badacza. Pacjenci, którzy otrzymali alloHSCT nie kontynuowali przypisanego leczenia, jednak wciąż objęci byli obserwacją w ramach badania. Cross-over pacjentów między badanymi grupami był niedozwolony. Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu było przeżycie całkowite definiowane w badaniu jako czas od momentu randomizacji pacjenta do jego zgonu bez względu na przyczynę śmierci. W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano m.in. przeżycie wolne od zdarzeń (EFS – event-free survival), przeżycie wolne od choroby (DFS – disease-free survival) czy remisję choroby.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy: wnioskodawca nie przedstawił ograniczeń dotyczących jakości badania RATIFY.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- brak oceny wpływu midostauryny na jakości życia pacjentów w badaniu RATIFY;
- stosunkowo wysokie cenzorowanie pacjentów, zwłaszcza po 42 miesiącu obserwacji, co wynika najprawdopodobniej z braku danych z późniejszych okresów obserwacji dla części pacjentów;
- nieznane ryzyko zaślepienia osoby oceniającej punkty końcowe;
- badanie nie dotyczy skuteczności midostauryny u pacjentów powyżej 60 roku życia, a znaczna część pacjentów leczonych w praktyce klinicznej ma ponad 60 lat. Można spodziewać się, że wynik leczenia prawdopodobnie będzie gorszy niż u młodszych pacjentów;
- niewielki odsetek pacjentów otrzymał midostaurynę jako kontynuację leczenia.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wyniki włączonego do AK badania zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. Do oceny danych dychotomicznych obliczano: parametry względne: ryzyko względne (ang. relative risk, RR) i parametry bezwzględne: różnica ryzyka (ang. risk difference, RD), NNT (ang. number needed to treat) lub NNH (ang. number needed to harm). Parametry NNT lub NNH przedstawiano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie. Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu np. OS, EFS przedstawiano za pomocą hazardów względnych (HR). Parametry względne oraz bezwzględne zostały przedstawione wraz z 95% przedziałem ufności (ang. confidence interval, CI). Wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, prezentowano także w postaci wartości p. Akceptowalna granica poziomu istotności statystycznej to wartość 0,05 ($p \leq 0,05$).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2010, MS Excel 2013, Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Brak porównania bezpośredniego dla MIDO+DA vs DAC oraz brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego ze względu na brak badań randomizowanych dla porównania DAC vs DA przeprowadzonych w populacji docelowej tj. nowo zdiagnozowanych pacjentów z AML z obecnością mutacji FLT3.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Brak jest dowodów na skuteczność midostauryny w połączeniu z innymi alternatywnymi terapiami niż stosowane w badaniu RATIFY, tzn. w leczeniu indukującym z daunorubicyną i cytarabiną (DA), w terapii konsolidującej z wysokodawkową cytarabiną (HD AraC), a w ramach terapii podtrzymującej w monoterapii.
- Ze względu na brak danych odnośnie odsetka pacjentów z mutacją FLT3 w badaniach porównujących schemat DAC vs DA nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego MIDO vs DAC przez wspólny komparator – schemat DA.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Populacja wnioskowana to kwalifikujący się do intensywnej chemioterapii indukującej, dorośli pacjenci z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML) z udokumentowaną obecnością mutacji genu FLT3 - wewnątrzrandemowa duplikacja (ITD) lub mutacją w obrębie domeny kinazy tyrozynowej (TKD).

Wyniki pochodzą z 1 badania RCT – RATIFY. Do analizy wnioskodawcy włączono również 1 przegląd systematyczny oceniający skuteczność oraz bezpieczeństwo midostauryny w ostrej białaczce szpikowej – publikacja Stansfield 2017. Jednak należy zauważyć, iż wiarygodność przeglądu systematycznego oceniono na bardzo niską (zgodnie z kryteriami AMSTAR II). Szczegóły dotyczące publikacji Stansfield 2017 przedstawiono w rozdziale 4.3 Komentarz Agencji.

Badanie RATIFY to wielośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie kontrolowane III fazy w układzie grup równoległych z podwójnym zaślepieniem. Badanie jest w toku. Badanie miało na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa midostauryny z placebo w skojarzeniu ze standardową terapią w zakresie leczenia indukującego i konsolidującego, a w monoterapii w zakresie leczenia podtrzymującego u pacjentów wcześniej nieleczonych z ostrą białaczką szpikową i obecnością mutacji FLT3. W badaniu RATIFY w ramach analizy skuteczności uwzględniono wszystkich zrandomizowanych pacjentów (zgodnie z zaplanowanym leczeniem) – populacja ITT. Jednakże w ramach analizy bezpieczeństwa oceniono jedynie pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku – populacja mITT (zmodyfikowana intencja leczenia).

Dodatkowo w ramach weryfikacji strategii wyszukiwania analitycy Agencji odnaleźli przegląd systematyczny z metaanalizą Yang 2018 (szczegóły przedstawiono w rozdziale 4.3 Komentarz Agencji) oraz opracowanie wtórne Kim 2018, które nie spełnia jednak kryteriów Cook odnośnie przeglądów systematycznych. Poza tym odnaleziono badanie II fazy (Schlenk 2018) oceniające efektywność kliniczną midostauryny dodanej do intensywnej chemioterapii, po której następuje alloHCT i leczenie podtrzymujące midostauryną w monoterapii przez 12 miesięcy, u pacjentów z FLT3-ITD AML. Wnioski z publikacji Kim 2018 oraz Schlenk 2018 przedstawione są w rozdziale 4.2.2 Informacje na podstawie innych źródeł.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

MIDO vs PLC (w skojarzeniu ze standardową terapią - leczenie indukujące i konsolidujące oraz w monoterapii - leczenie podtrzymujące) – badanie RATIFY.

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (OS od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu),
- przeżycie wolne od zdarzeń (EFS od momentu randomizacji do nawrotu choroby, zgonu z jakiegokolwiek powodu lub niepowodzenia w uzyskaniu CR),
- przeżycie wolne od choroby (DFS od momentu uzyskania CR do nawrotu choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu),
- całkowitą remisję (CR określona w protokole jako normalizacja morfologii krwi i szpiku w/lub do dnia 60 wskazująca: <5% komórek blastycznych, bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1\ 000/\mu\text{l}$, liczba płytek krwi $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$, brak komórek blastycznych w krwi obwodowej; prawidłowe odtwarzanie erytrocytów, prawidłową morfologię, brak pałeczek Auera),
- skumulowaną częstość nawrotów (CIR od osiągnięcia remisji do nawrotu choroby).

MIDO vs PLC (porównanie bezpośrednie)

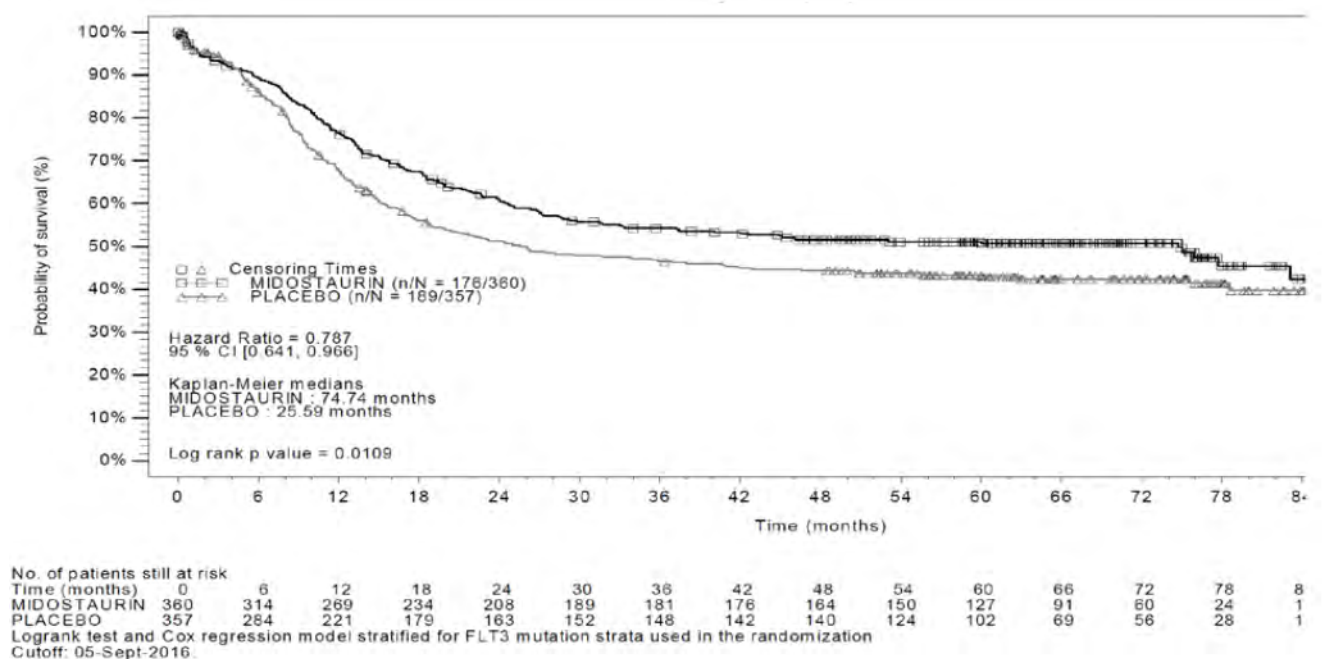
Poniżej przedstawiono wyniki porównania MIDO vs PLC. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Przeżycie całkowite (OS)

Na rycinach poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności w zakresie przeżycia całkowitego.

Na podstawie najbardziej aktualnych danych (EMA 2017) mediana OS dla ramienia MIDO wyniosła 74,74 miesiąca, natomiast w przypadku placebo 25,59 miesiąca, współczynnik HR oszacowano na 0,787 (95% CI: 0,641; 0,966). Poniżej przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera, data odcięcia danych 5 września 2016.

Rycina 4. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca przeżycia całkowitego – uaktualniona analiza (data odcięcia danych 5 września 2016 r.)

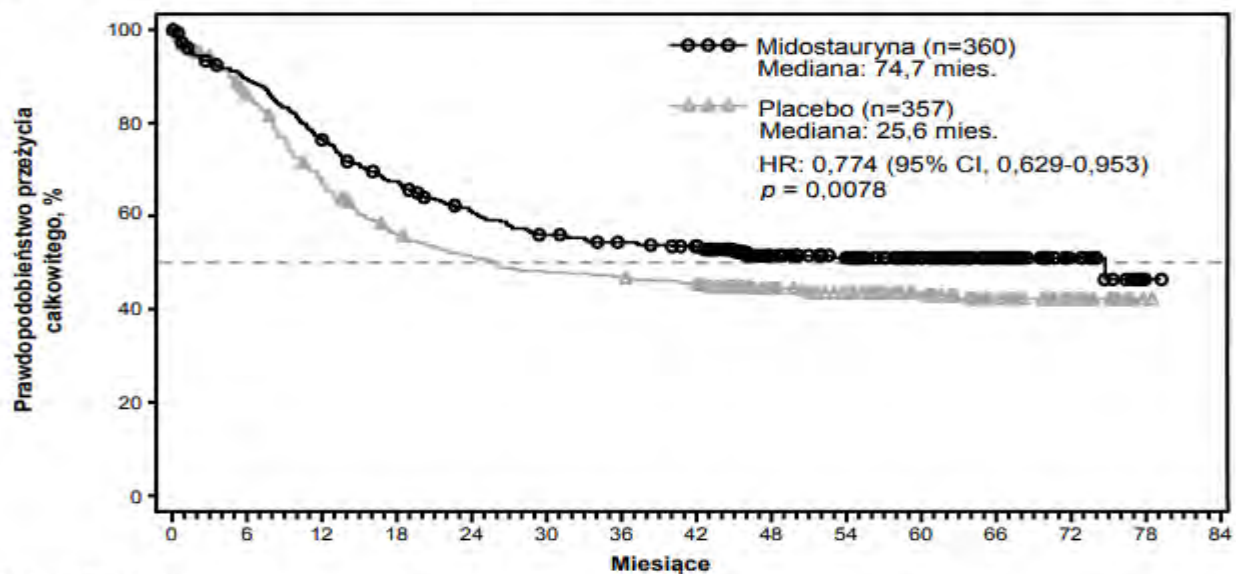


Źródło: EMA 2017

Na podstawie informacji z ChPL leku Rydapt, pierwotna analiza wyników badania została przeprowadzona po okresie obserwacji min. 3,5 roku od momentu randomizacji ostatniego pacjenta. W badaniu RATIFY zaobserwowano istotną statystycznie poprawę OS, przy 23% redukcji ryzyka zgonu u pacjentów w grupie stosującej midostaurynę w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do pacjentów przyjmujących chemioterapię z placebo (HR = 0,774 (95% CI: 0,629; 0,953, p=0,0078).

Poniższa rycina przedstawia krzywą Kaplana-Meiera dotyczącą przeżycia całkowitego (bez cenzorowania pacjentów poddanych zabiegowi przeszczepienia szpiku kostnego), bez podziału na pacjentów poddanych zabiegowi SCT. Wstępna analiza z datą odcięcia danych 1 kwietnia 2015 roku.

Rycina 1 Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca przeżycia całkowitego, bez uwzględnienia SCT

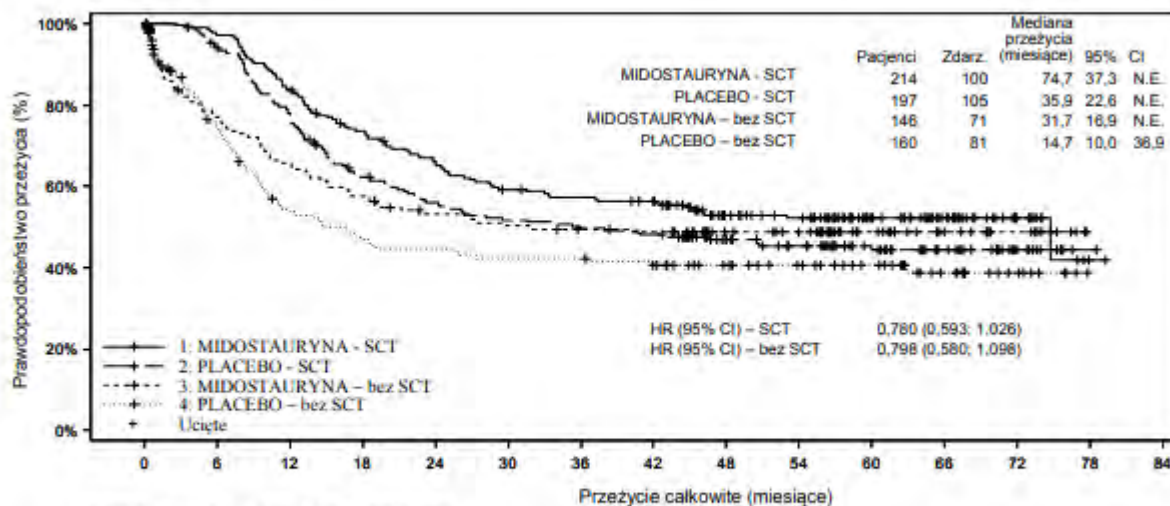


Pacjenci z ryzykiem															
Miesiące	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84
Midostauryna	360	314	269	234	208	189	181	174	133	120	77	50	22	1	0
Placebo	357	284	221	179	163	152	148	141	110	95	71	45	20	1	0

Źródło: ChPL Rydapt

Na poniższych krzywych Kaplana-Meiera przedstawiono wyniki dla przeżycia całkowitego w zależności od wykonania przeszczepienia komórek macierzystych (SCT) u pacjenta. Wstępna analiza z datą odcięcia danych 1 kwietnia 2015 roku.

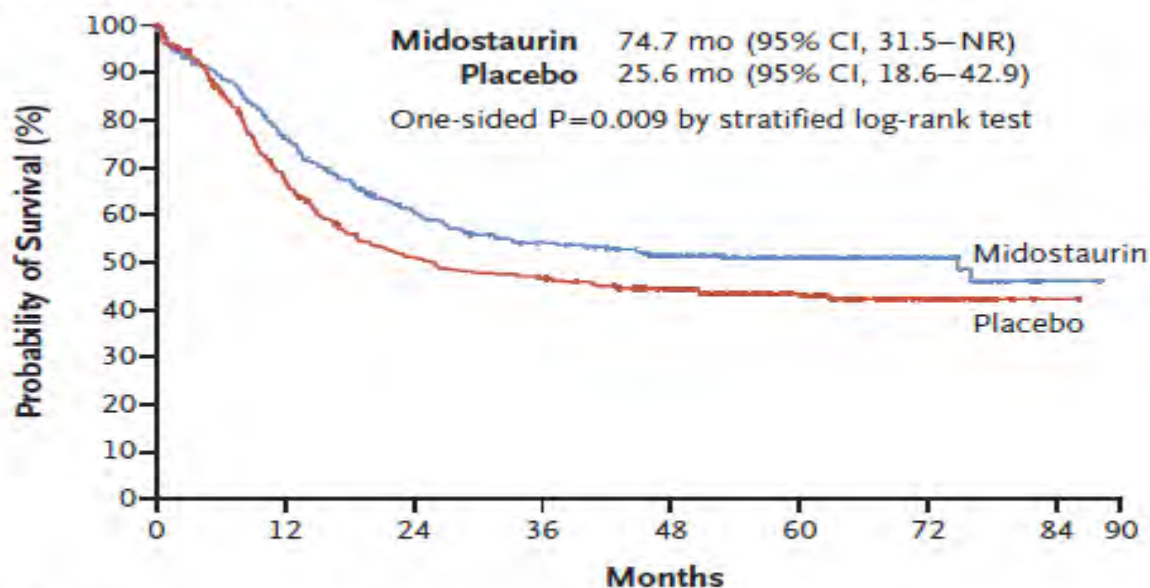
Rycina 2 Krzywa Kaplana Meiera dotycząca przeżycia całkowitego w zależności od SCT w AML



Liczba pacjentów nadal podlegających ryzyku															
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84
1	214	207	178	154	137	122	117	112	84	76	50	33	12	1	0
2	197	184	151	119	106	97	93	90	87	58	42	28	12	1	0
3	148	107	81	80	71	67	64	62	40	44	27	17	10	0	0
4	160	100	70	61	58	55	55	51	43	37	29	17	8	0	0

Źródło: ChPL Rydapt

Rycina 3. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca OS w grupie midostauryny vs grupa placebo (Stone 2017a)

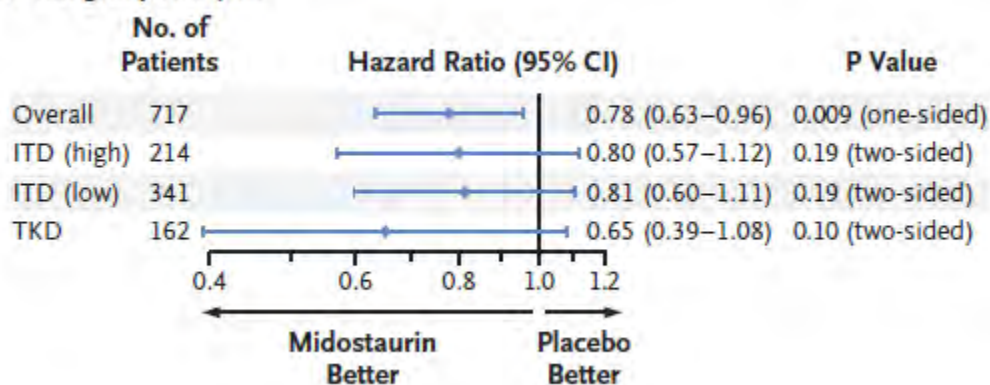
A Median Overall Survival**No. at Risk**

Midostaurin	360	269	208	181	151	97	37	1
Placebo	357	221	163	147	129	80	30	1

NR (ang. not reached) - brak osiągnięcia.

Powyższy wykres przedstawia krzywą Kaplana-Meiera dotyczącą przeżycia całkowitego w grupie midostauryny w porównaniu z grupą placebo z publikacji Stone2017a. Znaczniki na krzywej wskazują na cenzorowanie danych.

Rycina 4. Porównanie dotyczące przeżycia całkowitego w grupie midostauryny vs placebo ze względu na podtyp mutacji FLT3

B Subgroup Analysis

Źródło: Stone 2017a

Na powyższej rycinie zaprezentowano porównanie pomiędzy grupami badanymi dotyczące przeżycia całkowitego ze stratyfikacją ze względu na podtyp mutacji FLT3: mutacja wewnątrzkomórkowej domeny kinazy tyrozynowej (TKD) lub wewnątrzrandemowej duplikacji (ITD) z wysokim (>0,7) lub niskim stosunkiem (0,05-0,7) alleli zmutowanych do „dzikich”, odpowiednio ITD wysoki (high) i ITD niski (low). Mediana okresu obserwacji: 59 mies. (cut-off: 7 marca 2016 roku). W badaniu zaobserwowano skuteczność midostauryny w skojarzeniu z chemioterapią w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów bez względu na posiadany podtyp mutacji FLT3 – ogólnie HR=0,78 [0,63;0,96].

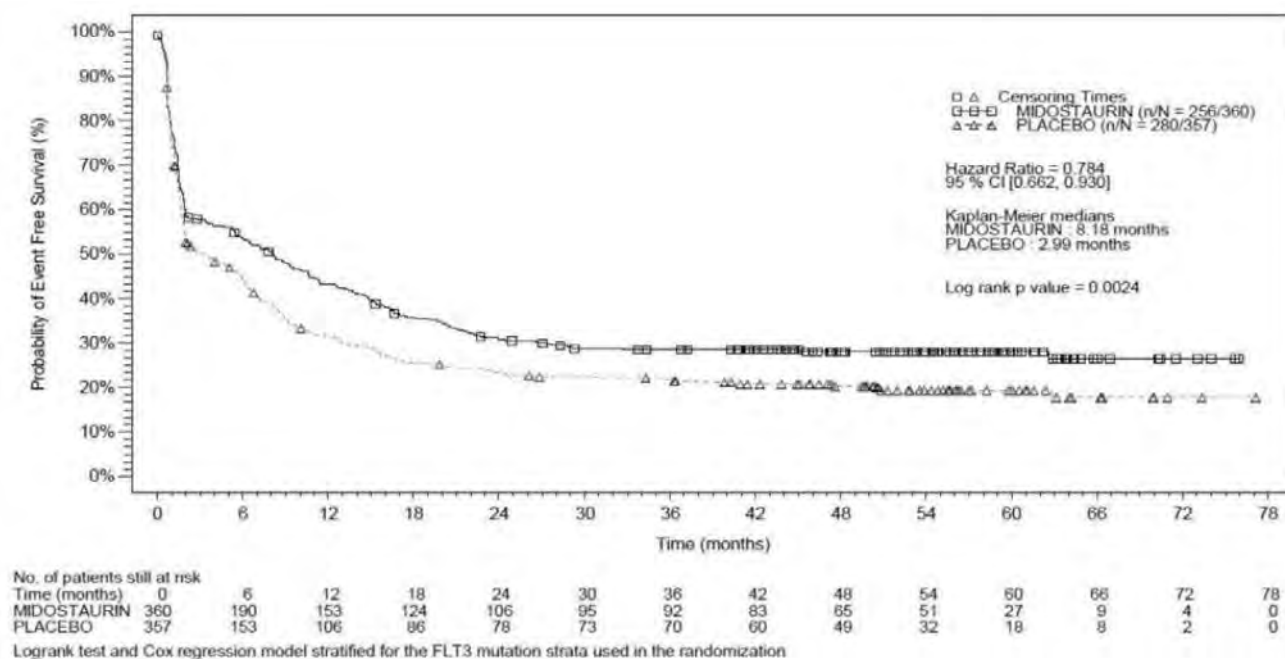
Przeżycie wolne od choroby i zdarzeń (nieuzyskanie remisji, nawrót, zgon)

Na rycinie i wykresach poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności w zakresie przeżycia wolnego od choroby i zdarzeń.

