



Rekomendacja nr 21/2019

z dnia 5 kwietnia 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Rydapt (midostauryna) w ramach programu lekowego: „Midostauryna w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD 10 C92.0)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Rydapt (midostauryna) w ramach programu lekowego: „Midostauryna w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD 10 C92.0)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych midostauryny we wskazaniu ostrej białaczki szpikowej u pacjentów nowodiagnostowanych z mutacją genu FLT3.

Midostauryna (MIDO) miałyby być stosowana w skojarzeniu z aktualnie finansowanymi substancjami: w terapii indukującej ze schematem daunorubicyna+cytarabina (DA); w leczeniu konsolidującym z wysokodawkową cytarabiną (HD AraC), zaś w terapii podtrzymującej w monoterapii. Przeprowadzona analiza kliniczna opierała się na jednym randomizowanym badaniu RATIFY, w którym oceniano skuteczność wnioskowanej technologii w skojarzeniu ze schematem DA/HD AraC względem placebo+ DA/HD AraC. Wnioski płynące z badania wskazują na możliwe efekty terapeutyczne w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego, czy też przeżycia wolnego od zdarzeń. W zakresie bezpieczeństwa dla większości ocenianych punktów końcowych nie wykazują różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami. Istotny statystycznie wzrost ryzyka (w grupie stosującej midostaurynę) odnotowano jedynie w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3-5. stopnia obejmujących anemię, wysypkę/łuszczenie się skóry.

Analiza kliniczna charakteryzuje się ograniczeniami związanymi m.in. z brakiem oceny jakości życia pacjentów, jak również faktem, że badanie nie obejmowało pacjentów powyżej 60 r.ż., którzy w rzeczywistej praktyce stanowią znaczącą część pacjentów kwalifikujących się do leczenia MIDO.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wskazuje, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza względem leczenia standardowego. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu-użyteczności wskazuje jednak, że technologia wnioskowana jest użyteczna- kosztowo przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka.



Warto wskazać, że głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest uwzględnienie w modelu danych klinicznych pochodzących z badania włączonego do analizy klinicznej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na dodatkowe obciążenie finansów płatnika w związku z pozytywną decyzją refundacyjną dla ocenianego produktu leczniczego na poziomie około [redacted] PLN rocznie w wariancie z zastosowaniem instrumentu dzielenia ryzyka ([redacted] PLN w wariancie bez zastosowania ww. instrumentu).

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Rydapt (midostaurin), kapsułki miękkie, 25 mg, 56 kaps., kod EAN: 5909991353995, cena zbytu netto: [redacted] PLN
- Rydapt (midostaurin), kapsułki miękkie, 25 mg, 112 kaps., kod EAN: 5909991341527, cena zbytu netto: [redacted] PLN

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie dla pacjenta, lek dostępny w ramach programu lekowego, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

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

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 odpowiedź całkowitą 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.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi w ramach terapii indukcyjnej pacjentów kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii zaleca się 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 lub nie zalecają terapii podtrzymującej z powodu braku przekonujących dowodów na jej korzystny wpływ.

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, karboplatyny, kladrybina, melfalan, merkaptopuryna, metotreksat, mitoksantron, pegaspargaza, rekombinowany interferon alfa-2b, tioguanina, tretynoina, winblastyna, winkrystyna.

Dodatkowo w ramach katalogu świadczeń dodatkowych refundowana jest procedura podania leku zawierającego substancję czynną daunorubicyna.

W ramach świadczeń gwarantowanych finansowane jest również przeszczepienie komórek krwiotwórczych (HSCT) (realizowane w ramach procedur JGP: S21, S22, S23).

Wnioskodawca jako terapię alternatywną dla wnioskowanej wskazał:

- terapia indukująca: schemat złożony z daunorubicyny i cytarabiny (DA), oraz schemat złożony z daunorubicyny, cytarabiny i kladrybiny (DAC),
- terapia konsolidująca: wysokodawkowa cytarabina (HD AraC),
- terapia podtrzymująca: brak leczenia.

Wybór ten należy uznać za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Midostauryna, substancja czynna leku Rydapt, 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 ponadto, 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.

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

- w skojarzeniu ze standardową chemioterapią indukcyjną daunorubicyną i cytarabiną oraz konsolidacyjną dużymi dawkami cytarabiny, oraz u pacjentów z całkowitą odpowiedzią, a następnie jako monoterapia podtrzymująca produktem leczniczym Rydapt u dorosłych pacjentów z noworozpoznaną ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia* - AML) z mutacją genu FLT3;
- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z agresywną mastocytozą układową (ASM), mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN) lub białaczką mastocytarną (MCL).

Wnioskowane wskazanie pokrywa się ze wskazaniem rejestracyjnym wymienionym w pozycji pierwszej.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do analizy skuteczności włączono 1 randomizowane badanie kliniczne RATIFY porównujące skuteczność i bezpieczeństwo midostauryny (MIDO) z placebo (PLC) w skojarzeniu ze standardową terapią (DA, AraC) 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. Do badania włączono 717 pacjentów. Mediana okresu obserwacji do dnia 7 marca 2016 roku wynosiła 59 msc.