EFS (przeżycie wolne od zdarzeń - ang. event-free survival) definiowane jako czas od momentu randomizacji do nawrotu choroby, zgonu z jakiegokolwiek powodu lub niepowodzenia w uzyskaniu CR. Takie jak: zgon, nawrót choroby lub niepowodzenie w uzyskaniu całkowitej remisji.

DFS (przeżycie wolne od choroby - ang. disease-free survival) definiowane jako czas od momentu uzyskania CR do nawrotu choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu.

Rycina 5. Krzywa Kaplana-Meiera w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń - EFS (CR określona w protokole - osiągnięta do lub w 60. dniu leczenia), bez cenzorowania w zakresie wykonania przeszczepienia komórek macierzystych



Źródło: EMA 2017

Powyższa rycina prezentuje krzywą Kaplana-Meiera w zakresie wyników z badania RATIFY dotyczących uzyskania przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) przy dodaniu midostauryny do standardowej terapii w porównaniu do placebo z uwzględnieniem definicji CR określonej w protokole (osiągnięta do lub w 60. dniu leczenia). Mediana dla ramienia MIDO wyniosła 8,18 miesiąca, natomiast dla ramienia placebo 2,99 miesiąca, HR wyniósł 0,784 (95% CI: 0,662;0,930).

Tabela 17. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) i przeżycie wolne od choroby (DFS) w badaniu RATIFY - MIDO vs PLC (uwzględnienie różnych definicji całkowitej remisji)

Punkt końcowy	Kryterium	MIDO		PLC		MIDO vs PLC	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
Mediana okresu obserwacji: 59 mies. (cut-off: 7 marca 2016 roku)							
EFS	Gdy uzyskano CR określoną w protokole	360	8,2 mies. [5,4; 10,7]	357	3,0 mies. [1,9; 5,9]	0,78 [0,66; 0,93]	0,002
DFS		212	26,7 mies. [19,4; NE]	191	15,5 mies. [11,3; 23,5]	0,71 [0,55; 0,92]	0,01
EFS	Gdy uzyskano CR o poszerzonej definicji ^b	360	11,4 mies. [8,9; 15,3]	357	6,2 mies. [4,7; 7,6]	0,73 [0,61; 0,87]	<0,001

Punkt końcowy	Kryterium	MIDO		PLC		MIDO vs PLC	
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95%CI]	Wartość p
Mediana okresu obserwacji: 60,2 mies. (42–81; cut-off: 1 kwietnia 2015 roku)							
EFS	Ogółem	360	10,2 mies. [bd]	357	5,6 mies. [bd]	0,73 [0,61; 0,87]	<0,001
	Z cenzorowaniem w momencie wykonania alloHSCT	360	10,1 mies. [bd]	357	5,6 mies. [bd]	0,76 [0,63; 0,92]	0,002

NE – nieoznaczalne (ang. not estimable)

Źródło: EMA 2017, raport EUnetHTA 2017

Powyższa tabela prezentuje wyniki z badania RATIFY dotyczące uzyskania przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) i przeżycia wolnego od choroby (DFS) w zakresie dodania midostauryny do standardowej terapii w porównaniu do placebo z uwzględnieniem różnych definicji CR (CR określona w protokole - osiągnięta do lub w 60. dniu leczenia; CR o poszerzonej definicji - CR osiągnięta w czasie leczenia lub w ciągu 30 dni od zaprzestania terapii).

W zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) i od choroby (DFS) odnotowano w badaniu RATIFY istotnie statystyczną różnicę na korzyść midostauryny vs placebo w skojarzeniu ze standardową terapią w przypadku pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję (CR) zgodnie z protokołem (EFS – HR=0,78 [0,66; 0,93]; DFS – HR=0,71 [0,55; 0,92]), jak i uzyskali CR o poszerzonej definicji (EFS – HR=0,73 [0,61; 0,87]). W zakresie EFS z cenzorowaniem w momencie wykonania alloHSCT różnica pomiędzy grupami także była istotna statystycznie z przewagą midostauryny HR=0,76 [0,63; 0,92].

Tabela 18. Odsetki pacjentów z przeżyciem wolnym od zdarzeń (EFS) w badaniu RATIFY - MIDO vs PLC. Mediana okresu obserwacji: 60,2 mies. (42–81; cut-off: 1 kwietnia 2015 roku)

Czas od randomizacji	MIDO (n/N (%))	PLC (n/N (%))	RR [95%CI]	NNT [95% CI]
1 rok	169/360 (47%)	118/357 (33%)	1,42 [1,18; 1,71]	8 [5; 15]
3 lata	115/360 (32%)	82/357 (23%)	1,39 [1,09; 1,77]	12 [7; 41]
5 lat	112/360 (31%)	75/357 (21%)	1,48 [1,15; 1,91]	10 [7; 27]

Źródło: Raport EUnetHTA 2017

Remisja choroby i czas do jej uzyskania

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności w zakresie remisji choroby.

Tabela 19. Uzyskanie remisji choroby w badaniu RATIFY - MIDO vs PLC (uwzględnienie różnych definicji całkowitej remisji oraz faz leczenia)

Punkt końcowy	MIDO (n/N (%))	PLC (n/N (%))	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Dla pacjentów, którzy uzyskali CR określoną w protokole				
CR ogółem	212/360 (59%)	191/357 (54%)	1,10 [0,97; 1,25]	0,05 [-0,02; 0,13] ^a
CR do końca 1. cyklu leczenia indukującego	186/355 (52%)	154/354 (44%)	1,20 [1,03; 1,41]	NNT = 12 [7; 64]
CR do końca 2. cyklu leczenia indukującego	14/81 (17%)	26/101 (26%)	0,67 [0,38; 1,20]	-0,08 [-0,20; 0,03]
CR w trakcie leczenia konsolidującego	5/231 (2%)	4/210 (2%)	1,14 [0,31; 4,18]	0,003 [-0,02; 0,03]
CR po zaprzestaniu leczenia	7/124 (6%) ^c	7/144 (5%) ^c	1,16 [0,42; 3,22]	0,01 [-0,05; 0,06]
Dla pacjentów, którzy uzyskali CR o poszerzonej definicji				
CR ogółem	244/360 (68%)	216/357 (61%)	1,12 [1,004; 1,25]	NNT = 14 [8; 368]^b

a) Wartość p raportowana w publikacji głównej: 0,15, w raporcie EMA: 0,073.

b) Wartość p raportowana w publikacji 0,04.

c) Przyjęto liczbę N pacjentów po zaprzestaniu leczenia indukującego.

Powyższa tabela prezentuje wyniki z badania RATIFY dotyczące uzyskania remisji choroby w porównaniu dodania midostauryny vs placebo do standardowej terapii, uwzględniono także różne definicje całkowitej remisji (określona w protokole lub o poszerzonej definicji) i faz leczenia. Powyższa tabela pochodzi z AK wnioskodawcy.

Przyjęto, że dla CR ogółem mediana okresu obserwacji wynosiła 59 mies. (cut-off: 7 marca 2016 roku), a dla pozostałych punktów CR mediana wynosiła 60,2 mies. (42–81; cut-off: 1 kwietnia 2015 roku), dane te pochodzą z raportu EMA. Dodatkowo wyniki dla CR ogółem raportowano w przeliczeniu na liczbę pacjentów zrandomizowanych do poszczególnych ramion w badaniu, natomiast wyniki dla CR w poszczególnych okresach leczenia raportowano w przeliczeniu na liczbę pacjentów, którzy otrzymali/zaprzestali terapię w analizowanym okresie czasu.

W badaniu RATIFY odnotowano istotnie statystycznie zwiększenie odsetka pacjentów w grupie przyjmującej dodatkowo midostaurynę do standardowej terapii, którzy uzyskali całkowitą remisję ostrej białaczki szpikowej zgodnie z poszerzoną definicją CR, czyli całkowita remisja została osiągnięta w czasie terapii lub w ciągu 30 dni od jej zakończenia (RR=1,12 [1,004; 1,25]; NNT = 14 [8; 368]). Istotnie statystycznie zwiększenie odsetka uzyskania CR odnotowano także w grupie pacjentów stosujących midostaurynę w trakcie pierwszego cyklu leczenia RR=1,20 [1,03; 1,41]; NNT = 12 [7; 64].

Tabela 20. Uzyskanie całkowitej remisji w ciągu 60 dni od rozpoczęcia terapii

	MIDOSTAURIN N=360 n (%)	PLACEBO N=357 n (%)	Difference in proportions and 95% CI [1]	p-value [2]
Complete remission				
Complete remission	212 (58.9)	191 (53.5)	0.05 (-0.02,0.13)	0.073
Induction - end of cycle 1	186 (51.7)	154 (43.1)	0.09 (0.01 ,0.16)	
Induction – end of cycle 2	14 (3.9)	26 (7.3)	-0.03 (-0.07,-0.00)	
Consolidation	5 (1.4)	4 (1.1)	0.00 (-0.01,0.02)	
After treatment discontinuation	7 (1.9)	7 (2.0)	-0.00 (-0.02,0.02)	
No complete remission	148 (41.1)	166 (46.5)		

[1] Wald 95% Confidence Interval.

[2] One-sided p-value calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test for two proportions adjusted for the FLT3 randomization stratum.

Complete Remission is only considered if it occurs by 60 days after initial induction therapy started.

For the Overall category, CRs which occurred outside of induction but within 60 days are considered.

Źródło: Raport EMA 2017

Powyższa tabela pochodzi z raportu EMA 2017. Około 59% pacjentów stosujących dodatkowo midostaurynę do standardowej terapii uzyskało całkowitą remisję, natomiast w grupie przyjmującej dodatkowo placebo około 54% pacjentów uzyskało CR. W trakcie pierwszego cyklu ok. 52% pacjentów z grupy midostauryny uzyskało całkowitą remisję, a w grupie placebo 43% chorych. Natomiast po zaprzestaniu terapii ok. 2% pacjentów z obydwu grup uzyskało CR.

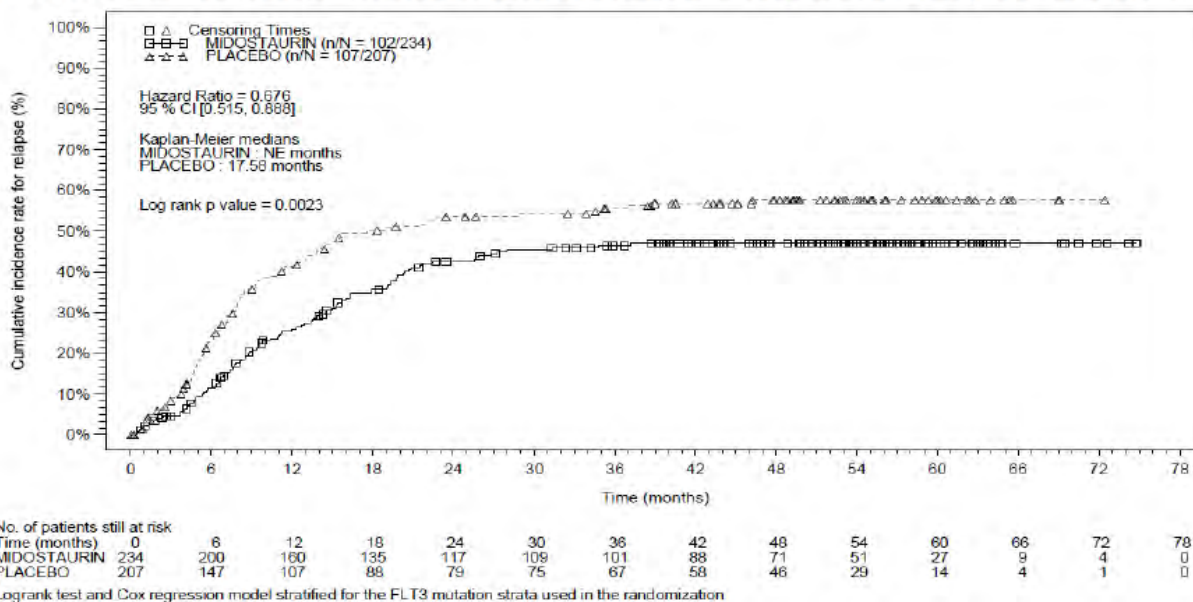
Komentarz Agencji:

Dwie powyżej przedstawione tabele przedstawiają te same wyniki, jednakże wnioskodawca w swojej analizie zaznaczył, że dane pochodzą z raportu EMA 2017. Jak można zauważyć wyniki odsetków różnią się. Wynika to z tego, że wnioskodawca dokonał własnych obliczeń. Raport EMA odnosi się w poszczególnych punktach do ogólnej liczby zrandomizowanych pacjentów w badaniu. Natomiast wnioskodawca uwzględnił w poszczególnych punktach liczbę pacjentów, którzy faktycznie otrzymali dawkę leku w kolejnych fazach. Np. w grupie przyjmującej midostaurynę w trakcie leczenia konsolidującego leczonych było 231 pacjentów, a raport EMA odnosi się do wszystkich pacjentów, czyli 360. Z tych rozbieżności wynikają inne wyniki poszczególnych odsetków otrzymania całkowitej remisji w kolejnych grupach. Przykładem dużych rozbieżności odsetków jest punkt uzyskania CR do końca 2. cyklu leczenia indukującego: w grupie midostauryny wnioskodawca – 17% vs EMA 4%, a w grupie placebo wnioskodawca – 26% vs EMA 7%.

Nawrót choroby

Rycina 6. Skumulowany odsetek nawrotów choroby

Figure 16. Cumulative incidence of relapse, considering all complete remissions in induction and non-censored at the time of Stem Cell Transplantation - Study A2301 (FAS) Full Analysis Set



Źródło: raport EMA 2017

Tabela 21. Skumulowana częstość nawrotów (CIR) oraz mediana czasu do nawrotu choroby w badaniu RATIFY

Mediana okresu obserwacji	MIDO		PLC		MIDO vs PLC	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	CIR HR [95%CI]	Wartość p
Ogółem						
59 mies.	212	NE [NE; 31,3]	191	NE [NE; 17,6]	bd	0,13
60,2 mies.*	234	NE [bd]	207	17,6 mies. [bd]	0,68 [0,52; 0,89]	0,002
Z cenzorowaniem w momencie przebycia alloHSCT						
60,2 mies.*	234	21,5 mies. [bd]	207	14,8 mies. [bd]	0,76 [0,56; 1,03]	0,039

NE – nieoznaczalne (ang. *not estimable*)

* Dane pochodzą z raportu EUnetHTA 2017.

Na powyższej krzywej Kaplana-Meiera i w tabeli przedstawiono skumulowane ryzyko nawrotu w analizie bez cenzorowania w momencie przeszczepienia komórek macierzystych, dodatkowo w tabeli zaprezentowano wyniki z cenzorowaniem. Skumulowane ryzyko nawrotu było istotnie statystycznie niższe jedynie w okresie obserwacji 60,2 miesiące w grupie pacjentów otrzymujących dodatkowo do standardowej terapii midostaurynę HR= 0,68 [0,52; 0,89]; p=0,002 vs placebo p=0,13 (bez cenzorowania alloHSCT).

Zaprzestanie terapii

Tabela 22. Zaprzestanie terapii w badaniu RATIFY. Mediana okresu obserwacji: 59 mies. (cut-off: 7 marca 2016 roku)

Przyczyna zaprzestania terapii	Rodzaj leczenia			
Leczenie indukujące				
Przyczyna	DA + MIDO	DA + PLC	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Ogółem	124/355 (35%)	144/354 (41%)	0,86 [0,71; 1,04]	-0,06 [-0,13; 0,01]
Z powodu AE	15/355 (4%)	8/354 (2%)	1,87 [0,80; 4,35]	0,02 [-0,01; 0,05]
Z powodu zgonu	16/355 (5%)	11/354 (3%)	1,45 [0,68; 3,08]	0,01 [-0,01; 0,04]
Leczenie konsolidujące				
Przyczyna	HD AraC + MIDO	HD AraC + PLC	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Ogółem	111/231 (48%)	125/210 (60%)	0,81 [0,68; 0,96]	NNT = 9 [5; 46]
Z powodu AE	8/231 (3%)	9/210 (4%)	0,81 [0,32; 2,06]	-0,01 [-0,04; 0,03]
Z powodu zgonu	2/231 (1%)	7/210 (3%)	0,26 [0,05; 1,24]	-0,02 [-0,05; 0,002]
Leczenie podtrzymujące				
Przyczyna	MIDO	PLC	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Ogółem	51/120 (43%)	34/85 (40%)	1,06 [0,76; 1,48]	0,02 [-0,11; 0,16]
Z powodu AE	9/120 (8%)	5/85 (6%)	1,28 [0,44; 3,67]	0,02 [-0,05; 0,08]
Z powodu zgonu	0/120 (0%)	0/85 (0%)	ND	ND

W przypadku zaprzestania terapii jedynie w grupie leczenia konsolidującego odnotowano istotnie statystycznie niższy wynik w grupie pacjentów przyjmujących dodatkowo midostaurynę RR=0,81 [0,68; 0,96]; NNT = 9 [5; 46] w porównaniu do grupy przyjmującej placebo bez względu na przyczynę zakończenia leczenia. Natomiast w leczeniu indukującym i podtrzymującym nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania MIDO vs PLC na podstawie badania RATIFY.

Zdarzenia niepożądane

Tabela 23. Zdarzenia niepożądane (AE) i ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem MIDO vs PLC (badanie RATIFY)

Przyczyna zaprzestania terapii	Ogółem			
	MIDO (n/N (%))	PLC (n/N (%))	RR [95% CI]	RD [95% CI]
Dane z raportu clinicaltrials.gov^a				
SAE ogółem^b	157/355 (44%)	154/354 (44%)	1,02 [0,86; 1,20]	0,01 [-0,07; 0,08]
Dane z raportu EMA^c				
AE ogółem	345/345 (100%)	335/335 (100%)	1,00 [0,99; 1,01]	0,00 [-0,01; 0,01]
AE 3–4. stopnia	344/345 (100%)	335/335 (100%)	1,00 [0,99; 1,01]	-0,003 [-0,01; 0,01]
SAE 3–4. stopnia	162/345 (47%)	163/335 (49%)	0,97 [0,82; 1,13]	-0,02 [-0,09; 0,06]
AE prowadzące do zaprzestania terapii	21/345 (6%) ^d	15/335 (4%)	1,36 [0,71; 2,59]	0,02 [-0,02; 0,05]
Zgony w trakcie leczenia ogółem^e	15/345 (4%) ^f	21/335 (6%) ^f	0,69 [0,36; 1,32]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Zgony (podejrzany związek z leczeniem)^g	9/345 (3%) ^h	7/335 (2%)	1,25 [0,47; 3,31]	0,01 [-0,02; 0,03]
Zgony w ciągu 30 dni od momentu otrzymania alloHSCT	3/88 (3%)	3/86 (3%)	0,98 [0,20; 4,71]	-0,001 [-0,06; 0,05]
Zgony w ciągu 100 dni od momentu otrzymania alloHSCT	6/88 (7%)	11/86 (13%)	0,53 [0,21; 1,38]	-0,06 [-0,15; 0,03]
Dane z raportu EUnetHTA 2017ⁱ				
AE 3–4. stopnia	344/345 (100%)	335/335 (100%)	1,00 [0,99; 1,01]	-0,003 [-0,01; 0,01]
SAE 3–4. stopnia	169/345 (49%)	164/335 (49%)	1,00 [0,86; 1,17]	0,0003 [-0,07; 0,08]
AE 3–4. stopnia (podejrzany związek z leczeniem)^k	269/345 (78%)	252/335 (75%)	1,04 [0,95; 1,13]	0,03 [-0,04; 0,09]
AE 3–4. stopnia prowadzące do wycofania zgody przez pacjenta	23/345 (7%)	17/335 (5%)	1,31 [0,71; 2,41]	0,02 [-0,02; 0,05]
AE 3–4. stopnia prowadzące do zaprzestania terapii	23/345 (7%)	17/335 (5%)	1,31 [0,71; 2,41]	0,02 [-0,02; 0,05]

a) Dane pochodzą z raportu clinicaltrials.gov (NCT00651251). Do analizy bezpieczeństwa włączono 709 pacjentów. Brak danych o okresie obserwacji.

b) Dotyczy tylko leczenia indukującego oraz konsolidującego.

c) Dane pochodzą z raportu EMA. Do analizy bezpieczeństwa włączono 680 pacjentów. Mediana (zakres) okresu obserwacji: 60,2 mies. (42–81; cut-off: 1 kwietnia 2015 roku).

Tabela 24. Zdarzenia niepożądane (AE) 3–5. stopnia MIDO vs PLC (badanie RATIFY - mediana okresu obserwacji: 59 miesięcy)

Punkt końcowy	MIDO (n/N (%))	PLC (n/N (%))	RR [95% CI]	RD/NNH/NNH [95% CI]	Wartość p
Hematologiczne					
Trombocytopenia	346/355 (97%)	342/354 (97%)	1,01 [0,98; 1,04]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,52
Neutropenia	338/355 (95%)	339/354 (96%)	0,99 [0,96; 1,03]	-0,01 [-0,04; 0,03]	0,86
Anemia	329/355 (93%)	311/354 (88%)	1,05 [1,005; 1,11]	NNH = 20 [10; 211]	0,03
Leukopenia	93/355 (26%)	105/354 (30%)	0,88 [0,70; 1,12]	-0,03 [-0,10; 0,03]	0,32

Punkt końcowy	MIDO (n/N (%))	PLC (n/N (%))	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	Wartość p
Limfopenia	68/355 (19%)	78/354 (22%)	0,87 [0,65; 1,16]	-0,03 [-0,09; 0,03]	0,35
Inne zdarzenia dotyczące krwi lub szpiku kostnego	1/355 (<1%)	4/354 (1%)	0,25 [0,03; 2,22]	-0,01 [-0,02; 0,004]	0,22
Ubogokomórkowość szpiku kostnego	0/355 (0%)	1/354 (<1%)	0,33 [0,01; 8,13]	-0,003 [-0,01; 0,005]	0,50
Niehematologiczne					
Gorączka neutropeniczna	290/355 (82%)	292/354 (82%)	0,99 [0,92; 1,06]	-0,01 [-0,06; 0,05]	0,84
Zakażenie	186/355 (52%)	178/354 (50%)	1,04 [0,90; 1,20]	0,02 [-0,05; 0,09]	0,60
Limfopenia	68/355 (19%)	78/354 (22%)	0,87 [0,65; 1,16]	-0,03 [-0,09; 0,03]	0,35
Biegunka	56/355 (16%)	54/354 (15%)	1,03 [0,73; 1,46]	0,01 [-0,05; 0,06]	0,92
Hipokaliemia	49/355 (14%)	60/354 (17%)	0,81 [0,58; 1,15]	-0,03 [-0,08; 0,02]	0,25
Ból	47/355 (13%)	44/354 (12%)	1,07 [0,73; 1,56]	0,01 [-0,04; 0,06]	0,82
Wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej	45/355 (13%)	33/354 (9%)	1,36 [0,89; 2,08]	0,03 [-0,01; 0,08]	0,19
Wysypka lub łuszczenie się skóry	50/355 (14%)	27/354 (8%)	1,85 [1,18; 2,88]	NNH = 15 [9; 52]	0,008
Zmęczenie	32/355 (9%)	37/354 (10%)	0,86 [0,55; 1,35]	-0,01 [-0,06; 0,03]	0,53
Ogólne zapalenie płuc lub nacieki w płucach	28/355 (8%)	29/354 (8%)	0,96 [0,59; 1,58]	-0,003 [-0,04; 0,04]	0,89
Nudności	20/355 (6%)	34/354 (10%)	0,59 [0,34; 0,999]	NNT = 26 [13; 1329]	0,05
Hiponatremia	31/355 (9%)	23/354 (6%)	1,34 [0,80; 2,26]	0,02 [-0,02; 0,06]	0,32
Hiperbilirubinemia	25/355 (7%)	28/354 (8%)	0,89 [0,53; 1,50]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,67
Zapalenie błon śluzowych lub zapalenie jamy ustnej	22/355 (6%)	28/354 (8%)	0,78 [0,46; 1,34]	-0,02 [-0,05; 0,02]	0,38
Hipofosfatemia	19/355 (5%)	29/354 (8%)	0,65 [0,37; 1,14]	-0,03 [-0,07; 0,01]	0,14
Hipokalcemia	24/355 (7%)	21/354 (6%)	1,14 [0,65; 2,01]	0,01 [-0,03; 0,04]	0,76

W trakcie badania RATIFY nie zaobserwowano nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych, jednak odnotowano zdarzenia, które są bezpośrednio związane ze stosowaniem intensywnej chemioterapii w ostrej białaczce szpikowej.

Około 50% pacjentów z obydwu grup doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia, a u około 75% pacjentów odnotowano przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane 3-4 stopnia, które prawdopodobnie było związane ze stosowanym leczeniem. 7% pacjentów w grupie przyjmującej dodatkowo midostaurynę i 5% w grupie z placebo zaprzestało stosowania terapii ze względu na zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia. U prawie 50% pacjentów z obydwu grup (49% w każdej grupie) odnotowano przynajmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane 3-4 stopnia i ponad połowa z nich prawdopodobnie była związana ze stosowaną terapią.

W zakresie ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem i zdarzeń 3-4 stopnia brak jest istotnie statystycznie różnic w porównywanych grupach (MIDO vs PLC).

Dodanie do standardowej terapii midostauryny w porównaniu do zastosowania dodatkowo placebo spowodowało istotnie statystyczny wzrost ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3-5. stopnia. W zakresie zdarzeń hematologicznych była to anemia – MIDO 93% vs PLC 88%; RR=1,05 [1,005; 1,11]; NNH = 20 [10; 211]; p=0,03. Ze zdarzeń niemematologicznych była to wysypka lub łuszczenie się skóry MIDO 14% vs PLC 8%; RR=1,85 [1,18; 2,88]; NNH = 15 [9; 52]; p=0,008. Natomiast nudności występowały statystycznie częściej w grupie placebo, MIDO 6% vs PLC 10%; RR=0,59 [0,34; 0,999]; NNT = 26 [13; 1329]; p=0,05. Wartość p była raportowana w publikacji Stone 2017a.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności praktycznej midostauryny w skojarzeniu z chemioterapią lub w monoterapii.

Dodatkowo w ramach weryfikacji strategii wyszukiwania analitycy Agencji odnaleźli opracowanie wtórne Kim 2018, które nie spełnia jednak kryteriów Cook odnośnie przeglądów systematycznych. Poza tym odnaleziono badanie II fazy (Schlenk 2018) oceniające efektywność kliniczną midostauryny dodanej do intensywnej chemioterapii, po której następuje alloHCT i leczenie podtrzymujące midostauryną w monoterapii przez 12 miesięcy, u pacjentów z FLT3-ITD AML. Skrótowe wnioski z publikacji Kim 2018 oraz Schlenk 2018 przedstawiono poniżej:

Kim 2018

Celem opracowania była ewaluacja skuteczności i bezpieczeństwa midostauryny skojarzonej ze standardową chemioterapią (cytarabiną i daunorubicyna w indukcji oraz cytarabiną w konsolidacji) u nowozdiagnozowanych pacjentów z FLT3+ AML. W tym celu wykonano przeszukanie bazy MEDLINE, wyszukiwanie odbyło się we wrześniu 2017 roku. W publikacji przedstawiono dane z odnalezionych badań I i III fazy (RATIFY). Wyniki jednego badania III fazy zostały szczegółowo przedstawione w ramach niniejszej analizy klinicznej. W ramach opisu badania I fazy przedstawiono wyniki (odsetki CR i AE) dla odmiennych niż wnioskowany schematów dawkowania. Dla wnioskowanego schematu dawkowania przedstawiono odsetek CR, który wynosił 80% (wynik najwyższy spośród 3 testowanych schematów dawkowania). Odsetek 2-letnich przeżyć wynosił 62% u pacjentów z mutacją FLT3 i 52% u pacjentów bez mutacji, 1-roczny DFS natomiast był niższy u pacjentów z mutacją w stosunku do pacjentów bez mutacji, odpowiednio 50% i 60%. Wnioskowany schemat dawkowania był również najlepiej tolerowany (wśród 3 badanych schematów), około 70% pacjentów przyjęło całość terapii indukcyjnej, 75% pacjentów (spośród rozpoczynających) ukończyło pełną terapię konsolidacyjną. Odsetek dyskontynuacji leczenia wyniósł 35%. Najczęściej raportowana toksyczność niehematologiczna to nudności, wymioty i biegunka.

Schlenk 2018

Celem badania była ocena czy dodatek midostauryny do intensywnej chemioterapii, po której następuje allo-HCT, a następnie monoterapia MIDO w podtrzymaniu przez 12 miesięcy ma pozytywny wpływ na wyniki w porównaniu do historycznej kontroli. Do badania włączano pacjentów z nowozdiagnozowanym FLT3-ITD AML w wieku od 18 do 70 roku życia. Włączono 292 pacjentów, z czego 8 (3%) zostało wykluczonych z oceny, ostatecznie uwzględniono dane dla 284 pacjentów (198 w wieku 18-60 lat oraz 86 w wieku 61-70 lat), z czego 279 otrzymało co najmniej 1 dawkę MIDO. W ramach historycznej grupy kontrolnej uwzględniono dane 415 pacjentów. Pacjenci badania byli starsi i częściej występowało u nich wtórne AML.

W ramach indukcji pacjenci otrzymywali schemat DA 7+3 oraz MIDO, w przypadku uzyskania PR pacjent mógł otrzymać drugi cykl indukcyjny, identyczny z pierwszym. Pacjenci, którzy uzyskali CR lub CRi (niekompletna odpowiedź hematologiczna) otrzymywali alloHCT (1 cykl leczenia konsolidacyjnego był opcjonalny). W przypadku niemożności wykonania alloHCT pacjenci otrzymywali do 4 cykli leczenia konsolidacyjnego (wysokodawkowa cytarabiną, 3g/m², a pacjenci w wieku >65 lat 1g/m²). W ramach leczenia podtrzymującego podawano MIDO wszystkim pacjentom po alloHCT lub terapii konsolidującej.

Mediana okresu obserwacji wynosiła 28,9 miesiąca (95% CI: 25,0; 33,6). Mediana i 2-letni OS i EFS wyniosły odpowiednio 26,0 miesiąca (95% CI: 18,9; 37,0), 50,9% (95% CI: 44,9; 57,6) oraz 13,2 miesiąca (95% CI: 10,0; 18,3), 37,7% (95% CI: 32; 44,3). HR dla EFS w porównaniu z grupą historyczną oszacowano na 0,58 (95% CI: 0,48; 0,70, p<0,001). Nie podano informacji odnośnie porównania OS z grupą historyczną.

W ramach terapii indukcyjnej, po 1 cyklu 172 z 284 (60,6%) pacjentów uzyskało CR/CRi, 54 (19%) uzyskało PR, 44 (15,5%) miało chorobę oporną a 14 (5%) pacjentów zmarło. Spośród 61 (51 z PR i 10 z CR) pacjentów, którzy otrzymali 2 cykl indukcyjny 55 uzyskało CR/CRi, 4 wykazało chorobę oporną a 2 zmarło. Ogólnie po indukcji 217 z 284 (76,4%) pacjentów uzyskało CR/CRi, 51 (18%) uzyskało PR a 16 (5,6%) zmarło. W grupie historycznej 286 z 415 (68,9%) uzyskało CR/CRi.

Zabieg alloHCT planowany był u wszystkich pacjentów z CR/CRi, ale ostatecznie przeprowadzono go u 134 pacjentów (z 217 którzy po indukcji uzyskali CR/CRi). 13 pacjentów przeszło alloHCT po 1 cyklu indukcyjnym, 20 po 2 cyklu indukcyjnym, 83 po 1 cyklu i 18 po 2 cyklach terapii konsolidującej. Dodatkowo 73 pacjentów otrzymało alloHCT poza protokołem badania (23 po pierwszym CR/CRi poza protokołem, 16 z chorobą oporną po indukcji lecz z CR/CRi po terapii ratunkowej, 15 z chorobą oporną i 19 ze wznową). Ostatecznie 207 z 284 (72,9%)

pacjentów miało alloHCT (155 w wieku 18-60 lat, 52 w wieku 61-70 lat). Wśród 40 pacjentów, którzy nie przeszli zabiegu alloHCT 9, 6, 8 i 17 otrzymało odpowiednio 1, 2, 3 i 4 cykle terapii konsolidującej. W grupie historycznej ogólnie 237 z 415 (57,1%) pacjentów miało alloHCT (122 spośród 286 (42,8%) z CR/CRi).

Terapię podtrzymującą rozpoczęto u 97 z 284 (34%) pacjentów (75 po alloHCT i 22 po terapii konsolidującej). Mediana czasu do terapii podtrzymującej MIDO po alloHCT to 71 dni (zakres: 31-100). Większość pacjentów nie ukończyła 12 miesięcznej terapii podtrzymującej (58,7% po alloHCT i 72,7% po konsolidacji, mediany trwania terapii podtrzymującej to odpowiednio 9 i 10,5 miesiąca).

W czasie terapii podtrzymującej najczęściej zgłaszano zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (70%), zakażenia (51%) i zmiany morfologii krwi (46%). W szczególności u pacjentów rozpoczynających leczenie podtrzymujące po alloHCT częściej obserwowano zaburzenia żołądkowo-jelitowe, infekcje, zmiany morfologii krwi, ból, alergie, dermatologiczne i nerkowe, podczas gdy po konsolidacji obserwowano tendencję do większej liczby zaburzeń rytmu serca.

Raport EUnetHTA

Warto dodać, że w raporcie EUnetHTA, z którego wyniki uwzględnione były w poprzednich rozdziałach, przeprowadzono porównanie pośrednie midostauryny z wysokodawkową daunorubicyną. Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje z ww. opracowania.

Rapid assessment of pharmaceutical technologies using the HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment „Midostaurin with standard chemotherapy in FLT3-positive acute myeloid leukaemia” (6.11.2017 r. w ramach EUnetHTA Joint Action 3 WP 4, project ID: PTJA01)

W raporcie uwzględniono dodatkowo jako komparator wysokodawkową daunorubicynę. W swojej analizie analitycy EUnetHTA dokonali porównania pośredniego midostauryny i wysokodawkowej daunorubicyny. Porównanie midostauryny w skojarzeniu ze standardową chemioterapią indukującą i konsolidującą vs wysokodawkowa daunorubicyna w terapii indukującej przeprowadzono metodą Buchera. W niniejszej analizie nie dokonano porównania pośredniego jw. ze względu na nieuwzględnienie takiego komparatora (co w świetle wytycznych klinicznych i opinii ekspertów wydaje się w pełni uzasadnione). **Wyniki tego porównania nie wykazały różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie przeżycia ogólnego.** Szczegółowe wyniki oraz ograniczenia porównania pośredniego zawarto w raporcie EUnetHTA.

4.2.2.2. **Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne**

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania midostauryny opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Neutropenia i zakażenia

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Rydapt w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią występowała neutropenia (patrz punkt 4.8). Ciężka neutropenia (ANC $<0,5 \times 10^9/l$) była na ogół odwracalna po wstrzymaniu podawania produktu leczniczego Rydapt aż do powrotu liczby neutrofilów do wartości początkowych i odstawieniu leku w badaniach z ASM, SM-AHN i MCL. Należy regularnie kontrolować liczbę białych krwinek, zwłaszcza na początku leczenia.

U pacjentów, u których wystąpi ciężka neutropenia o niewyjaśnionej etiologii, leczenie produktem leczniczym Rydapt należy przerwać do czasu, gdy ANC wyniesie $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Produkt leczniczy Rydapt należy odstawić u pacjentów, u których wystąpi nawracająca lub przedłużająca się ciężka neutropenia, podejrzewana o związek z produktem leczniczym Rydapt.

Przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Rydapt w monoterapii należy opanować wszelkie czynne, ciężkie zakażenia. Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia, w tym wszelkich zakażeń związanych ze stosowaniem aparatury medycznej, a w przypadku

rozpoznania zakażenia, należy szybko wdrożyć odpowiednie leczenie, w tym w razie konieczności, odstawić produkt leczniczy Rydapt.

Zaburzenia czynności serca

Pacjenci z objawową zastoinową niewydolnością serca byli wykluczeni z badań klinicznych. W badaniach z ASM, SM-AHN i MCL występowały zaburzenia czynności serca, takie jak zastoinowa niewydolność serca (ang. congestive heart failure - CHF) (w tym przypadki śmiertelne) i przejściowe obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction - LVEF). W randomizowanym badaniu z AML nie obserwowano różnic dotyczących CHF pomiędzy grupą otrzymującą Rydapt + chemioterapię a grupą otrzymującą placebo + chemioterapię. U pacjentów podlegających ryzyku Rydapt należy stosować z zachowaniem ostrożności, a pacjenci wymagają ścisłego monitorowania poprzez ocenę LVEF, jeśli wystąpią wskazania kliniczne (na początku leczenia i w czasie jego trwania).

U pacjentów leczonych midostauryną odnotowano zwiększoną częstość wydłużenia odstępu QTc jednak nie znaleziono mechanistycznego wyjaśnienia dla tej obserwacji. Należy zachować ostrożność u pacjentów z ryzykiem wydłużenia QTc (np. spowodowanym jednoczesnym stosowaniem produktów leczniczych i (lub) zaburzeniami równowagi elektrolitowej). Należy rozważyć ocenę odstępu QT w badaniu EKG, jeśli Rydapt jest przyjmowany jednocześnie z produktami leczniczymi, które mogą wydłużać odstępek QT.

Toksyczność płucna

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Rydapt w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią występowała choroba śródmiąższowa płuc i zapalenie płuc, w niektórych przypadkach zakończone zgonem. Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów płucnych wskazujących na chorobę śródmiąższową płuc lub zapalenie płuc oraz odstawić Rydapt u pacjentów z objawami płucnymi wskazującymi na chorobę śródmiąższową płuc lub zapalenie płuc, o nasileniu \geq stopnia 3 (wg NCI CTCAE).

Toksyczne działanie na zarodek i płód oraz karmienie piersią

Należy poinformować kobiety w ciąży o potencjalnym ryzyku dla płodu; należy doradzić kobietom w wieku rozrodczym wykonanie testu ciążowego w okresie 7 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rydapt oraz stosowanie skutecznej antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Rydapt i przez co najmniej 4 miesiące po jego zakończeniu. Kobiety stosujące antykoncepcję hormonalną powinny dodatkowo stosować barierową metodę antykoncepcyjną.

Z uwagi na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych produktu leczniczego Rydapt u dzieci karmionych piersią, kobiety powinny zaprzestać karmienia piersią podczas leczenia produktem leczniczym Rydapt i przez co najmniej 4 miesiące po zakończeniu leczenia.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność rozważając podanie midostauryny pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i starannie ich monitorować w kierunku działań toksycznych.

Ciężkie zaburzenia czynności nerek

Należy zachować ostrożność rozważając podanie midostauryny pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek i należy uważnie monitorować pacjentów pod kątem działań toksycznych.

Interakcje

Wymaga się zachowania ostrożności, gdy midostauryna jest przepisywana jednocześnie z produktami leczniczymi będącymi silnymi inhibitorami CYP3A4, takimi jak m. in. leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol), pewne leki antywirusowe (np. rytonawir), antybiotyki makrolidowe (np. klarytromycyna) i nefazodon, ponieważ mogą one zwiększać stężenie midostauryny w osoczu, zwłaszcza w przypadku (ponownego) rozpoczęcia leczenia midostauryną. Należy rozważyć zastosowanie alternatywnych produktów leczniczych nieposiadających silnego działania hamującego na CYP3A4. W sytuacji braku zadowalającej alternatywy terapeutycznej należy uważnie monitorować pacjentów pod kątem działań toksycznych związanych z midostauryną.

Działania niepożądane - podsumowanie profilu bezpieczeństwa w AML

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%), limfopenią (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%).

Profil bezpieczeństwa w fazie leczenia podtrzymującego

Po dokonaniu odrębnej oceny 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%).

Informacje ze strony URPL, EMA i FDA

Na stronach internetowych URPL, FDA i EMA nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla midostauryny.

Działania niepożądane na podstawie danych WHO

Przeszukano stronę internetową VigiAccess i odszukano listę działań niepożądanych wraz z liczbą ich występowania po zastosowaniu produktu leczniczego zawierającego midostauryny. Najczęściej występowały zaburzenia ogólne, żołądkowo-jelitowe i infekcje.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Liczba działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego zawierającego midostaurynę wg WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany zapalne w miejscu podania	309
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	302
Infekcje	261
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	201
„Investigations” (punkt końcowy uwzględnia m. in. zaburzone parametry krwi)	193
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	120
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	115
Zaburzenia kardiologiczne	81
Zaburzenia układu nerwowego	78
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	78
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	63
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	53
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	49

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	47
Zaburzenia naczyniowe	44
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	30
Zaburzenia psychiczne	21
Zaburzenia systemu immunologicznego	19
Procedury chirurgiczne i medyczne	8
Zaburzenia oka	8
Zaburzenia ucha i błędnika	6
Zaburzenia endokrynologiczne	5
Problemy z produktem	4
Wrodzone, rodzinne i genetyczne zaburzenia	4
Zaburzenia układu rozrodczego i zaburzenia piersi	3

Źródło: <http://www.vigiaccess.org/> [data dostępu 19.03.2019 r.]

4.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny opracowań wtórnych dotyczących stosowania midostauryny w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową z obecnością mutacji genu FLT3 (ITD) lub mutacją w obrębie domeny kinazy tyrozynowej (TKD). Przegląd dowodów naukowych wnioskodawca przeprowadził podczas przeglądu systematycznego do analizy głównej (szczegóły strategii wyszukiwania znajdują się w rozdziale 4.1.2. (Ocena strategii wyszukiwania) niniejszej AWA).

Dodatkowo w ramach weryfikacji strategii wyszukiwania analitycy Agencji odnaleźli przegląd systematyczny z metaanalizą Yang 2018. Ostatecznie do analizy włączono 2 przeglądy systematyczne – Yang 2018 i Stansfield 2017. Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje z odnalezionych opracowań wtórnych.

Yang 2018 (wyniki dla wnioskowanej populacji zostały zaczerpnięta z jedyne odnalezionego badania III fazy - badania RATIFY, które uwzględniono w przeglądzie systematycznym niniejszej AWA)

Cel: Ocena wpływu inhibitorów FLT3 na leczenie AML w przeglądzie systematycznym i metaanalizie.

Metodyka: Przeszukano bazy danych PubMed, Embase i Cochrane Library w poszukiwaniu badań opublikowanych przed sierpniem 2017 r., w których zastosowano inhibitory FLT3 w AML. W przeprowadzonych metaanalizach zastosowano modele o stałym i losowym efekcie, a także oceniono heterogeniczność między badaniami.

Wyniki: Łącznie uwzględniono 26 badań spełniających kryteria włączenia i wykluczenia. Wyodrębniono status i główne wyniki leczenia pacjentów z FLT3, w tym całkowity czas przeżycia (OS), czas przeżycia bez zdarzeń (EFS), czas przeżycia bez nawrotu choroby (RFS), całkowitą remisję (CR) i ogólny odsetek odpowiedzi (ORR) po terapii. W części I poddano analizie pięć badań porównujących dodanie inhibitorów FLT3 i placebo lub ślepej próby do chemioterapii wykazując poprawę OS (HR=0,86 (95% CI: 0,75; 0,99, p=0,03) w grupie inhibitorów FLT3, ale bez znaczącej poprawy EFS (HR=0,86 (95% CI: 0,62; 1,21, p=0,39) i ORR – obiektywny odsetek odpowiedzi (OR=1,10 (95% CI: 0,89; 1,35, p=0,38). Wyniki przedstawione dla midostauryny pochodzą z uwzględnionej w analizie głównej publikacji Stone 2017.

W części II przeanalizowano dwadzieścia jeden badań oceniających korzyści stosowania inhibitorów FLT3 u różnych pacjentów z AML typu FLT3, wykazując, że pacjenci z dodatnią tandemową duplikacją (ITD) FLT3 byli bardziej wrażliwi na leczenie inhibitorem FLT3 i uzyskali lepsze CR (OR=1,89 (95% CI: 1,06; 3,37, p = 0,03)) i ORR (OR=3,07 (95% CI: 2,13;4,43, p<0,001).

Wnioski: Łączne stosowanie inhibitorów FLT3 poprawiło OS, a status FLT3 pacjentów z AML może wpływać na ich wrażliwość na inhibitory FLT3 w zakresie CR i ORR.

Stansfield 2017

Cel: Ocena bezpieczeństwa i skuteczności midostauryny w ostrej białaczce szpikowej (AML) oraz w zespole mielodysplastycznym (MDS).

Metodyka: Autorzy raportu przeprowadzili przegląd systematyczny piśmiennictwa, który objął bazę danych PubMed. Wyszukiwanie obejmowało okres od stycznia 1990 roku do stycznia 2017 roku w celu odnalezienia odpowiednich badań klinicznych dot. stosowania midostauryny. Przeszukano także stronę ClinicalTrials.gov w celu odnalezienia trwających jeszcze badań. Do opracowania włączano badania I, II i III fazy w języku angielskim dotyczące oceny bezpieczeństwa i skuteczności midostauryny u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym. Poszukiwano badań zawierających poprawę zdrowia w zakresie przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolne od zdarzeń (EFS).

Wyniki: Do opracowania włączono 1 badanie RCT oraz 8 badań nierandomizowanych (w tym 7 z mutacją FLT3). W odnalezionym badaniu RCT (RATIFY) mediana OS była znacząco dłuższa w grupie pacjentów leczonych midostauryną niż w grupie placebo (74,7 mies. vs 25,6 mies.), przy braku istotnych różnic w odniesieniu do CR (59% vs 54%). Terapia midostauryną w skojarzeniu z cytotoksyczną chemioterapią prowadziła do uzyskania CR i CRi odpowiednio u 57% i 26% pacjentów (schemat leczenia zawierający bortezomib i MEC (mitoksantron + etopozyd + cytarabina) oraz CR u 22% pacjentów (schemat leczenia zawierający CLAG (kladrybina + wysokodawkowa cytarabina + G-CSF) i ATRA (kwas całkowicie transretinowy)). Terapia midostauryną w skojarzeniu z lekami hipometylującymi (decytabiną lub azacytydyną) prowadziła do uzyskania CR na poziomie 2–18% (w jednym badaniu CR + CRi wyniosła 25%). Midostauryna stosowana w monoterapii powodowała odpowiedź komórek blastycznych oraz poprawę hematologiczną, jednak nie przyczyniała się do

uzyskania CR. W trakcie stosowania midostauryny najczęściej występujące hematologiczne zdarzenia niepożądane to: trombocytopenia, neutropenia oraz anemia.

Wnioski: Midostauryna jest pierwszym doustnym inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI) o szerokim spektrum działania poprawiającym ogólne przeżycie u pacjentów ostrą białaczką szpikową z mutacją genu FLT3. Midostauryna jest ważnym dodatkowym elementem w schemacie leczenia pacjentów z AML. Trwają badania oceniające midostaurynę w warunkach podtrzymujących po allogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych.

Podsumowanie efektywności klinicznej

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Rydapt (midostauryna) stosowanego u kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii indukującej dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML), z udokumentowaną obecnością mutacji genu FLT3. Populacja wnioskowana to dorośli pacjenci z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML) z obecnością mutacji genu FLT3 (ITD) lub mutacją w obrębie domeny kinazy tyrozynowej (TKD), zatem analiza odnosi się do populacji wnioskowanej. W ramach analizy uwzględniono jedno badanie RCT - badanie RATIFY, wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie kontrolowane III fazy w układzie grup równoległych z podwójnym zaślepieniem. Badanie jest w toku. W ramach badania stosowano u pacjentów leczenie indukujące, konsolidujące i podtrzymujące. Do badania włączono dorosłych pacjentów w wieku od 18 do 60 lat nowo zdiagnozowanych, wcześniej nieleczonych z ostrą białaczką szpikową (AML) i potwierdzoną obecnością mutacji FLT3 (o podtypie TKD lub ITD). Celem badania była ocena porównawcza skuteczności i bezpieczeństwa MIDO vs PLC w skojarzeniu ze standardowym leczeniem, które obejmowało w ramach leczenia indukującego: schemat DA (daunorubicyna + cytarabina); w ramach leczenia konsolidującego: schemat HD AraC (wysokodawkowa cytarabina), a w ramach leczenia podtrzymującego: brak leczenia, w ramieniu badanym pacjenci stosowali monoterapię midostauryną. Populacje pacjentów w grupie badanej oraz kontrolnej były porównywalne pod względem mediany wieku (47,1 vs 48,6 lata). Przeprowadzenie alloHSCT (allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych) po terapii konsolidującej nie było obowiązkowe (nie zaplanowano go w protokole badania), natomiast decyzja o wykonaniu tej procedury podejmowana była przez badacza. Pacjenci, którzy otrzymali alloHSCT nie kontynuowali przypisanego leczenia, jednak wciąż objęci byli obserwacją w ramach badania. Cross-over pacjentów między badanymi grupami był niedozwolony.

Ograniczenia dotyczące jakości badania RATIFY to m.in.: brak oceny wpływu midostauryny na jakość życia pacjentów oraz nieznanne ryzyko zaślepienia osoby oceniającej punkty końcowe. Natomiast ograniczenia analizy klinicznej to przede wszystkim brak porównania bezpośredniego midostauryny + DA ze schematem DAC (daunorubicyna+cytarabina+kladrybina) oraz brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego czy brak dowodów na skuteczność midostauryny w połączeniu z innymi alternatywnymi terapiami niż stosowane w badaniu RATIFY.

Skuteczność MIDO vs PLC

Ogólnie w badaniu RATIFY zaobserwowano, że dołączenie midostauryny do standardowej chemioterapii istotnie statystycznie wydłużyło przeżycie całkowite pacjentów z ostrą białaczką szpikową, które było pierwszorzędnym punktem końcowym. Na podstawie najbardziej aktualnych, dostępnych danych mediana OS dla ramienia MIDO wyniosła 74,74 miesiąca, natomiast w przypadku placebo 25,59 miesiąca, współczynnik HR oszacowano na 0,787 (95% CI: 0,641; 0,966). W badaniu zaobserwowano skuteczność midostauryny w skojarzeniu z chemioterapią w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów bez względu na posiadany podtyp mutacji FLT3 – ogółem HR=0,78 (95% CI: 0,63;0,96).

W zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS zdefiniowane jako nawrót choroby, zgon lub niepowodzenie w uzyskaniu całkowitej remisji, mierzone od momentu randomizacji) i od choroby (DFS mierzone od momentu uzyskania całkowitej remisji do nawrotu choroby lub zgonu) odnotowano w badaniu RATIFY istotnie statystyczną różnicę na korzyść midostauryny vs placebo w skojarzeniu ze standardową terapią w przypadku pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję (CR) zgodnie z protokołem (HR dla EFS=0,78 (95% CI: 0,66; 0,93), HR dla DFS=0,71 (95% CI: 0,55; 0,92)), jak i CR o poszerzonej definicji (HR dla EFS=0,73 (95% CI: 0,61; 0,87)). W przypadku uzyskania całkowitej remisji ostrej białaczki szpikowej zgodnie z poszerzoną definicją, czyli całkowita remisja została osiągnięta w czasie terapii lub w ciągu 30 dni od jej zakończenia, odnotowano istotnie statystycznie zwiększenie odsetka pacjentów w grupie pacjentów MIDO (RR=1,12 (95% CI: 1,004; 1,25); NNT=14 (95% CI: 8; 368)). Istotnie statystycznie zwiększenie odsetka uzyskania CR odnotowano także w grupie pacjentów stosujących midostaurynę w trakcie pierwszego cyklu leczenia RR=1,20 (95% CI: 1,03; 1,41); NNT=12 (95% CI: 7; 64). Około 59% pacjentów stosujących dodatkowo midostaurynę do standardowej terapii uzyskało całkowitą remisję, natomiast w grupie przyjmującej dodatkowo placebo około 54% pacjentów.

Skumulowane ryzyko nawrotu było istotnie statystycznie niższe jedynie w okresie obserwacji 60,2 miesięcy w grupie pacjentów otrzymujących dodatkowo do standardowej terapii midostaurynę $HR=0,68$ (95% CI: 0,52; 0,89, $p=0,002$). Prawie 60% pacjentów włączonych do badania i leczonych midostauryną przeszło alloHSCT, tym samym uzyskało cel leczenia.

Bezpieczeństwo MIDO vs PLC

W trakcie badania RATIFY nie zaobserwowano nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych, jednak odnotowano zdarzenia, które są bezpośrednio związane ze stosowaniem intensywnej chemioterapii w ostrej białaczce szpikowej. Około 50% pacjentów z obydwu grup doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia, a u około 75% pacjentów odnotowano przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane 3-4 stopnia, które prawdopodobnie było związane ze stosowanym leczeniem. 7% pacjentów w grupie przyjmującej dodatkowo midostaurynę i 5% w grupie z placebo zaprzestało stosowania terapii ze względu na zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia. U prawie 50% pacjentów z obydwu grup (49% w każdej grupie) odnotowano przynajmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane 3-4 stopnia i ponad połowa z nich prawdopodobnie była związana ze stosowaną terapią.

Dodanie do standardowej terapii midostauryny w porównaniu do zastosowania dodatkowo placebo spowodowało istotnie statystyczny wzrost ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3-5. stopnia. W zakresie zdarzeń hematologicznych była to anemia – MIDO 93% vs PLC 88%; $RR=1,05$ (95% CI: 1,005; 1,11); $NNH=20$ (95% CI: 10; 211, $p=0,03$). Ze zdarzeń niehematologicznych była to wysypka lub łuszczenie się skóry MIDO 14% vs PLC 8%; $RR=1,85$ (95% CI: 1,18; 2,88); $NNH=15$ (95% CI: 9; 52, $p=0,008$). Natomiast nudności występowały statystycznie częściej w grupie placebo, MIDO 6% vs PLC 10%; $RR=0,59$ (95% CI: 0,34; 0,999); $NNT=26$ (95% CI: 13; 1329, $p=0,05$).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi wg ChPL w grupie pacjentów otrzymujących midostaurynę 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%).

Nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności praktycznej midostauryny w skojarzeniu z chemioterapią lub w monoterapii.

Dodatkowo przedstawiono w niniejszej analizie najważniejsze wnioski z raportu EUnetHTA „Midostaurin with standard chemotherapy in FLT3-positive acute myeloid leukaemia”. Raport dotyczy porównania pośredniego midostauryny vs wysokodawkowa daunorubicyna. W niniejszej analizie nie dokonano porównania pośredniego jw. ze względu na nieuwzględnienie tego komparatora. Wyniki tego porównania nie wykazały różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie przeżycia ogólnego. Szczegółowe wyniki oraz ograniczenia porównania pośredniego zawarto w raporcie EUnetHTA.

Podsumowując analiza kliniczna, oparta jest na randomizowanym badaniu RATIFY, oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo leku Rydapt stosowanego u kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii indukującej dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową, z obecnością mutacji genu FLT3, wykazała iż dodanie midostauryny do standardowej terapii (schemat DA) prowadzi do poprawy efektów leczenia. Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy badanymi grupami na korzyść midostauryny m.in. w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego – przeżycia całkowitego.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności produktu leczniczego Rydapt (Midostauryna) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii indukującej, dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML) z udokumentowaną obecnością mutacji genu FLT3 (wewnątrzrandemowa duplikacja (ITD) lub mutacja w obrębie domeny kinazy tyrozynowej (TKD)).

Populacja

Kwalifikujący się do intensywnej chemioterapii indukującej, dorośli pacjenci z nowo rozpoznaną AML z udokumentowaną obecnością mutacji genu FLT3.

Interwencja

Midostauryna w dawce 100 mg na dobę podawana od 8. do 21. dnia 28-dniowego cyklu chemioterapii indukcyjnej daunorubicyną i cytarabiną oraz chemioterapii konsolidującej wysokodawkową cytarabiną, a następnie codziennie w 28 dniowych cyklach monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego.

Komparator

Sekwencja leczenia obejmująca schemat złożony z daunorubicyny i cytarabiny w ramach terapii indukującej, terapię konsolidującą wysokodawkową cytarabiną oraz brak leczenia w ramach terapii podtrzymującej. Faktycznym komparatorem jest placebo, analiza dotyczy porównania MIDO+DA vs DA.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (CUA).

Perspektywa

Płatnik publiczny (NFZ) oraz wspólna (NFZ + pacjent).

Ze względu na zakładany sposób finansowania midostauryny oraz obowiązujący sposób finansowania uwzględnionych interwencji nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za uwzględnione w analizie technologie medyczne. Jedyną różnicą w kosztach z perspektywy pacjentów dotyczy współpłacenia za leki stosowane po przeszczepieniu szpiku w pierwszym okresie po zabiegu. Element ten ma minimalny wpływ na wyniki obliczeń, dlatego wyniki z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów przedstawiono wyłącznie w ramach analizy wrażliwości.

Horizont czasowy

Dożywotni – około 54 lat.

Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne różniące porównywane technologie: koszty kwalifikacji do PL, koszty leków, koszty leczenia indukcyjnego, koszty leczenia konsolidującego, koszty leczenia podtrzymującego, koszty leczenia po niepowodzeniu terapii pierwszej linii, koszty HSCT, koszty po HSCT, koszty opieki medycznej u pacjentów z remisją i z niepowodzeniem leczenia, koszty opieki terminalnej.

Nie uwzględniono kosztów działań niepożądanych, ze względu na brak wykazania różnic IS w ramach AKL.

W analizie uwzględniono proponowane przez podmiot odpowiedzialny zasady umowy podziału ryzyka (RSS)

Model

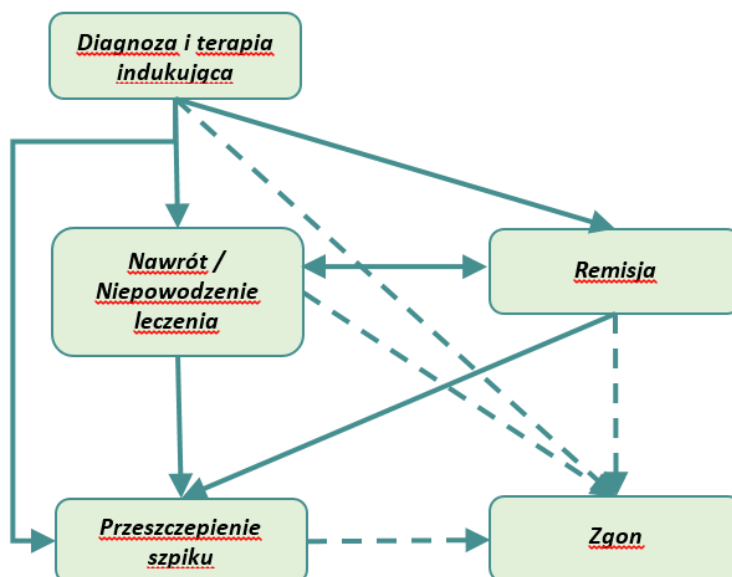
Modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem pacjentów z populacji docelowej za pomocą porównywanych interwencji oparto na modelu ekonomicznym, który dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie danych odpowiadających warunkom polskim w zakresie kosztów, wejściowej charakterystyki populacji (wiek, rozkład płci), tablic trwania życia oraz aktualizacji użyteczności stanów zdrowia na podstawie wyników przeprowadzonego przeglądu systematycznego).

Model został zaimplementowany w programie MS Excel jako kohortowy model Markowa z cyklem o długości 28 dni oraz horyzontem czasowym liczącym 700 cykli (co odpowiada prawie 54 latom i jest tożsamy z horyzontem dożywotnim). Model opracowano przy zastosowaniu techniki *partitioned survival*. Podejście takie umożliwia określenie czasu przebywania pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia bezpośrednio na podstawie krzywych Kaplana-Meiera określonych w ramach badania klinicznego, po tym okresie model bazuje na dopasowanych krzywych.

Struktura modelu została stworzona w oparciu o ścieżki postępowania klinicznego i aktualne wytyczne leczenia nowo zdiagnozowanych pacjentów z AML z obecnością mutacji genu FLT3. Model składa się z 5 stanów:

- diagnoza i terapia indukująca – stan początkowy;
- remisja – stan, w którym znajdują się pacjenci, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie oraz otrzymujący leczenie konsolidujące i podtrzymujące (jeśli zostało włączone do terapii) do momentu nawrotu choroby, przeszczepienia szpiku lub zgonu;
- nawrót / niepowodzenie leczenia – stan obejmujący pacjentów z niepowodzeniem leczenia lub nawrotem choroby, w którym pacjenci przebywają maksymalnie do końca 3. roku analizy;
- przeszczepienie szpiku – zdefiniowany jako stan, w którym znajdują się żywi pacjenci, u których przeprowadzono przeszczepienie szpiku;
- zgon – stan pochłaniający (na podstawie krzywej OS).

Strukturę modelu przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 7. Schemat modelu wykorzystanego w ramach AE wnioskodawcy

Ponadto w modelu uwzględniono uwagi NICE dotyczące stanu *Nawrót* w modelu oryginalnym przedstawione w dokumentach dotyczących oceny stosowania midostauryny w terapii uprzednio nieleczonych chorych na AML (NICE 2017). Eksperti NICE zwrócili uwagę, że model nie daje możliwości odpowiedzi na kolejną linię leczenia i przejścia ze stanu *Nawrót* do stanu *Remisja*, w związku z czym pacjenci, o ile nie przeszli do stanu

Przeszczepienie szpiku, pozostają w stanie *Nawrót* przez długi czas, generując wysokie koszty i niskie efekty zdrowotne (QALY). Pozostawanie w stanie *Nawrót* w wieloletnim horyzoncie pozostaje ponadto w sprzeczności z przebiegiem klinicznym choroby. We wspomnianych dokumentach wskazano, że ok. 10–15% chorych otrzymujących kolejną linię leczenia uzyskuje remisję, zaś pacjenci, którzy nie odpowiadają na kolejne linie leczenia umierają w ciągu kilku miesięcy od nawrotu choroby. Zasadnym wydaje się zatem założenie, że pacjenci przebywający w stanie *Nawrót* przez dłuższy czas (zgodnie z sugestiami ekspertów NICE: 3 lata) osiągają pewien stopień stabilności choroby lub nawet stan zdrowia porównywalny z uzyskaniem częściowej remisji. W odpowiedzi na powyższe uwagi w dostosowaniu modelu oryginalnego zaimplementowano rozwiązanie, w ramach którego stan *Nawrotu* podzielono na dwa podstany: *Nawrót krótkotrwały* i *Nawrót długotrwały*. Stan *Nawrotu krótkotrwałego* reprezentuje 3 pierwsze lata po nawrocie choroby, w których jakość życia jest niska, a koszty opieki medycznej wysokie. Do stanu *Nawrotu długotrwałego* przechodzą pacjenci, u których nawrót choroby utrzymuje się powyżej 3 lat – użyteczności i koszty tego stanu zdrowia stanowią wartości pośrednie pomiędzy użytecznościami i kosztami dla stanów *Nawrót krótkotrwały* i *Remisja*.

Analiza wrażliwości

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili probabilistyczną oraz jednokierunkową, deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano niepewne parametry analizy. Szczegóły dotyczące testowanych parametrów przedstawiono w rozdziale 5.2.3 „Wyniki analizy wrażliwości”.

Ograniczenia analizy

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

- „W analizie przyjęto, że pacjenci pozostający w stanie *Nawrót / Niepowodzenie leczenia* po 3 latach od rozpoczęcia terapii przechodzą z podstanu *Nawrót krótkotrwały* związanego z ciężkim, aktywnym nawrotem choroby do podstanu *Nawrót długotrwały*, który z kolei reprezentuje stabilizację stanu zdrowia pacjenta, a prawdopodobnie nawet częściową remisję. Rozwiązanie to stanowi odpowiedź na uwagi zawarte w analizie weryfikacyjnej NICE do analizy opartej na oryginalnym modelu, który zaadaptowany został w obliczeniach w niniejszym opracowaniu. Wg opinii klinicystów, którą posiłkowano się w oryginalnym modelu, pozostawanie pacjentów w stanie *Nawrotu / Niepowodzenia leczenia* w wieloletnim horyzoncie jest mało prawdopodobne i najbardziej właściwym rozwiązaniem jest przyjęcie, że po 3 latach od rozpoczęcia terapii pacjenci przechodzą do stanu *Remisja*. Założenie to ma charakter konserwatywny, ponieważ korzyści kliniczne i ekonomiczne wynikające z takiego technicznego przeniesienia pacjentów do stanu *Nawrót długotrwały* w modelu są większe w ramieniu DA, niż w ramieniu MIDO + DA. Wariant, w którym zachowano oryginalną dynamikę pozostawania w stanie *Nawrotu / Niepowodzenia leczenia* testowany był w ramach analizy wrażliwości.
- W obliczeniach przyjęto, zgodnie z założeniami oryginalnego modelu wspartymi konsultacjami z klinicystami, że po przekroczeniu horyzontu badania klinicznego (ponad 6 lat terapii) śmiertelność pacjentów pozostających przy życiu odpowiada śmiertelności pacjentów z populacji ogólnej. W rzeczywistości śmiertelność pacjentów z AML, nawet po wielu latach od zakończenia terapii, jest prawdopodobnie w pewnym stopniu wyższa niż w populacji ogólnej.
- Jednym z kryteriów włączenia do badania RATIFY był wiek z zakresu 18–59 lat – średni wiek pacjentów w badaniu określono na 45 lat. W ramach oceny modelu centralnego w NICE wskazano, że wiek ten jest nieadekwatny do rzeczywistego wieku leczonych i dokonano próby określenia średniego wieku pacjentów kwalifikujących się do leczenia MIDO w Anglii, oszacowując go na ok. 60 lat. W publikacji Budziszewska 2015 oceniającej dostępne ścieżki leczenia chorych z AML w wieku >60 lat wskazano, że ok. 68% pacjentów objętych badaniem kwalifikowało się do leczenia w ramach intensywnej chemioterapii. W ramach niniejszej analizy przyjęto (na podstawie wieku pacjentów leczonych w ramach JGP S01: Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.), że średni wiek pacjentów leczonych w Polsce z powodu AML to 54 lata. Parametr ten ma wpływ na śmiertelność ogólną wykorzystaną podczas ekstrapolacji krzywej OS poza horyzontem badania klinicznego. Na podstawie dostępnych danych niemożliwa jest natomiast analiza wpływu średniego wieku pacjentów rozpoczynających leczenie na efekty kliniczne uzyskiwane w horyzoncie badania klinicznego.
- Nie odnaleziono polskich danych dotyczących zużycia zasobów wśród pacjentów z remisją lub nawrotem choroby / niepowodzeniem leczenia w kolejnych latach leczenia w długoletniej perspektywie. Oszacowanie kosztów tych stanów zdrowia oparto na najlepszych dostępnych danych zagranicznych przedstawionych w rekomendacji NICE dotyczącej azacytydyny w leczeniu pacjentów z AML i z odsetkiem blastów >30. Dane te nie umożliwiają uwzględnienia zmian wspomnianych kosztów w czasie, wydaje się natomiast, że w kolejnych miesiącach przebywania pacjenta w danym stanie zdrowia

koszty te powinny maleć (tak jak to ma miejsce w przypadku kosztów opieki nad chorymi po HSCT). Należy jednak podkreślić, że naliczanie stosunkowo wysokiego kosztu remisji choroby w długim horyzoncie czasowym jest rozwiązaniem konserwatywnym, generującym wyższe koszty całkowite w ramieniu MIDO + DA.

- Odsetek pacjentów, u których przeprowadzono procedurę HSCT w kolejnych cyklach modelu określono bezpośrednio na podstawie danych z badania RATIFY. Nie zidentyfikowano dokładniejszych danych dotyczących częstości wykonywania przeszczepień krwiotwórczych komórek macierzystych w kolejnych cyklach i na kolejnych etapach leczenia. Pomimo ewentualnych różnic w praktyce klinicznej w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie (gdzie przeprowadzono badanie RATIFY) a Polską wydaje się, że dane te najlepiej odzwierciedlają możliwe ścieżki leczenia pacjentów z AML.
- W analizie przyjęto szereg założeń kosztowych wynikających z aktualnego systemu rozliczania świadczeń w Polsce. W rzeczywistości po wprowadzeniu midostauryny na wykaz leków refundowanych mogą zostać wprowadzone dodatkowe świadczenia do wyceny procedur wykonywanych u pacjentów stosujących to leczenie. Możliwe jest również, że poszczególni świadczeniodawcy rozliczają świadczenia u pacjentów z AML w odmienny sposób.”

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

W poniższych tabelach i wykresach przedstawiono dane wykorzystane przez autorów niniejszej analizy ekonomicznej.

Tabela 26. Charakterystyka populacji

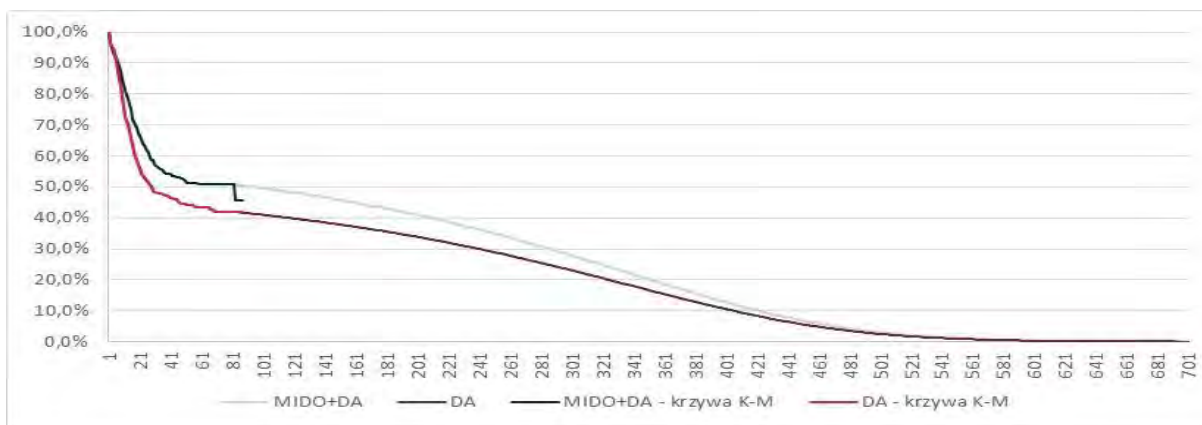
Parametr	Wartość	Źródło
Wiek*	54 lata	Statystyka JGP (grupa S01)
Odsetek mężczyzn*	44,5%	Badanie RATIFY
Powierzchnia ciała	1,9 m ²	Badanie RATIFY

* - wg danych NFZ (pismo znak DGL.4450.53.2019, z dnia 04.03.2019 r.) średni wiek noworozpoznanych pacjentów z ICD-10 C92.0 to 55,6 lat, natomiast odsetek mężczyzn to 51,3%. Uwzględniając powyższe dane współczynnik ICUR rośnie z RSS o ok.5 % (do poziomu ████████ PLN/QALY)

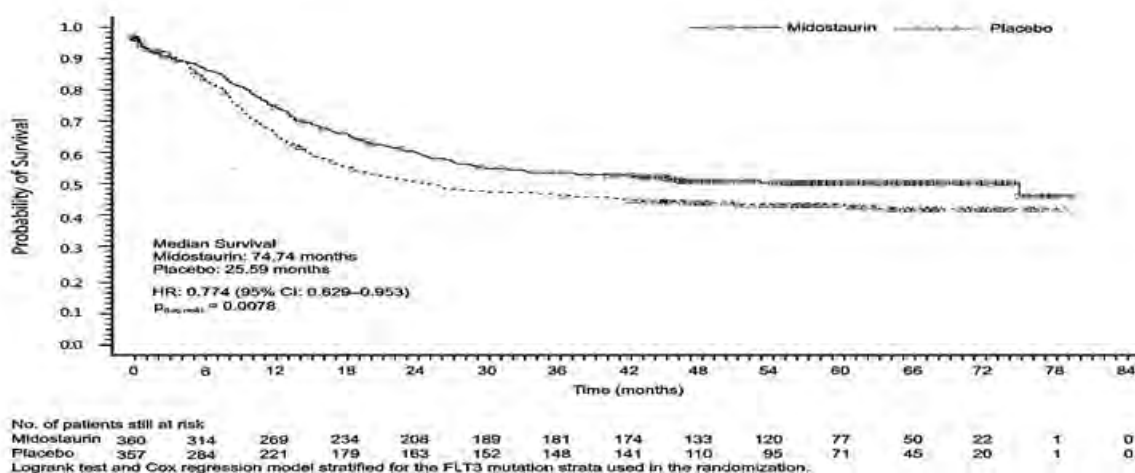
Dane zdrowotne

Poniżej przedstawiono dane odnośnie przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS), nawrotu choroby oraz odsetka pacjentów poddawanych zabiegowi przeczepienia szpiku.

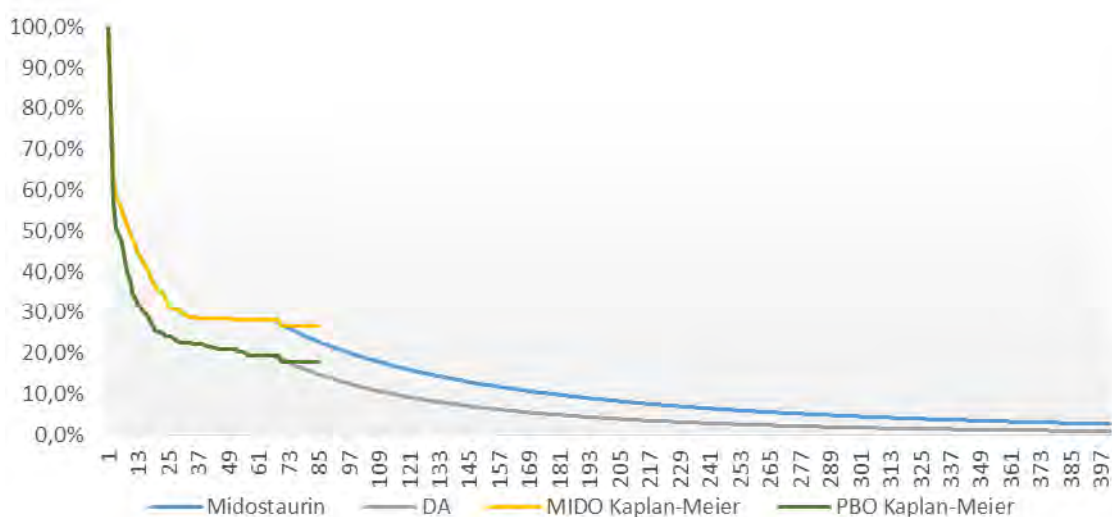
W podstawowym scenariuszu analizy przyjęto model uwzględniający zarówno krzywą KM z badania RATIFY (do 81 cyklu dla OS i 67 cyklu dla EFS) oraz krzywą przeżycia populacji ogólnej poza okresem obserwacji w badaniu klinicznym dla OS i rozkład Weibulla dla EFS (model piecewise). W ramach analizy wrażliwości (scenariusz 4) przetestowano model piecewise łączący krzywą KM z badania klinicznego rozkład Gompertza dla OS – scenariusz ten generuje współczynnik ICUR ████████ względem scenariusza podstawowego (należy jednak zauważyć, że wynika to z przeżycia pacjentów na rozkładzie Weibulla wyższego niż przeżycie populacji ogólnej, co podważa wiarygodność tego scenariusza). W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości nie testowano założeń związanych z EFS. Przyjęcie alternatywnych rozkładów (zamiast Weibulla) ma umiarkowany wpływ na wyniki analizy (██████████)



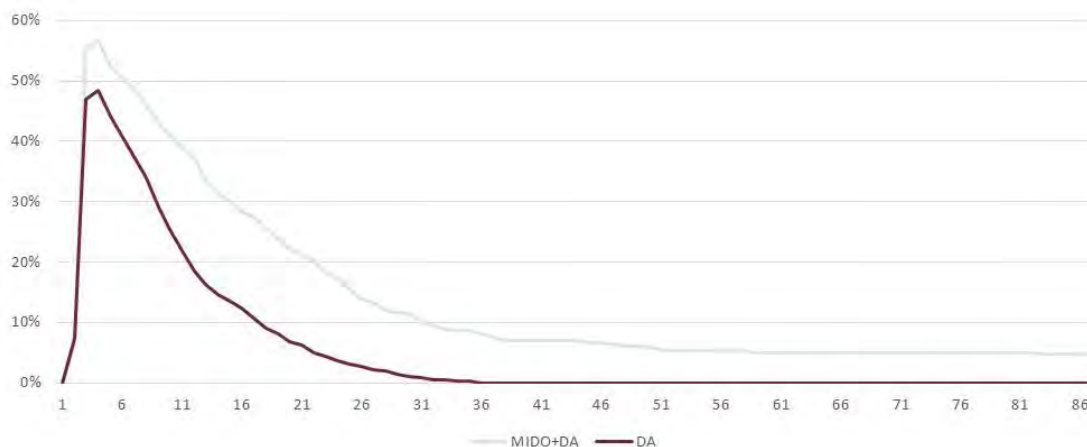
Rysunek 8. Przeżycie całkowite (OS) wraz z ekstrapolacją, uwzględnione w ocenianym modelu



Rysunek 9. Krzywe Kaplana-Meiera (MIDO+DA vs DA) dla OS z badania RATIFY



Rysunek 10. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) wraz z ekstrapolacją, uwzględnione w ocenianym modelu

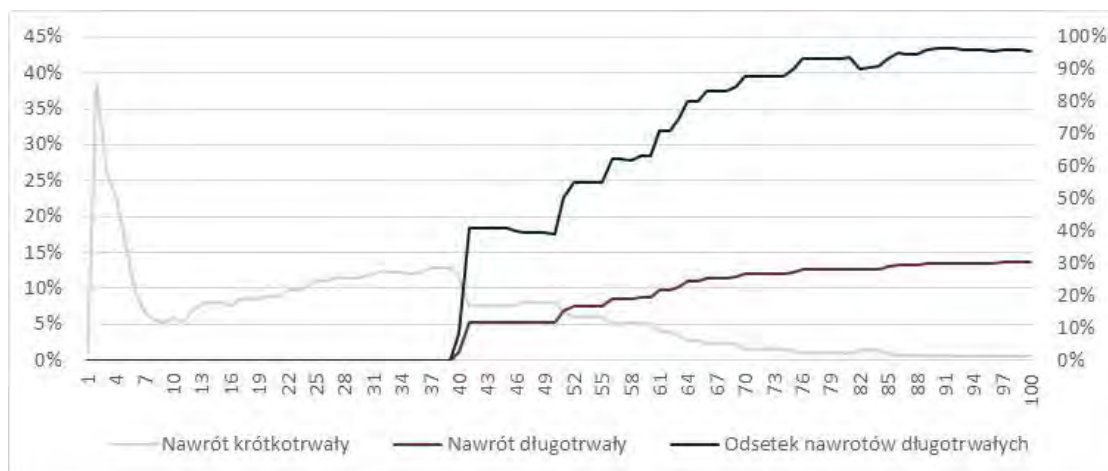


Rysunek 11. Odsetek pacjentów z CR w kolejnych cyklach modelu

W odniesieniu do uwag NICE dotyczących relatywnie wysokiego odsetka pacjentów pozostających w stanie nawrotu choroby w wieloletnim horyzoncie analizy w oryginalnym modelu, w ramach dostosowania aplikacji obliczeniowej zdecydowano się dodatkowo na wydzielenie w ramach stanu *Nawrót* dwóch podstanów różniących się wartościami użyteczności i kosztami:

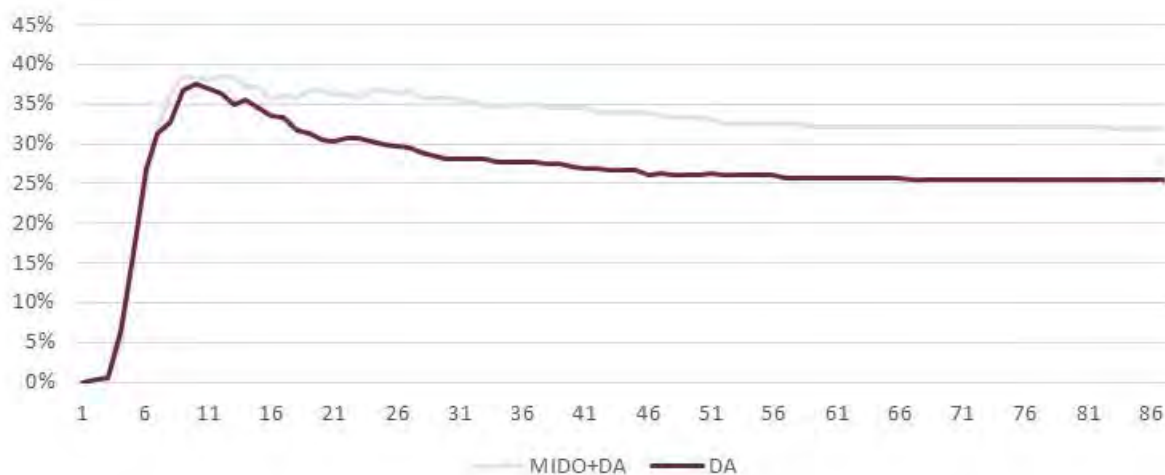
- *Nawrót krótkotrwały*,
- *Nawrót długotrwały*.

W niniejszym modelu uwzględniono założenie, że pacjent może przybywać w stanie *Nawrot Krótkotrwały* maksymalnie przez 3 lata, po tym czasie trafia do stanu *Nawrot Długotrwały*. Założenie to obrazuje poniższy wykres.



Rysunek 12. Zależności pomiędzy odsetkami pacjentów przebywających w stanach Nawrotu krótkotrwałego i długotrwałego w pierwszych 100 cyklach modelu (przy założeniu, że w nawrocie krótkotrwałym pacjenci przebywają maksymalnie 3 lata)

W ramach analizy wrażliwości zbadano wpływ założenia przypisującego pacjentom w stanie *Nawrót długotrwały* koszty i użyteczności *Nawrotu krótkotrwałego* (co jest tożsame z zachowaniem oryginalnej dynamiki pozostawiania pacjentów w stanie *Nawrót*) oraz scenariusz zakładający, że pacjenci przebywający w stanie *Nawrót długotrwały* generują takie same koszty i efekty zdrowotne jak pacjenci w CR (odpowiednio scenariusz 5a oraz 5b, wpływ na ICUR odpowiednio []). Pomimo faktu, że w analizie klinicznej nie została wykazana istotna statystycznie różnica w odsetkach pacjentów, u których wykonano HSCT, w obliczeniach zachowano różnice raportowane dla obu ramion. W analizie wrażliwości testowano założenie o jednakowej częstości wykonywania HSCT przyjmując do obliczeń odsetki pacjentów z HSCT w ramieniu MIDO + DA (scenariusz 6a) lub w ramieniu DA (scenariusz 6b). []



Rysunek 13. Odsetki żyjących pacjentów po przeszczepieniu szpiku

Dawkowanie

Tabela 27. Dawkowanie midostauryny, średnia na podstawie badania RATIFY – analiza podstawowa

Etap leczenia	Całkowita dawka / cykl*
Indukcja	[redacted]
Konsolidacja	[redacted]
Podtrzymanie	[redacted]

* - w ramach analizy wrażliwości testowano dawkowanie na podstawie ChPL (scenariusz 10). Indukcja, konsolidacja – 1 400 mg/cykl, podtrzymanie – 2 800 mg/cykl. Uwzględnienie wyższego dawkowanie (zgodnie z ChPL) [redacted]

Należy zwrócić uwagę, że w analizie podstawowej znaczenie ma wyłącznie dawka MIDO (przyjmuje się, że koszty pozostałych preparatów uwzględnione są już w kosztach świadczeń związanych z realizacją terapii). Wielkość dawki chemoterapeutyków stosowanych w pierwszej linii terapii ma znaczenie w jednokierunkowej analizie wrażliwości, gdzie wycenę świadczeń przeprowadzono w oparciu o świadczenia stosowane w ramach programu lekowego u pacjentów stosujących MIDO (scenariusz 9c – [redacted]) oraz w fazie konsolidacji w ramach katalogu chemioterapii (scenariusz 9b – [redacted]) – jedynie w tych przypadkach do kosztów hospitalizacji doliczane są koszty leków.



Rysunek 14. Czas trwania leczenia w badaniu RATIFY



Użyteczności stanów zdrowia

W związku z tym, że w modelu istnieje możliwość określenia średniego wieku pacjentów rozpoczynających leczenie w obliczeniach uwzględniono zależność jakości życia od wieku. W uwzględnionym modelu wykorzystano następującą zależność (bazując na polskich danych – Golicki 2017):

$$EQ - 5D_{\text{mężczyźni}} = 1 - 0,0150264 * e^{0,0355674 * \text{wiek}}$$

$$EQ - 5D_{\text{kobiety}} = 1 - 0,0191864 * e^{0,0336813 * \text{wiek}}$$

W analizie wrażliwości przetestowano wpływ założeń dotyczących użyteczności skorygowanych wiekiem w ramach dwóch dodatkowych wersji obliczeń: w oparciu o dane dla populacji UK raportowane w badaniu Ara 2010 (scenariusz 8b) oraz bez uwzględnienia zmian użyteczności w czasie (scenariusz 8a).

Tabela 28. Użyteczności przyjęte w modelu wraz odpowiadającym im stanom w publikacjach źródłowych

Stan zdrowia w modelu	Scenariusz podstawowy		Analiza wrażliwości		
	Użyteczność	Stan(y) zdrowia w publikacji Hensen 2017	Użyteczność	Stan(y) zdrowia w publikacji Castejon 2017	
Leczenie indukcyjne	0,162	Leczenie indukcyjne	0,360	Chemioterapia	
Leczenie konsolidujące	0,568	Leczenie konsolidujące	0,460	Leczenie konsolidujące	
Leczenie podtrzymujące	0,889	Leczenie podtrzymujące	0,620	Remisja	
Remisja	0,887	Długi okres obserwacji, >1 roku	0,760	Powrót do pełnego zdrowia	
Nawrót / Niepowodzenie leczenia	Nawrót krótkotrwały	0,505	Nieskuteczne leczenie / nawrót / oporna choroba	-0,005*	<ul style="list-style-type: none"> • Nawrót • Oporna choroba

	Nawrót długotrwały	0,696	Średnia z wartości użyteczności stanów <i>Remisja i Nawrót krótkotrwały</i>	0,378	Średnia z wartości użyteczności stanów <i>Remisja i Nawrót krótkotrwały</i>
Przeszczepienie komórek krwiotwórczych		-0,210	Procedura HSCT	0,280	HSCT
Wczesny okres poprzaszczepowy		0,748	<1 roku od HSCT	0,531**	<ul style="list-style-type: none"> • Remisja; • GVHD
Późny okres poprzaszczepowy		0,796 ^b	<ul style="list-style-type: none"> • >1 roku od HSCT, brak GVHD; • >1 roku od HSCT, GVHD 	0,678**	<ul style="list-style-type: none"> • Powrót do pełnego zdrowia; • GVHD

* Wartość średnia; ** - Średnia ważona odsetkami pacjentów, u których nie wystąpiło / wystąpiło powikłanie w postaci GVHD;

Koszty

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

„O ile koszty leków są ściśle związane z terapią, jaką stosuje pacjent, koszty postępowania z pacjentem w trakcie terapii nie powinny być zróżnicowane w zależności od zastosowanego leczenia; również koszty stanów zdrowia pacjentów po terapii powinny być równe dla pacjentów stosujących MIDO oraz DA. Terapia MIDO jest terapią dodaną do aktualnie stosowanej chemioterapii; jednocześnie w analizie założono, że MIDO stosowane będzie w ramach programu lekowego. Sytuacja ta może budzić wątpliwości co do rozliczania świadczeń w ramach programu lekowego, zwłaszcza w przypadku leczenia indukującego oraz w fazie konsolidacji, gdzie stosowane są u pacjenta zarówno leki rozliczane w ramach programu lekowego (MIDO), jak i w ramach katalogu chemioterapii (DNR, AraC). W związku z tym w analizie przyjęto szereg założeń testowanych w ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości, w celu przetestowania różnych sposobów rozliczania świadczeń. W analizie podstawowej założono, że koszty postępowania z pacjentem w trakcie terapii nie powinny być zróżnicowane pomiędzy interwencjami (ich różnicowanie wynikające z trybu rozliczania świadczeń rozważono w ramach analizy wrażliwości). W rzeczywistości po wprowadzeniu MIDO katalog świadczeń gwarantowanych przez NFZ może ulec zmianie tak, aby zostać dostosowanym do opisywanej sytuacji terapeutycznej.

W analizie założono, że w przypadku fazy indukcji stan pacjenta jest na tyle ciężki, że wymaga ciągłej hospitalizacji. Ze względu na długi czas hospitalizacji w analizie podstawowej założono rozliczanie hospitalizacji w ramach grup JGP – pod uwagę wzięto świadczenia z grupy S – choroby układu krwiotwórczego, zatrucia i choroby zakaźne. W tym przypadku koszty stosowanej chemioterapii zawierają się w koszcie hospitalizacji. Koszty MIDO zostały naliczone dodatkowo.

W fazie konsolidacji założono, że pacjenci poddawani są hospitalizacji na czas stosowania chemioterapii, a następnie leczenie MIDO stosowane jest w warunkach domowych (forma MIDO pozwala na przyjmowanie samodzielne przez pacjentów). W analizie podstawowej wycenę hospitalizacji przeprowadzono również na podstawie wyceny świadczeń z grupy S z katalogu JGP.

W fazie podtrzymującej założono wycenę stanu zdrowia na podstawie liczby świadczeń przeprowadzanych u pacjentów w stanie remisji. W pierwszym kroku koszt świadczeń z fazy podtrzymującej określono na podstawie zapisów programu lekowego, jednak ze względu na uzyskane wartości niższe niż w fazie remisji choroby zdecydowano się na ewentualne zawyżenie kosztów postępowania z pacjentem w trakcie leczenia podtrzymującego (podejście konserwatywne).

W ramieniu MIDO + DA na każdym etapie leczenia dodatkowo naliczono koszty MIDO (zarówno w analizie podstawowej, jak i we wszystkich scenariuszach analizy wrażliwości). W przypadku pozostałych leków, ze względu na założenia dotyczące świadczeń rozliczanych w trakcie terapii AML, w analizie podstawowej oraz scenariuszu 9a analizy wrażliwości przyjęto, że aktualnie refundowane preparaty stosowane w ramach leczenia ostrej białaczki szpikowej finansowane są w ramach grup JGP. W pozostałych scenariuszach analizy wrażliwości przeprowadzono natomiast oszacowanie kosztów substancji czynnych stosowanych w ramach leczenia przeciwnowotworowego na poszczególnych etapach leczenia, które to koszty dodane zostały do uprzednio wyznaczonych kosztów hospitalizacji: w scenariuszu 9b dodatkowo naliczono koszty HD AraC w fazie konsolidacji, zaś w scenariuszu 9c w ramieniu MIDO + DA – koszty DNR i AraC w fazie indukcji oraz HD AraC w fazie konsolidacji.”

W poniższej tabeli przedstawiono założenia dotyczące szacowania kosztów w niniejszej analizie.

Tabela 29. Dane kosztowe wykorzystane w niniejszej analizie.

Scenariusz	Faza indukcji	Faza konsolidacji	Leczenie podtrzymujące
Analiza podstawowa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz 9a	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz 9b	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz 9c	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Poniżej przedstawiono kluczowe koszty uwzględnione w ramach niniejszej analizy. Szczegóły dotyczących wszystkich uwzględnionych kosztów znajdują się w AE wnioskodawcy, rozdz. 3.8 Koszty.

Tabela 30. Koszty wnioskowanej interwencji

RSS	Opakowanie	Cena zbytu netto	Cena hurtowa	Koszt 1 mg
NIE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
TAK	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 31. Koszty hospitalizacji w fazie indukcji – analiza podstawowa

Kod grupy	Nazwa grupy	Wartość hospitalizacji	
		Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
Leczenie indukcyjne			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie konsolidacyjne			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Leczenie podtrzymujące			

Koszt opieki terminalnej oszacowano na [redacted], jest on naliczany u każdego pacjenta, u którego wystąpił zgon, niezależnie od uwzględnienia innych kosztów

W poniższej tabeli przedstawiono koszty stanów remisja i brak odpowiedzi na leczenie.

Tabela 32. Koszty opieki medycznej w stanach remisja i brak odpowiedzi na leczenie

Stan w modelu		Rodzaj świadczenia	Liczba świadczeń na cykl	Koszt jednostkowy świadczenia	Koszt świadczeń na cykl
Remisja		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Nawrót / Niepowodzenie leczenia	Nawrót krótkotrwały	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Nawrót długotrwały	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 33. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa NFZ	
	MIDO + DA	DA
Efekt [QALY]	■	■
Efekt inkrementalny [QALY]	■	
Koszty całkowite z RSS [PLN]	■	■
Koszt midostauryny z RSS [PLN]	■	■
Koszt inkrementalny z RSS [PLN]	■	
Koszty całkowite bez RSS [PLN]	■	■
Koszt midostauryny bez RSS [PLN]	■	■
Koszt inkrementalny bez RSS [PLN]	■	
ICUR z RSS [PLN/QALY]	■	
ICUR bez RSS [PLN/QALY]	■	

Stosowanie midostauryny w skojarzeniu z DA w miejsce jedynie DA wiąże się z uzyskaniem wyższych efektów zdrowotnych oraz wyższych kosztów terapii. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce komparatora **jest kosztowo użyteczne** z RSS - ICUR na poziomie ■ PLN/QALY z perspektywy NFZ- jednak nie jest efektywne kosztowo bez uwzględnienia RSS – ICUR na poziomie ■ PLN/QALY.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W rozpatrywanym przypadku **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem

Aktualna wysokość progu opłacalności wynosi 139 953 PLN.

W wariantcie podstawowym analizy, z perspektywy NFZ, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi opłacalności należałoby cenę zbytu netto midostauryny ustalić na poziomie:

■	■
■	■
■	■
■	■
■	■

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności MIDO + DA vs DA wynosi [redacted]

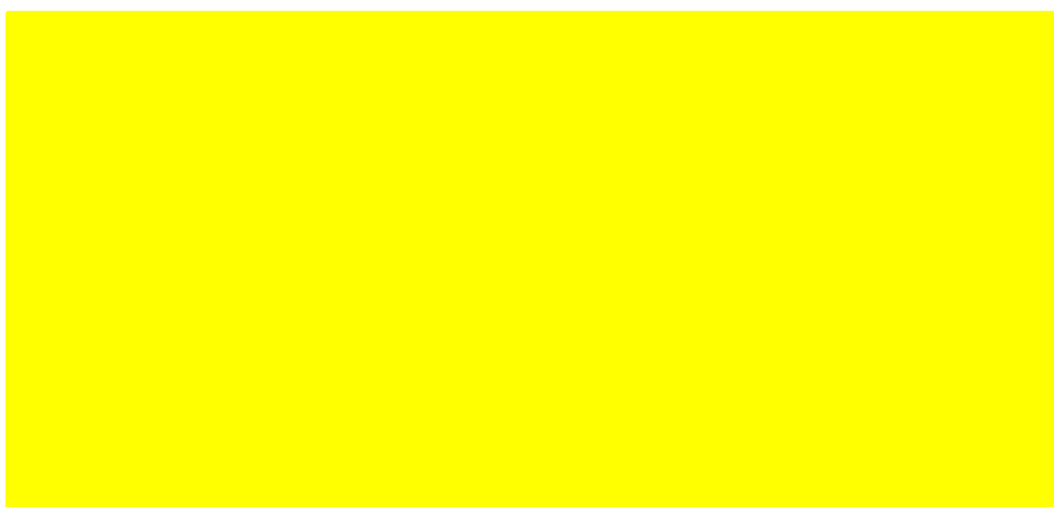
Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie, zgodnie z założeniami autorów oryginalnego modelu, przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla parametrów krzywych OS i EFS oraz odsetków wykorzystano rozkład log-normalny;
- dla parametrów dotyczących trwania terapii i intensywności dawki przyjęto rozkład beta;
- dla parametru dotyczącego powierzchni ciała pacjentów przyjęto rozkład log normalny;
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład log-normalny;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład gamma.

Na poniższych wykresach przedstawiono wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę probabilistycznej analizy wrażliwości. Analitycy Agencji uwzględnili jednak aktualną wartość progu efektywności kosztowej – 139 953 PLN, zamiast użytej w analizach wnioskodawcy nieaktualnej wartości – 134 514 PLN).



Rysunek 15. Płaszczyzna efektywności kosztowej dla porównania MIDO + DA vs DA – z uwzględnieniem RSS



Rysunek 16. Płaszczyzna efektywności kosztowej dla porównania MIDO + DA vs DA – bez uwzględnienia RSS

Deterministyczna analiza wrażliwości

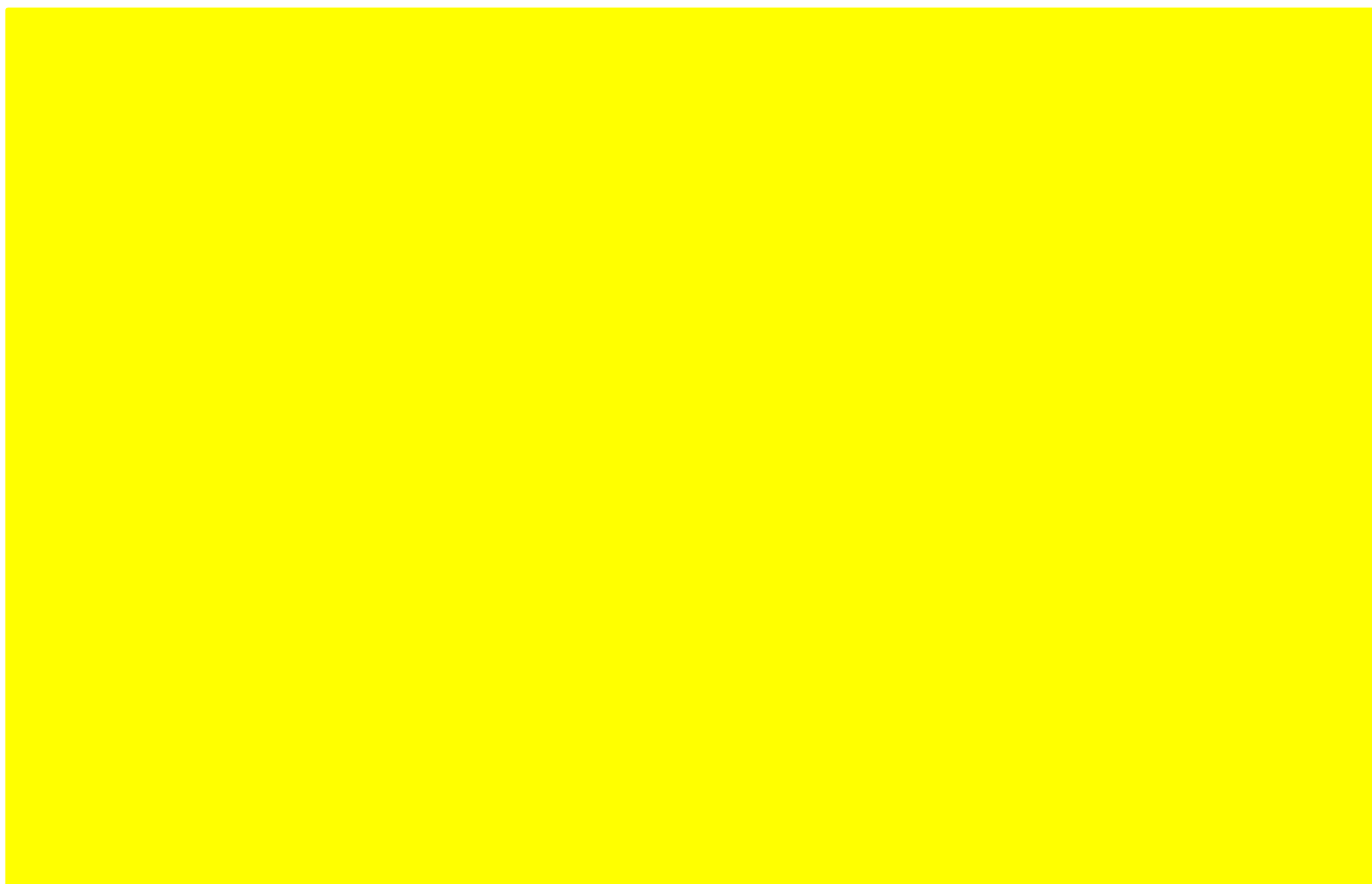
W poniższej tabeli przedstawiono testowane w ramach deterministycznej analizy wrażliwości scenariusze.

Tabela 34. Scenariusze wykorzystywane w jednokierunkowej analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości
1	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych
2a	Średni wiek pacjentów (54 lata)	45 lat
2b		60 lat
3	Krzywa OS z badania RATIFY (krzywa K-M ograniczona do 81 cykli)	Cała krzywa K-M obejmująca 87 cykli leczenia
4	Modelowanie OS (krzywa K-M + śmiertelność naturalna)	K-M + dopasowanie Gompertza
5a	Parametry stanu zdrowia Nawrót długotrwały (pośrednie koszty i użyteczności między stanami Nawrót krótkotrwały a Remisja)	Koszty i użyteczności jak w stanie Nawrót krótkotrwały
5b		Koszty i użyteczności jak w stanie Remisja
6a	Odsetki pacjentów otrzymujących HSCT (indywidualne krzywe HSCT dla MIDO + DA oraz komparatora)	Jednakowa częstość wykonywania HSCT określona na podst. danych dla MIDO + DA
6b		Jednakowa częstość wykonywania HSCT określona na podst. danych dla DA
7	Źródło użyteczności (Hensen 2017)	Castejon 2017
8a	Sposób modelowania użyteczności (z uwzględnieniem korekty ze względu na wiek – Golicki 2017)	Bez uwzględnienia korekty ze względu na wiek
8b		Z uwzględnieniem korekty w oparciu o dane z pracy Ara 2010
9a	Sposób oszacowania kosztów postępowania z pacjentem w trakcie terapii (faza indukcji i konsolidacji: hospitalizacja w ramach grup JGP – wycena na podst. statystyk JGP, leczenie podtrzymujące: koszt opieki medycznej wśród pacjentów z remisją)	Faza indukcji i konsolidacji: hospitalizacja w ramach grup JGP – wycena na podst. taryf katora z obowiązującego zarządzenia; leczenie podtrzymujące: bez zmian
9b		Faza konsolidacji: wartość osobodnia hospitalizacji na podst. katalogu chemioterapii; leczenie indukujące i podtrzymujące: bez zmian
9c		MIDO: faza indukcji i konsolidacji: hospitalizacja na podst. wyceny świadczeń w programach lekowych + koszt monitorowania leczenia w PrL; leczenie podtrzymujące: koszt monitorowania leczenia w PrL; DA: bez zmian

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości
10	Dawkowanie MIDO (dawka rzeczywista z badania)	Dawka nominalna z ChPL
11	Maksymalny czas trwania leczenia podtrzymującego (12 cykli)	[redacted] *
12	Perspektywa (płatnik publiczny)	Płatnik publiczny + pacjent

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w postaci wykresu tornado. Wyniki odnoszą się do wariantu z RSS, z perspektywy płatnika publicznego.



Rysunek 17. Wykres tornado – wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, wariant z RSS, perspektywa NFZ



Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości znajdują się w rozdz. 4.4.2 AE wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ+pacjent). Z powodu wnioskowanego sposobu finansowania wyniki analizy z obu perspektyw są praktycznie tożsame.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analizę wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym (około 54 lata).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (5% koszty, 3,5% efekty zdrowotne)
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Autorzy AE wnioskodawcy wykonali zarówno probabilistyczną jak i deterministyczną jednokierunkową analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano błędów w strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za poprawny.

Model cechuje się znaczną zmiennością pod względem generowanych efektów zdrowotnych w zależności od przyjętych założeń. Na podstawie wyników probabilistycznej analizy wrażliwości nie widać tendencji do generowania większości wyników zbliżonych do wyników analizy podstawowej, rozkład jest zbliżony do jednorodnego, bez faworyzowania wartości centralnej, co ogranicza wiarygodność wnioskowania, poprzez wysoką niepewność związaną z uzyskanymi wynikami.

Większość kluczowych parametrów analizy testowano w ramach analizy wrażliwości.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości nie testowano założeń związanych z EFS. Przyjęcie alternatywnych rozkładów (zamiast Weibulla) ma umiarkowany wpływ na wyniki analizy (

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych. Dane kosztowe można uznać za poprawne, aktualne i zgodne z wnioskiem refundacyjnym i stanem faktycznym.

Odnalezione dane dotyczące użyteczności poszczególnych stanów zdrowia można uznać za częściowo rozbieżne, co wpływa na niepewność wnioskowania. Należy jednak zwrócić uwagę, że przyjmowanie alternatywnych wartości użyteczności nie ma znacznego wpływu na wyniki analizy

Dane kliniczne pochodzą głównie z badania RATIFY zatem należy mieć na uwadze ograniczenia tego badania przedstawione w rozdziale 4.1.3.2 „Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy” oraz fakt, że realia badania mogą odbiegać od sytuacji w Polsce. Szczególnie należy zwrócić uwagę, na stosunkowo wysokie cenzorowanie pacjentów, zwłaszcza po 42 miesiącu, co ma wpływ na ograniczenie wiarygodności ekstrapolacji danych na dłuższy okres obserwacji.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach ani strukturze modelu, zatem w tej materii generowane przy jego zastosowaniu wyniki można uznać za wiarygodne.

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną. Zakres przeprowadzonej walidacji wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

W ramach wyszukiwania analiz ekonomicznych odnoszących się do rozpatrywanego problemu decyzyjnego odnaleziono 4 dokumenty (NICE 2018, CADTH 2017, Stein 2017 i Tremblay 2017).

W dokumencie NICE 2018 przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej opartej o praktycznie ten sam model, który Agencji przedstawił wnioskodawca. Wyniki zdrowotne przedstawione w NICE 2017 są zbliżone z wynikami AE wnioskodawcy.

W dokumencie CADTH 2017 przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej uwzględniające identyczne technologie z uwzględnionymi w niniejszej analizie, modelowanie przeprowadzono jednak w krótszym horyzoncie czasowym (15 lat vs 54 lata). Różna długość horyzontu czasowego może być przyczyną uzyskania niższych wartości inkrementalnych dla LYG i QALY w porównaniu z analizą wnioskodawcy (LYG: 0,62 vs , QALY: 0,8 vs). Wątpliwości budzi jednak ponad dwukrotnie większe inkrementalne LYG, skracając horyzont czasowy w modelu przedstawionym przez wnioskodawcę, tak aby odpowiadał horyzontowi z publikacji CADTH 2017 nadal oceniany model generuje około 50% wyższe LYG (0,62 vs 0,94). Kolejną wątpliwość budzi fakt, że inkrementalne QALY przedstawione w CADTH 2017 jest wyższe niż inkrementalne LYG (LYG: 0,62, QALY: 0,80), sytuacja jest odwrotna w ocenianym modelu (horyzont około 15 lat, LYG: 0,94, QALY: 0,85). W dokumencie CADTH 2017 nie ma danych odnośnie wartości uwzględnionych stóp dyskontowych, wartości LYG obu modeli zrównują się przy dyskoncie dla efektów na poziomie 11% w ocenianym modelu, można więc wykluczyć, że różnice w wynikach spowodowane są odmiennymi stopami dyskontowymi (uwzględniając niższe stopy w ocenianym modelu różnice wyników rosną). Na podstawie tych rozbieżności można stwierdzić duże odstępstwa i brak konwergencji obu tych modeli, szczególnie godny uwagi jest fakt odmiennego wpływu uwzględnienia spodków użyteczności stanów zdrowia (QALY większe od LYG w CADTH 2017 i odwrotny wpływ w ocenianym modelu). Zdaniem analityków Agencji wpływu użyteczności na wyniki w ocenianym modelu został zaimplementowany prawidłowo.

W abstrakcie konferencyjnym Stein 2017 przedstawiono wyniki modelu ekonomicznego bazującego na danych z badania RATIFY (zgodnie z ocenianym modelem). W publikacji brak danych odnośnie przyjętych stóp dyskontowych oraz długości horyzontu czasowego, poza informacją, że jest to horyzont dożywoćni. Autorzy przedstawiają wyniki LY na poziomie 11,44 vs 9,85 (MIDO vs placebo) i QALY na poziomie 7,30 vs 5,94). Wyniki

przedstawione w tej populacji są wyższe od generowanych przy użyciu ocenianego modelu (odpowiednio: [redacted]). Szczególnie duże rozbieżności dotyczą lat życia (LY) dla poszczególnych ramion modelu, wartość inkrementalna jest już zbliżona do wartości prezentowanej w ocenianym modelu (LYG: 1,59 vs [redacted]). O ile różnica w LYG wynosi około [redacted], różnica w QALYG jest już większa i sięga około [redacted]. Kierunek wnioskowania z obu analiz można uznać za zbieżny a wyniki za stosunkowo spójne. Podobne wnioski można wyciągnąć analizując wyniki przedstawione w abstrakcie konferencyjnym Tremblay 2017.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia uwzględniające aktualny próg efektywności kosztowej (139 953 PLN), zarówno pod kątem oszacowania ceny progowej jaki i probabilistycznej analizy wrażliwości (patrz rozdziały 5.2.2 Wyniki analizy progowej i 5.2.3 Wyniki analiz wrażliwości).

Dodatkowo przeprowadzono obliczenia uwzględniające dane dotyczące populacji wejściowej do modelu na podstawie danych NFZ (pismo znak DGL.4450.53.2019, z dnia 04.03.2019 r.) - średni wiek noworozpoznanych pacjentów z ICD-10 C92.0 to 55,6 lat, natomiast odsetek mężczyzn to 51,3%. Uwzględniając powyższe dane współczynnik ICUR rośnie z RSS o ok. 5 % (do poziomu [redacted] PLN/QALY).

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności produktu leczniczego Rydapt (Midostauryna) w porównaniu z placebo w terapii kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii indukującej, dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML) z udokumentowaną obecnością mutacji genu FLT3 (wewnątrzrandemowa duplikacja (ITD) lub mutacja w obrębie domeny kinazy tyrozynowej (TKD)).

Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów użyteczności (CUA). Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ, która jest praktycznie tożsama perspektywie poszerzonej (NFZ+pacjent), w dożywotnym horyzoncie czasowym (około 54 lata). Roczne stopy dyskontowe przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne różniące porównywane technologie: koszty kwalifikacji do PL, koszty leków, koszty leczenia indukcyjnego, koszty leczenia konsolidującego, koszty leczenia podtrzymującego, koszty leczenia po niepowodzeniu terapii pierwszej linii, koszty HSCT, koszty po HSCT, koszty opieki medycznej u pacjentów z remisją i z niepowodzeniem leczenia, koszty opieki terminalnej. Nie uwzględniono kosztów działań niepożądanych, ze względu na brak wykazania różnic IS w ramach AKL. Wnioskodawca zaproponował RSS.

Model został zaimplementowany w programie MS Excel jako kohortowy model Markowa z cyklem o długości 28 dni oraz horyzontem czasowym liczącym 700 cykli (co odpowiada prawie 54 latom i jest tożsame z horyzontem dożywotnym). Model opracowano przy zastosowaniu techniki *partitioned survival*. Podejście takie umożliwia określenie czasu przebywania pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia bezpośrednio na podstawie krzywych Kaplana-Meiera określonych w ramach badania klinicznego, po tym okresie model bazuje na indywidualnie dopasowanych krzywych.

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili probabilistyczną oraz jednokierunkową, deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano niepewne parametry analizy.

Wyniki:

Stosowanie midostauryny w skojarzeniu z DA w miejsce jedynie DA wiąże się z uzyskaniem wyższych efektów zdrowotnych oraz wyższych kosztów terapii. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce komparatora **jest kosztowo użyteczne** z RSS - ICUR na poziomie [redacted] PLN/QALY z perspektywy NFZ- jednak nie jest efektywne kosztowo bez uwzględnienia RSS – ICUR na poziomie [redacted] PLN/QALY.

Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności MIDO + DA vs DA wynosi [redacted]



6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia oraz MZ, Ministerstwo Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych midostauryny (Rydapt) w terapii kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii indukującej, dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML ang. acute myeloid leukaemia) z udokumentowaną obecnością mutacji genu FLT3 (wewnątrzrandemowa duplikacja (ITD, ang. internal tandem duplication) lub mutacja w obrębie domeny kinazy tyrozynowej (TKD, ang. tyrosine kinase domain))”

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

Horyzont czasowy

W analizie uwzględniono 3-letni horyzont czasowy począwszy od 1 stycznia 2019 roku.

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

scenariusz istniejący – zakłada, że produkt leczniczy Rydapt nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu,

scenariusz nowy – zakłada, że produkt leczniczy Rydapt jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.

Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową z udokumentowaną obecnością mutacji genu FLT3, są to chorzy kwalifikujący się do intensywnej chemioterapii indukującej.

Liczbę nowych przypadków ostrej białaczki szpikowej w horyzoncie analizy określono na podstawie [redacted]. Konserwatywnie założono, że liczba hospitalizacji ze wskazaniem AML odpowiada liczbie pacjentów z tym wskazaniem. Na podstawie [redacted]

W wariancie maksymalnym analizy wrażliwości liczbę nowych przypadków ostrej białaczki szpikowej w horyzoncie BIA oszacowano na podstawie [redacted], w którym to roku raportowano największą liczbę hospitalizacji we wskazaniu AML [redacted]

W wariancie minimalnym [redacted]

Kategoria kosztów		Perspektywa NFZ (z RSS / bez RSS)		
		I rok	II rok	III rok
Wyniki inkrementalne				

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Wielkość dostaw zadeklarowana we wniosku o refundację pokrywa zapotrzebowanie na lek oszacowane na podstawie modelu BIA.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Produkt leczniczy Rydapt będzie dostępny w ramach programu lekowego, czyli bezpłatnie dla pacjenta.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości w zakresie parametrów m.in. populacyjnych, rozpowszechnienia, dawkowania technologii wnioskowanej, czasu trwania leczenia, perspektywy analizy. Dodatkowo dostarczony przez wnioskodawcę arkusz kalkulacyjny umożliwia przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy

W tym zakresie nie zidentyfikowano żadnych nieprawidłowości.

W celu oszacowania populacji docelowej wnioskodawca wykorzystał dane literaturowe, opinie eksperckie i statystyki JGP. Zgodnie z BIA wnioskodawcy populacja docelowa w kolejnych latach refundacji została oszacowana na [redacted] pacjentów, a udziały MIDO w scenariuszu nowym określono na [redacted] w zależności od etapu leczenia.

Eksperti ankietowani przez Agencję wskazali, że liczba nowych zachorowań w Polsce na AML z obecnością mutacji genu FLT3 to ok 200-250 chorych rocznie, z czego 40-70% pacjentów będzie stosowało wnioskowaną technologię po objęciu jej refundacją. Szacowana przez ekspertów ankietowanych przez Agencję liczebność populacji docelowej jest większa niż liczebność wskazana przez ekspertów wnioskodawcy, przy mniejszym udziale w rynku wnioskowanej technologii.

Otrzymane przez Agencję dane NFZ wskazały, że liczba nowozdiagnozowanych dorosłych pacjentów (≥ 18 r. ż.) (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie główne bądź współistniejące wg ICD – 10: C92.0 w 2016 i 2017 roku wyniosła odpowiednio 1837 i 1852. Dane wnioskodawcy opierają się na [redacted]

[redacted] Wnioskodawca przyjął konserwatywne założenie, zgodnie z którym liczba hospitalizacji odpowiada liczbie pacjentów. Rozbieżność między liczbą pacjentów nowozdiagnozowanych raportowanych przez NFZ a liczbą pacjentów hospitalizowanych w ramach JGP prawdopodobnie wynika z tego, że nie wszyscy pacjenci z postawioną diagnozą ostrej białaczkę szpikową są hospitalizowani. Pacjenci objęci programem lekowym będą hospitalizowani, dlatego podejście Wnioskodawcy można uznać za słuszne. Niemniej jednak, nie można wykluczyć sytuacji, w której liczba hospitalizacji (pacjentów) ulegnie zwiększeniu w warunkach refundacji wnioskowanej technologii. W ramach obliczeń własnych (Rozdział 6.3.3) Agencja testowała wariant skrajnie konserwatywny polegający na zaimplementowaniu do modelu Wnioskodawcy danych NFZ otrzymanych przez Agencję.

Rozpowszechnienie wnioskowanej technologii i komparatorów wnioskodawca oszacował na podstawie [redacted]

Poniżej przedstawiono dane ekspertów

ankietowanych przez Agencję w zestawieniu z udziałami w rynku oszacowanymi przez wnioskodawcę na podstawie badania ankietowego.

Tabela 40. Zestawienie udziałów w rynku poszczególnych schematów leczenia AML w Polsce na podstawie przeprowadzonych ankiet eksperckich.

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Dr n. med. Wojciech Homenda	Prof. dr hab. Agnieszka Wierzbowska	
Leczenie indukujące			
DAC	70%	40%	
DA	20%	60%	
HDAC	10%	-	
IDA + AC	-	-	
LDAC	-	-	
Azacytydyna	-	-	
Leczenie konsolidujące			
HDAC	50%	-	
IDAC	-	-	
HAM	50%	-	
Leczenie podtrzymujące			
Brak leczenia	-	-	

IDA – idarubicyna; DAC - daunorubicyna + cytarabina + kładrybina; DA - daunorubicyna + cytarabina; AC – cytarabina; HDAC – wysokie dawki cytarabiny; IDAC – średnie dawki cytarabiny; LDAC – cytarabina w niskich dawkach; HAM – cytarabina + mitoksantron

Wyniki badania ankietowego wnioskodawcy i Agencji wskazują na silne zróżnicowanie w zakresie podejścia terapeutycznego lekarzy onkologów do leczenia ostrej białaczki szpikowej w Polsce. Ponieważ w modelu BIA wnioskodawcy nie różnicuje się efektów klinicznych dla interwencji stosowanych w scenariuszu istniejącym, a także w wariancie podstawowym nie uwzględnia się różnic w koszcie terapii z wyjątkiem kosztu leczenia midostauryną, powyższe ograniczenia nie mają znaczenia dla wyników analizy.

Ograniczenia wg BIA wnioskodawcy

- „Ocenę liczebności populacji docelowej poprzedzono analizą danych epidemiologicznych. Odnaleziono informacje o chorobowości i zapadalności dla AML były niepełne i w ograniczonym stopniu aktualne. W większości dostępnych opracowań nie wyróżniano wskazania AML – raportowane dane dotyczą przede wszystkim białaczek ogółem lub białaczki szpikowej (bez wyróżniania postaci ostrej).
- W związku z powyższymi ograniczeniami opracowań epidemiologicznych, w celu oszacowania liczebności populacji docelowej na lata 2019–2021 wykorzystano dane ze statystyk JGP raportujące liczby hospitalizacji we wskazaniu AML w ramach grupy S01 – Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż., w której zgodnie z charakterystyką prowadzone jest wdrożenie leczenia (indukcja) oraz reindukcja leczenia. W obliczeniach konserwatywnie założono, że liczba hospitalizacji ze wskazaniem AML odpowiada liczbie pacjentów z tym wskazaniem. W rzeczywistości u części chorych raportowano więcej niż jedną hospitalizację w ciągu roku (w całej grupie S01 – niezależnie od wskazania współczynnik rehospitalizacji wyniósł 1,16).
- Rozpowszechnienie midostauryny w populacji docelowej określone zostało w oparciu o informacje uzyskane od ekspertów, które mogą być subiektywne.

- Udziały pozostałych leków w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym określono na podstawie ocen ekspertów.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca oszacował warianty minimalny i maksymalny analizy BIA. W wariantcie minimalnym

W wariantcie maksymalnym

W poniższej tabeli przedstawiono liczebność populacji docelowej w wariantcie minimalnym i maksymalnym analizy.

Tabela 41. Liczebność populacji docelowej – warianty skrajne

Populacja	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (liczba pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku)	Wariant minimalny			Wariant maksymalny		

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości, w tym warianty skrajne analizy.

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet – warianty skrajne (koszty inkrementalne) [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		
	I rok	II rok	III rok
Wariant minimalny			
Wariant maksymalny			

W wariantcie minimalnym analizy koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wynoszą

W wariantcie maksymalnym koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wynoszą

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawca testował wpływ następujących parametrów na wyniki BIA:

- parametry populacyjne:
 - wariant A0: liczebność populacji docelowej – wariant średni,
 - wariant A1: liczebność populacji docelowej – wariant minimalny,
 - wariant A2: liczebność populacji docelowej – wariant maksymalny,
- rozpowszechnienie DA i DAC wśród pacjentów z AML:
 - wariant B0: na podstawie odpowiedzi udzielonych w części głównej badania ankietowego,
 - wariant B1: na podstawie odpowiedzi udzielonych w części uzupełniającej badania ankietowego,
- dawkowanie MIDO:
 - wariant C0: dawkowanie MIDO na podstawie rzeczywistego zużycia w badaniu RATIFY,
 - wariant C1: dawkowanie MIDO na podstawie ChPL,
- maksymalny czas trwania leczenia podtrzymującego:
 - wariant D0: 12 cykli zgodnie z ChPL,
 - wariant D1: 18 cykli zgodnie z badaniem RATIFY,
- perspektywa analizy:
 - wariant E0: perspektywa płatnika publicznego,
 - wariant E1: łączna perspektywa płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki,
- rozliczanie świadczeń podczas terapii:
 - wariant F0: faza indukcji rozliczana zgodnie z wartością średnią hospitalizacji S01, faza konsolidacji zgodnie z wartości średniej hospitalizacji S03, leczenie podtrzymujące na podstawie kosztów ponoszonych u pacjentów z remisją choroby,
 - wariant F1: wartość hospitalizacji S01 rozliczona na podstawie taryfikatora NFZ,
 - wariant F2: wartość hospitalizacji w fazie konsolidacji na podstawie kosztu osobodnia hospitalizacji w katalogu chemioterapii,
 - wariant F3: koszty świadczeń u pacjentów stosujących schemat DA/DAC jak w analizie podstawowej, koszty świadczeń u pacjentów stosujących MIDO na podstawie wyceny świadczeń w programach lekowych,
- odsetki pacjentów przyjmujących HSCT:
 - wariant G0: indywidualne krzywe dla MIDO + DA oraz komparatora,
 - wariant G1: jednakowa częstość wykonywania HSCT na podstawie danych dla MIDO + DA,
 - wariant G2: jednakowa częstość wykonywania HSCT na podstawie danych dla DA.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w żadnym wariantcie nie przekraczają wyniku uzyskanego dla wariantu maksymalnego. Spośród ocenianych wariantów, największy wpływ na wzrost wydatków płatnika miały parametry związane z dawkowaniem MIDO na podstawie ChPL oraz

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych (Rozdział 6.3.3) Agencja testowała wariant skrajnie konserwatywny polegający na zaimplementowaniu do modelu Wnioskodawcy danych NFZ otrzymanych przez Agencję. Otrzymane przez Agencję dane NFZ wskazały, że liczba nowozdiagnozowanych dorosłych pacjentów (≥ 18 r. \dot{z} .) (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie główne bądź współistniejące wg ICD – 10: C92.0 w 2016 i 2017 roku wyniosła odpowiednio **1837 i 1852**. Dane wnioskodawcy opierają się na statystykach JGP

Po objęciu refundacją wnioskowanej technologii liczba hospitalizowanych pacjentów z wnioskowanym wskazaniem może wzrosnąć. Zasadne zatem wydaje się oszacowanie maksymalnej liczby pacjentów, która potencjalnie może być hospitalizowana

poprzez zaimplementowanie do modelu BIA wnioskodawcy ekstrapolowanych danych NFZ dotyczących liczby nowozdiagnozowanych dorosłych pacjentów (≥ 18 r. \dot{z} .). Zgodnie z danymi NFZ otrzymanymi przez Agencję liczba pacjentów z rozpoznaniem C92.0 w latach 2012-2017 rosła liniowo, stąd też ekstrapolacji danych na horyzont BIA analizy dokonano za pomocą linii trendu o charakterze liniowym. Następnie w modelu BIA wnioskodawcy wprowadzono korektę poprzez zaimplementowanie nowych wartości dla parametru „Liczba hospitalizacji - rozpoznanie AML”, tj. 1902, 1940 i 1979 dla odpowiednio 2019 r., 2020 r. i 2021 r.

W ocenianym wariantcie wydatki inkrementalne na refundację wnioskowanej technologii wyniosły dla kolejnych lat refundacji kolejno (ok 2-2,5 krotny wzrost wydatków płatnika względem wariantu podstawowego analizy). Należy podkreślić, że jest to wariant skrajnie konserwatywny o charakterze poglądowym mający na celu oszacowanie górnej granicy wydatków płatnika na refundację wnioskowanej technologii.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją produktu leczniczego Rydapt (midostaurynum) stosowanego u dorosłych pacjentów z noworozpoznaną ostrą białaczką szpikową i udokumentowaną obecnością mutacji genu FLT3.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej. W analizie uwzględniono 3-letni horyzont czasowy. W scenariuszu istniejącym założono, że produkt leczniczy Rydapt nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, zaś w scenariuszu nowym – wnioskowana technologia jest objęta refundacją.

W celu oszacowania populacji docelowej wnioskodawca wykorzystał dane literaturowe, opinie eksperckie i statystyki JGP. Oszacowano zarówno wariant maksymalny, jak i minimalny analizy w zakresie liczebności populacji oraz przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

W analizie uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne: koszty kwalifikacji do terapii MIDO, koszty leczenia indukcyjnego, konsolidującego, podtrzymującego oraz leczenia po niepowodzeniu terapii pierwszej linii, koszt midostauryny, koszty transplantacji komórek hematopoetycznych, koszty postępowania terapeutycznego po HSCT, koszt opieki paliatywnej, koszty opieki medycznej w remisji i przy niepowodzeniu leczenia.

Wnioskowana cena zbytu netto produktu leczniczego Rydapt za opakowanie 112 x 25 mg i 56 x 25 mg wynosi odpowiednio PLN (CHB: PLN) i PLN (CHB: PLN). Wnioskodawca zaproponował , zgodnie z którym

W analizie uwzględniono finansowanie leku w nowej, oddzielnej grupie limitowej.

Koszty leku przypadające na cykl leczenia indukcyjnego określono na PLN, PLN dla leczenia konsolidującego oraz na PLN w przypadku leczenia podtrzymującego.

Przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu nie wykazała żadnych nieprawidłowości.

Agencja zidentyfikowała znaczną rozbieżność między liczbą pacjentów nowozdiagnozowanych z rozpoznaniem C92.0 raportowanych przez NFZ a . Z tego względu przeprowadzono obliczenia własne, w których zaimplementowano do modelu BIA wnioskodawcy ekstrapolowane dane NFZ otrzymane przez Agencję. Korekta przyczyniła się do ok 2-2,5 krotnego wzrostu wydatków płatnika

względem analizy podstawowej wnioskodawcy. Należy podkreślić, że jest to wariant skrajnie konserwatywny o charakterze pogładowym mający na celu oszacowanie górnej i z wysokim prawdopodobieństwem nieprzekraczalnej granicy wydatków płatnika na refundację wnioskowanej technologii.

Rozpowszechnienie midostauryny w populacji docelowej określone zostało w oparciu o informacje uzyskane od ekspertów, które mogą być subiektywne. Z ankiet eksperckich wynika, że w Polsce jest duża różnorodność w podejściu terapeutycznym do leczenia pacjentów z wnioskowanym wskazaniem, co utrudnia wnioskowanie na temat udziału w rynku stosowanych schematów leczenia.

Pozostałe ograniczenia analizy BIA wnioskodawcy opisano i skomentowano w Rozdziale 6.3.1. niniejszej AWA.

Wyniki:

Refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się do wzrostu wydatków płatnika publicznego

W wariantcie minimalnym analizy koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wynoszą

W wariantcie maksymalnym koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wynoszą

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w żadnym wariantcie nie przekraczają wyniku uzyskanego dla wariantu maksymalnego. Spośród ocenianych wariantów, największy wpływ na wzrost wydatków płatnika miały parametry związane z dawkowaniem MIDO na podstawie ChPL oraz

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Proponowanym rozwiązaniem analizy racjonalizacyjnej jest

Założono, że koszt ponoszony przez NFZ to cena realna (oszacowana na podstawie danych sprzedażowych), a jeśli jest to niemożliwe, to koszt stanowi limit finansowania.

Ze względu na brak informacji o wielkości opakowań pierwszych odpowiedników w scenariuszu nowym założono, że liczba jednostek w opakowaniach tych leków będzie taka sama, jak liczba jednostek w opakowaniach odpowiadających im oryginalnych leków wyznaczających podstawę limitu w danej grupie.

Zgodnie z ustawą o refundacji, wydanie decyzji o objęciu refundacją pierwszego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu zmienia podstawę limitu w grupie limitowej na cenę hurtową za DDD tego odpowiednika, przy czym urzędowa cena zbytu z uwzględnieniem liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedynego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. W niniejszej analizie wnioskodawca przyjął konserwatywne założenie, że minimalna możliwa redukcja urzędowej ceny zbytu wynosi 25%. W przypadku rozpoczęcia finansowania pierwszego odpowiednika podstawę limitu w danej grupie wyznaczać będzie opakowanie odpowiednika z liczbą LDD taką samą jaką zawiera opakowanie wyznaczającego obecnie podstawę limitu.

Nowe ceny NFZ za opakowanie analizowanych produktów w scenariuszu nowym oszacowano na podstawie cen zgodnych z Obwieszczeniem z dnia 29 czerwca 2018 r., danych sprzedażowych z DGL (od maja 2017 do kwietnia 2018) oraz powyższych założeń.

Tabela 43. Wyniki analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy [mln PLN]

Kategoria	Perspektywa NFZ		
	I rok	II rok	III rok
Wyniki BIA, z RSS, wariant podstawowy			
Oszczędności wynikające z realizacji proponowanego rozwiązania			
Wynik inkrementalny			

Całkowite wydatki inkrementalne płatnika publicznego (z uwzględnieniem zaproponowanego RSS) związane z finansowaniem midostauryny wyniosą w perspektywie analizy [] mln PLN. Mogą one zostać pokryte ze wskazanych powyżej źródeł oszczędności, oszacowane oszczędności dla NFZ wynoszą około [] mln PLN.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 44. Uwagi ekspertów klinicznych do zapisów proponowanego programu lekowego

Część programu	Uwagi	
	Dr n. med. Wojciech Homenda Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	Prof. dr hab. med. Agnieszka Wierzbowska Zastępca Kierownika Oddziału Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii
Kryteria kwalifikacji	„Bez uwag”	„Zgodne z decyzją EMA i charakterystyką produktu leczniczego Bez uwag”
Badania przy kwalifikacji do leczenia	„Wydaje się konieczne zaznaczenie konieczności przeprowadzenia diagnostyki wirusologicznej w kierunku wirusów hepatotropowych przed rozpoczęciem leczenia (badania anty-HCV, HBsAg, anty HBc. Wynika to ze szczególnych objawów hepatotoksyczności u chorych po przebytych infekcjach wirusowych.”	„Zgodne z wytycznymi ELN i ogólnie przyjęta praktyka lekarską. Bez uwag”
Monitorowanie skuteczności leczenia	„Bez uwag”	„Proponuję dodać biopsję szp ku przed 2-gim, 3-cim i 4-tym cyklem konsolidującym w celu potwierdzenia CR.”
Specjalne ostrzeżenia i środki dotyczące stosowania leku	„Bez uwag”	„Bez uwag”
Czas leczenia w programie	„Bez uwag”	„W AML nie można jednoznacznie określić czasu trwania aplazji po cyklu indukującym i konsolidującym. Jest on indywidualny dla każdego chorego i u większości chorych przekracza 28 dni. Czas podania kolejnego cyklu leczenia ustala lekarz po ocenie regeneracji układu krwiotwórczego i potwierdzeniu remisji. Proponuję usunąć z programu sztywny zapis czasu trwania (28dni) leczenia indukującego i konsolidującego. Proponuję utrzymanie tego zapisu dla leczenia podtrzymującego, które stosowane jest w cyklach 28-dniowych.”
Kryteria wyłączenia	„Bez uwag”	„Kryterium 4 – wznowa choroby powinno dotyczyć każdego okresu leczenia nie tylko podtrzymywania.”

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Rydapt u dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz http://www.pcodr.ca
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20.03.2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „Rydapt” oraz „Midostaurin”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji (HAS 2018, NICE 2018, CADTH 2017, SMC 2018 i PBAC 2018), wszystkie były pozytywne. Wszystkie wytyczne odnosiły się do dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową z mutacją genu FLT3 w skojarzeniu ze standardową terapią indukującą i konsolidującą. CADTH 2017 jako jedyna instytucja nie rekomenduje monoterapii midostauryny w leczeniu podtrzymującym. Natomiast pozostałe rekomendacje odnoszą się pozytywnie do zastosowania midostauryny w leczeniu podtrzymującym. Rekomendacja NICE 2018 oraz SMC 2018 jest warunkowana finansowo.

Tabela 45. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Rydapt.

Organizacja, rok	Rodzaj rekomendacji	Wskazanie	Treść
HAS 2018 (Francja)	pozytywna	Leczenie dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową z mutacją genu FLT3 w skojarzeniu ze standardową terapią indukującą (daunorubicyna + cytarabina) i w skojarzeniu z chemioterapią konsolidującą (wysokodawkowa cytarabina) dla pacjentów z całkowitą remisją oraz w leczeniu podtrzymującym monoterapią.	Rydapt należy dostosować do warunków przepisywania zgodnie ze wskazaniem, dawką i czasem trwania terapii. Refundacja 100%.
NICE 2018 (Wielka Brytania)	pozytywna	Leczenie dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową z mutacją genu FLT3 w skojarzeniu ze standardową terapią indukującą (daunorubicyna + cytarabina) i w skojarzeniu z chemioterapią konsolidującą (wysokodawkowa cytarabina) oraz dla pacjentów z całkowitą remisją w leczeniu podtrzymującym monoterapią.	Rekomenduje się lek ty ko w sytuacji, gdy firma farmaceutyczna wprowadzi ustaloną zniżkę w „Patient Access Scheme”.
CADTH 2017 (Kanada)	pozytywna	Leczenie dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową z mutacją genu FLT3 w terapii indukującej w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną, w terapii konsolidującej z wysokodawkową cytarabiną.	Wytyczne wyszczególniają, iż nie odnoszą się one do terapii podtrzymującej. pERC (pCODR expert review committee) wydał niniejszą rekomendację przy braku danych dotyczących jakości życia pacjentów stosujących midostaurynę.
SMC 2018 (Szkocja)	pozytywna	Leczenie dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową z mutacją genu FLT3 w terapii indukującej w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną, w terapii konsolidującej z wysokodawkową cytarabiną i dla pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję w terapii podtrzymującej monoterapią .	Rekomendacja SMC uwzględnia korzyści wynikające z „Patient Access Scheme” (PAS), który zwiększa opłacalność midostauryny. Rekomendacja ta jest uzależniona od ciągłej dostępności PAS w NHS Scotland lub od ceny na liście, która jest równoważna lub niższa.
PBAC 2018 (Australia)	pozytywna	Leczenie pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową z obecnością mutacji genu FLT3 w terapii indukującej, konsolidującej oraz podtrzymującej.	PBAC potwierdził wysoką niezaspokojoną potrzebę kliniczną w proponowanej populacji pacjentów oraz uznano, że leczenie midostauryną poprawiło wyniki u pacjentów z AML z obecnością genu FLT3.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 46. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100% (tylko 112 kaps.)	Bez ograniczeń	nie
Belgia	-	-	-
Bułgaria	-	-	-
Chorwacja	-	-	-
Cypr	-	-	-
Czechy	-	-	-
Dania	100% (tylko 112 kaps.)	Bez ograniczeń	tak
Estonia	-	-	-
Finlandia	100% (tylko 112 kaps.)	Refundacja szpitalna terapii indukującej i konsolidującej	tak
Francja	-	-	-
Grecja	100% (tylko 112 kaps.)	Bez ograniczeń	nie
Hiszpania	-	-	-
Holandia	100% (56 i 112 kaps.)	Bez ograniczeń	nie
Irlandia	-	-	-
Islandia	-	-	-
Liechtenstein	-	-	-
Litwa	-	-	-
Luksemburg	-	-	-
Łotwa	-	-	-
Malta	-	-	-
Niemcy	100% (56 i 112 kaps.)	Bez ograniczeń	nie
Norwegia	-	-	-
Portugalia	-	-	-
Rumunia	-	-	-
Słowacja	-	-	-
Słowenia	100% (56 i 112 kaps.)	Bez ograniczeń	tak
Szwajcaria	-	-	-
Szwecja	100% (tylko 112 kaps.)	Bez ograniczeń	nie
Węgry	-	-	-
Wielka Brytania	100% (ty ko 56 kaps.)	Bez ograniczeń	nie
Włochy	-	-	-

W powyższej tabeli **pogrubioną czcionką** zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita.

Podsumowując lek Rydapt (opakowanie 56 lub 112 kaps.) jest finansowany w 9 krajach – Austria, Dania, Finlandia, Grecja, Holandia, Niemcy, Słowenia, Szwecja i Wielka Brytania) UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w 1 kraju o zbliżonym do Polski PKB – Grecja. W Finlandii finansowanie ograniczone jest do terapii indukcyjnej i konsolidacyjnej, w pozostałych krajach brak jest ograniczeń. W 3 z 9 krajach – Dania, Finlandia i Słowenia – funkcjonuje RSS.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Rydapt (opakowanie 56 kaps.) jest finansowany w 4 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych) – Holandia, Niemcy, Słowenia, Wielka Brytania (we wszystkich państwach refundowany jest w 100%, bez ograniczeń). Natomiast w pozostałych 27 państwach lek nie jest refundowany, a w 26 nie jest nawet dostępny w obrocie. Jedynie lek Rydapt (56 kaps.) dostępny jest w Hiszpanii, ale nie jest tam refundowany. Natomiast opakowanie 112 kaps. jest finansowane w 8 państwach i we wszystkich jest refundowany w 100%, w 7 krajach bez ograniczeń, jedynie w Finlandii jest ograniczenie do refundacji szpitalnej terapii indukującej i konsolidującej. W 23 państwach nie jest Rydapt (112 kaps.) refundowany, a w 20 nie jest dostępny w obrocie. Lek w opakowaniu 112 kaps. dostępny jest dodatkowo w Bułgarii, Hiszpanii oraz Norwegii. Słowenia stosuje instrumenty podziału ryzyka w przypadku jednej i drugiej wielkości opakowania, a dodatkowo RSS stosuje Finlandia i Dania przy opakowaniu 112 kaps. Lek Rydapt (tylko 112 kaps.) jest jedynie refundowany w jednym państwie o zbliżonym do Polski PKB per capita – Grecja.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 17.01.2019 r., znak PLR.4600.3255.2018.10.AP oraz PLR.4600.3256.2018.10.AP (data wpływu do AOTMiT 17.01.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Rydapt (midostaurin), kapsułki miękkie, 25 mg, 56 kaps., kod EAN: 5909991353995,
- Rydapt (midostaurin), kapsułki miękkie, 25 mg, 112 kaps., kod EAN: 5909991341527,

w ramach programu lekowego „Midostauryna w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.0)”.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 06.02.2019 r., znak OT.4331.1.2019.PK.9. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 27.02.2019 r. pismem z dnia 27.02.2019 r.

Problem zdrowotny

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.

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.) (www.seer.cancer.gov). Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety (4,56 vs. 3,0/100 000/rok).

Rekomendacje kliniczne

Należy zwrócić uwagę, że oceniany produkt leczniczy został zarejestrowany w AML 18 września 2017 r., zatem odnalezione rekomendacje polskie (PTOK 2013) i europejskie (ESMO 2013) należy uznać za nieaktualne. Wszystkie rekomendacje dzielą terapię AML na leczenie indukcyjne oraz leczenie poremisyjne (konsolidacja i ewentualnie podtrzymanie). W ramach terapii indukcyjnej pacjentów kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii wszystkie wytyczne zalecają stosowanie chemioterapii opartej na antracyklinach i cytarabinie, najczęściej w schemacie DA (tzw. terapia „3+7”). W przypadku terapii konsolidującej brak jest jednego standardu leczenia, a zastosowane leczenie powinno być uzależnione od rokowania pacjenta, tym niemniej jednak wszystkie wytyczne zalecają stosowanie cytarabiny w umiarkowanych lub wysokich dawkach. Wytyczne nie odnoszą się (PTOK 2013, ESMO 2013, NCCN 2019) lub nie zalecają (ELN 2017) terapii podtrzymującej z powodu braku przekonujących dowodów na jej korzystny wpływ.

Aktualne wytyczne (NCCN 2019 i ELN 2017) w przypadku populacji pacjentów z mutacją FLT3 zalecają midostaurynę jako dodatek do stosowanej chemioterapii (zarówno w terapii indukcyjnej jak i konsolidacyjnej). Wytyczne nie odnoszą się do stosowania midostauryny w ramach terapii podtrzymującej.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator w ramach terapii indukcyjnej uwzględniono schemat złożony z daunorubicyny i cytarabiny (DA) oraz schemat złożony z daunorubicyny, cytarabiny i kladrybiny (DAC). Należy zwrócić uwagę, że porównanie MIDO w skojarzeniu z chemioterapią ze schematem DAC nie było możliwe, z powodu braku badań bezpośrednio porównujących te technologie oraz braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.

W ramach terapii konsolidującej jako komparator uwzględniono wysokodawkową cytarabinę (HD AraC).

W terapii podtrzymującej jako komparator uwzględniono brak leczenia.

Należy zwrócić uwagę, że MIDO stosuje się w skojarzeniu z chemioterapią, zatem faktycznym komparatorem jest placebo.

Skuteczność kliniczna, praktyczna i profil bezpieczeństwa

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Rydapt (midostauryna) stosowanego u kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii indukującej dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML), z udokumentowaną obecnością mutacji genu FLT3. Populacja wnioskowana to dorośli pacjenci z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (AML) z obecnością mutacji genu FLT3 (ITD) lub mutacją w obrębie domeny kinazy tyrozynowej (TKD), zatem analiza odnosi się do populacji wnioskowanej. W ramach analizy uwzględniono jedno badanie RCT - badanie RATIFY, wielośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie kontrolowane III fazy w układzie grup równoległych z podwójnym zaślepieniem. Badanie jest w toku. W ramach badania stosowano u pacjentów leczenie indukujące, konsolidujące i podtrzymujące. Do badania włączono dorosłych pacjentów w wieku od 18 do 60 lat nowo zdiagnozowanych, wcześniej nieleczonych z ostrą białaczką szpikową (AML) i potwierdzoną obecnością mutacji FLT3 (o podtypie TKD lub ITD). Celem badania była ocena porównawcza skuteczności i bezpieczeństwa MIDO vs PLC w skojarzeniu ze standardowym leczeniem, które obejmowało w ramach leczenia indukującego: schemat DA (daunorubicyna + cytarabina); w ramach leczenia konsolidującego: schemat HD AraC (wysokodawkowa cytarabina), a w ramach leczenia podtrzymującego: brak leczenia, w ramieniu badanym pacjenci stosowali monoterapię midostauryną. Populacje pacjentów w grupie badanej oraz kontrolnej były porównywalne pod względem mediany wieku (47,1 vs 48,6 lata). Przeprowadzenie alloHSCT (allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych) po terapii konsolidującej nie było obowiązkowe (nie zaplanowano go w protokole badania), natomiast decyzja o wykonaniu tej procedury podejmowana była przez badacza. Pacjenci, którzy otrzymali alloHSCT nie kontynuowali przypisanego leczenia, jednak wciąż objęci byli obserwacją w ramach badania. Cross-over pacjentów między badanymi grupami był niedozwolony.

Ograniczenia dotyczące jakości badania RATIFY to m.in.: brak oceny wpływu midostauryny na jakość życia pacjentów oraz nieznanne ryzyko zaślepienia osoby oceniającej punkty końcowe. Natomiast ograniczenia analizy klinicznej to przede wszystkim brak porównania bezpośredniego midostauryny + DA ze schematem DAC (daunorubicyna+cytarabiną+kladrybina) oraz brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego czy brak dowodów na skuteczność midostauryny w połączeniu z innymi alternatywnymi terapiami niż stosowane w badaniu RATIFY.

Ogólnie w badaniu RATIFY zaobserwowano, że dołączenie midostauryny do standardowej chemioterapii istotnie statystycznie wydłużyło przeżycie całkowite pacjentów z ostrą białaczką szpikową, które było pierwszorzędnym punktem końcowym. Na podstawie najbardziej aktualnych, dostępnych danych mediana OS dla ramienia MIDO wyniosła 74,74 miesiąca, natomiast w przypadku placebo 25,59 miesiąca, współczynnik HR oszacowano na 0,787 (95% CI: 0,641; 0,966). W badaniu zaobserwowano skuteczność midostauryny w skojarzeniu z chemioterapią w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego pacjentów bez względu na posiadany podtyp mutacji FLT3 – ogółem HR=0,78 (95% CI: 0,63;0,96).

W zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS zdefiniowane jako nawrót choroby, zgon lub niepowodzenie w uzyskaniu całkowitej remisji, mierzone od momentu randomizacji) i od choroby (DFS mierzone od momentu uzyskania całkowitej remisji do nawrotu choroby lub zgonu) odnotowano w badaniu RATIFY istotnie statystyczną różnicę na korzyść midostauryny vs placebo w skojarzeniu ze standardową terapią w przypadku pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję (CR) zgodnie z protokołem (HR dla EFS=0,78 (95% CI: 0,66; 0,93), HR dla DFS=0,71 (95% CI: 0,55; 0,92)), jak i CR o poszerzonej definicji (HR dla EFS=0,73 (95% CI: 0,61; 0,87)). W przypadku uzyskania całkowitej remisji ostrej białaczki szpikowej zgodnie z poszerzoną definicją, czyli całkowita remisja została osiągnięta w czasie terapii lub w ciągu 30 dni od jej zakończenia, odnotowano istotnie statystycznie zwiększenie odsetka pacjentów w grupie pacjentów MIDO (RR=1,12 (95% CI: 1,004; 1,25); NNT=14 (95% CI: 8; 368)). Istotnie statystycznie zwiększenie odsetka uzyskania CR odnotowano także w grupie pacjentów stosujących midostaurynę w trakcie pierwszego cyklu leczenia RR=1,20 (95% CI: 1,03; 1,41); NNT=12 (95% CI: 7; 64). Około 59% pacjentów stosujących dodatkowo midostaurynę do standardowej terapii uzyskało całkowitą remisję, natomiast w grupie przyjmującej dodatkowo placebo około 54% pacjentów. Skumulowane ryzyko nawrotu było istotnie statystycznie niższe jedynie w okresie obserwacji 60,2 miesięcy w grupie pacjentów otrzymujących dodatkowo do standardowej terapii midostaurynę HR=0,68 (95% CI: 0,52; 0,89, p=0,002). Prawie 60% pacjentów włączonych do badania i leczonych midostauryną przeszło alloHSCT, tym samym uzyskało cel leczenia.

W trakcie badania RATIFY nie zaobserwowano nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych, jednak odnotowano zdarzenia, które są bezpośrednio związane ze stosowaniem intensywnej chemioterapii w ostrej białaczce szpikowej. Około 50% pacjentów z obydwu grup doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia, a u około 75% pacjentów odnotowano przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane 3-4 stopnia, które prawdopodobnie było związane ze stosowanym leczeniem. 7% pacjentów w grupie przyjmującej dodatkowo midostaurynę i 5% w grupie z placebo zaprzestało stosowania terapii ze względu na zdarzenia niepożądane

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji (HAS 2018, NICE 2018, CADTH 2017, SMC 2018 i PBAC 2018), wszystkie były pozytywne. Wszystkie wytyczne odnosiły się do dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową z mutacją genu FLT3 w skojarzeniu ze standardową terapią indukującą i konsolidującą. CADTH 2017 jako jedyna instytucja nie rekomenduje monoterapii midostauryny w leczeniu podtrzymującym. Natomiast pozostałe rekomendacje odnoszą się pozytywnie do zastosowania midostauryny w leczeniu podtrzymującym. Rekomendacja NICE 2018 oraz SMC 2018 jest warunkowana finansowo.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti kliniczni zwrócili uwagę, że podczas kwalifikacji do programu lekowego należy przeprowadzić diagnostykę wirusologiczną w kierunku wirusów hepatotropowych (badania anty-HCV, HBsAg, anty HbC), co wynika to ze szczególnych objawów hepatotoksyczności u chorych po przebytych infekcjach wirusowych. Zwrócono również uwagę, że w ramach monitorowania terapii warto rozważyć dodanie biopsji szpiku przed 2-gim, 3-cim i 4-tym cyklem konsolidującym w celu potwierdzenia CR. W ramach kryteriów wyłączenia zwrócono uwagę, że wznowa choroby powinna stanowić kryterium wykluczenia w każdym okresie leczenia, nie tylko w okresie podtrzymania. Eksperti zwrócili również uwagę, że „W AML nie można jednoznacznie określić czasu trwania aplazji po cyklu indukującym i konsolidującym. Jest on indywidualny dla każdego chorego i u większości chorych przekracza 28 dni. Czas podania kolejnego cyklu leczenia ustala lekarz po ocenie regeneracji układu krwiotwórczego i potwierdzeniu remisji”. Proponowane jest usunięcie sztywnego zapisu czasu trwania (28dni) leczenia indukującego i konsolidującego, ale utrzymanie tego zapisu dla leczenia podtrzymującego.

Uwagi dodatkowe

Bez uwag.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Informacje zawarte w analizach są nieaktualne (§ 2. Rozporządzenia). W ramach analizy klinicznej nie uwzględniono następujących publikacji, które zostały opublikowane przed dniem złożenia wniosku refundacyjnego, m. in.: Yang, Minglei, et al. "Use of FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia remission induction or salvage therapy: systematic review and meta-analysis." <i>Cancer management and research</i> 10 (2018): 2635 czy Kim, Miryoung, and Sherry Williams. "Midostaurin in Combination With Standard Chemotherapy for Treatment of Newly Diagnosed FMS-Like Tyrosine Kinase 3 (FLT3) Mutation-Positive Acute Myeloid Leukemia." <i>Annals of Pharmacotherapy</i> 52.4 (2018): 364-369.</p>	TAK	Wnioskodawca przedstawił stosowne wyjaśnienia.
<p>1Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia). W analizach nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych na cele wykonania analiz.</p>	TAK	Wnioskodawca przedstawił stosowne dane.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

- Nie przedstawiono kryteriów wyboru, zalet i wad oraz kryteriów doboru danych i metod analizowania w przypadku wszystkich źródeł danych;
- Nie przeprowadzono dodatkowych porównań z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą;
- Z powodu braku danych nie przedstawiono danych odnośnie skuteczności praktycznej;
- Nie przeprowadzono oceny wiarygodności zewnętrznej wyników badań.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
EMA 2017	EMA. (2017) Assessment report. Rydapt. Procedure No. EMEA/H/C/004095/0000. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004095/WC500237583.pdf .
EUnetHTA 2017	EUnetHTA. (2017) Midostaurin with standard chemotherapy in FLT3-positive acute myeloid leukaemia. Project ID: PTJA01.
Kim 2018	Kim M., Williams S. "Midostaurin in Combination With Standard Chemotherapy for Treatment of Newly Diagnosed FMS-Like Tyrosine Kinase 3 (FLT3) Mutation-Positive Acute Myeloid Leukemia." <i>Annals of Pharmacotherapy</i> 52.4 (2018): 364-369
NCT00651261	CT. Daunorubicin, Cytarabine, and Midostaurin in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia - Study Results NCT00651261. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00651261
Schlenk 2018	Schlenk R., et al. "Midostaurin added to chemotherapy and continued single agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with FLT3-ITD." <i>Blood</i> (2018): blood-2018
Stansfield 2017	Stansfield LC, Pollyea DA. (2017) Midostaurin: A New Oral Agent Targeting FMS-Like Tyrosine Kinase 3-Mutant Acute Myeloid Leukemia. <i>Pharmacotherapy</i> 37(12):1586–1599.
Stone 2017a	Stone R, Mandrekar S, Sanford B, Laumann K, Geyer S, Bloomfield C, Dohner K, Thiede C. (2017) The Addition of Midostaurin to Standard Chemotherapy Decreases Cumulative Incidence of Relapse (CIR) in the International Prospective Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial (CALGB 10603 / RATIFY [Alliance]) for Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients with FLT3 Mutations. <i>Blood</i> 130(Suppl 1):2580.
Yang 2018	Yang M., et al. "Use of FLT3 inh bitors in acute myeloid leukemia remission induction or salvage therapy: systematic review and meta-analysis." <i>Cancer management and research</i> 10 (2018): 2635
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
CADTH 2017	https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_midostaurin_rydapt_all_fn_rec.pdf
ELN 2017	Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Larson RA, Levine RL, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, i in. (2017) Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. <i>Blood</i> 129(4):424–447.
ESMO 2013	Fey MF, Buske C. (2013) Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i> 24(suppl_6):vi138-vi143.
HAS 2018	https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16648_RYDAPT_mastocytose_INS_Avis3_%20CT16648.pdf
NCCN 2019	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Myeloid Leukemia; Version 2.2019
NICE 2018	https://www.nice.org.uk/guidance/ta523/resources/midostaurin-for-untreated-acute-myeloid-leukaemia-pdf-82606838794693
PBAC 2018	http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2018-07/positive-recommendations-07-2018.pdf
PTOK 2013	http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom2_12_Ostra_bialaczka_szpikowa_20130301.pdf
SMC 2018	https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3471/midostaurin-rydapt-final-may-2018-for-website.pdf
Pozostałe publikacje	
AOTM- OT-431-30/2014	(2014) Evoltra (klofarabina) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C.92.0). Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport Nr: AOTM- OT-431-30/2014. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/179/RPT/179_RPT_OT_431_30_klofarabina_C92.0_2014.09.19.pdf .
Ara 2010	Ara R, Brazier JE. (2010) Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. <i>Value Health</i> 13(5):509–518.
Castejon 2017	Castejón N, Cappelleri JC, Cuervo J, Lang K, Mehta P, Mokgokong R, Mamolo C. Estimating Health State Utilities for Patients With Acute Myeloid Leukemia. <i>ISPOR 22nd Annual International Meeting 2017</i> ; 20 maj 2017; Boston, MA, USA.
ChPL Rydapt	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rydapt-epar-product-information_pl.pdf
Golicki 2017	Golicki D, Niewada M. (2017) EQ-5D-5L Polish population norms. <i>Arch Med Sci</i> 13(1):191–200.
Hensen 2017	Hensen M, Joshi N, Xu W, Patel S, Bal V, Lasch K. Assessment of utility values for treatment-related health states of acute myeloid leukemia in the United Kingdom. <i>ISPOR 22nd Annual International Meeting 2017</i> ; 20 maj 2017; Boston, MA, USA.
Holowiecki 2012	Holowiecki J, Grosicki S, Giebel S, Robak T, Kyrzcz-Krzemien S, Kuliczkowski K, Skotnicki AB, Hellmann A, Sulek K, Dmoszynska A, Kloczko J, Jedrzejczak WW, Zdziarska B, Warzocha K, Zawilska K, i in. (2012) Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized phase III study. <i>J. Clin. Oncol.</i> 30(20):2441–2448.
Lech-Marańda 2010	Lech-Marańda E, Seweryn M, Giebel S, Holowiecki J, Piatkowska-Jakubas B, Wegrzyn J, Skotnicki A, Kie binski M, Kuliczkowski K, Paluszewska M, Jedrzejczak WW, Dutka M, Hellmann A, Flont M, Zdziarska B, i in. (2010) Infectious complications in patients with acute myeloid leukemia treated according to the protocol with daunorubicin and cytarabine with or without addition of cladribine. A multicenter study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG). <i>International Journal of Infectious Diseases</i> 14(2):e132–e140.

Libura 2016	Libura M, Giebel S, Piatkowska-Jakubas B, Pawelczyk M, Florek I, Matiakowska K, Jazwiec B, Borg K, Solarska I, Zawada M, Czekalska S, Libura J, Jakobczyk M, Karabin K, Paluszewska M, i in. (2016) Cladribine added to daunorubicin-cytarabine induction prolongs survival of FLT3-ITD+ normal karyotype AML patients. <i>Blood</i> 127(3):360–362.
Raport Mylotarg	raport Mylotarg OT.422.37.2018 (zlecenie nr 177/2018 w BIP Agencji)
Stein 2017	Stein EM, Xie J, Duchesneau E, Bhattacharyya S, Ndife B, Bonifacio G, Joseph GJ. Cost-Effectiveness of Midostaurin in the Treatment of Newly Diagnosed FLT3-Mutated Acute Myeloid Leukemia in the United States. <i>ASH 59th Annual Meeting & Exposition</i> ; 9 grudzień 2017; Atlanta, GA, USA.
Stone 2017	Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, Thiede C, Prior TW, Döhner K, Marcucci G, Lo-Coco F, Klisovic RB, Wei A, Sierra J, Sanz MA, i in. (2017) Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. <i>New England Journal of Medicine</i> 377(5):454–464.
Tremblay 2017	Tremblay G., Dolph M., Patel S., Brandt P., Forsythe A. Cost-effectiveness analysis of midostaurin (MIDO) with standard chemotherapy (SOC) for acute myeloid leukemia (AML) in the United Kingdom (UK). <i>ISPOR 20th Annual European Congress Research Abstracts</i> ; 4 listopad 2017; Glasgow, Scotland.

15. Załączniki

Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego: „Midostauryna (Rydapt) w terapii nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej z obecnością mutacji genu FLT3”, [redacted], Kraków, lipiec 2018;

Załącznik 2. Analiza kliniczna: „Midostauryna (Rydapt) w terapii nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej z obecnością mutacji genu FLT3”, [redacted], Kraków, lipiec 2018;

Załącznik 3. Analiza ekonomiczna: „Midostauryna (Rydapt) w terapii nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej z obecnością mutacji genu FLT3”, [redacted], Kraków, lipiec 2018;

Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet: „Midostauryna (Rydapt) w terapii nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej z obecnością mutacji genu FLT3”, [redacted], Kraków, lipiec 2018;

Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna: „Midostauryna (Rydapt) w terapii nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej z obecnością mutacji genu FLT3”, [redacted], Kraków, lipiec 2018.

Uzupełnienia w ramach wymagań minimalnych:

Załącznik 6. Odpowiedź na pismo AOTMiT OT.4331.1.2019.PK.9, pismo wnioskodawcy z dnia 26.02.2019 r.