Badanie RATIFY charakteryzuje niskie ryzyko błędu systematycznego według kryteriów Cochrane Collaboration. Jedynie w domenie zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe ryzyko to opisano jako nieznanne.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *hazard ratio*, hazard względny
- RR – ang. *risk ratio*, ryzyko względne
- NNH – ang. *number needed to harm*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego;
- NNT - ang. *number needed to treat*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego.

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- całkowitą remisję (ang. *complete remission*, 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 we krwi obwodowej; prawidłowe odtwarzanie erytrocytów, prawidłową morfologię, brak pałeczek Auera),
- skumulowaną częstość nawrotów (ang. *cumulative incidence of relapse* CIR, od osiągnięcia remisji do nawrotu choroby),
- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS, od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu),
- przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event free survival*, EFS, od momentu randomizacji do nawrotu choroby, zgonu z jakiegokolwiek powodu lub niepowodzenia w uzyskaniu CR),
- przeżycie wolne od choroby (ang. *disease free survival*, DFS, od momentu uzyskania CR do nawrotu choroby lub zgonu z jakiegokolwiek powodu).

Skuteczność

Wyniki porównania bezpośredniego wskazują na różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej interwencji vs PLC + chemioterapia standardowa w zakresie:

- przeżycia całkowitego (na podstawie najnowszych danych z 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).
- przeżycia całkowitego pacjentów bez względu na posiadany podtyp mutacji FLT3, HR=0,78 [0,63;0,96].

- przeżycia wolnego od zdarzeń (CR określona 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).
- przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS), przy uwzględnieniu różnych definicji całkowitej remisji, które było:
 - niższe o 22% ryzyko EFS, gdy uzyskano CR określoną w protokole; mediana dla ramienia MIDO: 8,2 mies. [5,4; 10,7], mediana dla PLC: 3,0 mies. [1,9; 5,9], HR=0,78 [0,66; 0,93],
 - niższe o 27% ryzyko EFS, gdy uzyskano CR o poszerzonej definicji, mediana MIDO: 11,4 mies. [8,9; 15,3], PLC: 6,2 mies. [4,7; 7,6], HR=0,73 [0,61; 0,87],
 - niższe o 24% ryzyko EFS, z cenzorowaniem w momencie wykonania alloHSCT, mediana MIDO: 10,1 mies., PLC: 5,6 mies., HR=0,76 [0,63; 0,92].
- niższego o 29% ryzyka DFS gdy uzyskano CR określoną w protokole; mediana dla ramienia MIDO: 26,7 mies. [19,4; NE], mediana dla PLC: 15,5 mies. [11,3; 23,5], HR=0,71 [0,55; 0,92].
- wyższego o 20% ryzyka uzyskania CR do końca 1. cyklu leczenia indukującego, RR=1,20 [1,03; 1,41], NNT = 12 [7; 64] (dla pacjentów, którzy uzyskali CR określoną w protokole).
- wyższego o 12% ryzyka uzyskania CR ogółem, RR=1,12 [1,004; 1,25], NNT = 14 [8; 368] (dla pacjentów, którzy uzyskali CR określoną w protokole).
- niższego skumulowanego ryzyka nawrotu w okresie obserwacji 60,2 mies. w grupie pacjentów otrzymujących dodatkowo do standardowej terapii midostaurynę, HR= 0,68 [0,52; 0,89].
- rzadszego zaprzestania terapii w grupie leczenia konsolidującego, RR=0,81 [0,68; 0,96]; NNT = 9 [5; 46].

Brak różnic istotnych statystycznie odnotowano dla punktów końcowych obejmujących:

- przeżycie całkowite w zależności od wykonania przeszczepienia komórek macierzystych (SCT) u pacjenta;
- przeżycie całkowite pacjentów uwzględniające posiadany podtyp mutacji FLT3;
- CR określoną w protokole ogółem;
- CR określoną w protokole do końca 2. cyklu leczenia indukującego;
- CR określoną w protokole w trakcie leczenia konsolidującego;
- CR określoną w protokole po zaprzestaniu leczenia;
- skumulowanego ryzyka nawrotu w populacji ogółem dla okresu 59 mies. i w populacji z cenzorowaniem w momencie przebycia alloHSCT;
- zaprzestania terapii w leczeniu indukującym, podtrzymującym oraz w konsolidującym z powodu zgonów i zdarzeń niepożądanych

Bezpieczeństwo

Okolo 50% pacjentów z obydwu grup doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia, a u okolo 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 istotnych statystycznie różnic w porównywanych grupach (MIDO vs PLC).

Dodanie do standardowej terapii midostauryny w porównaniu do zastosowania dodatkowo placebo spowodowało istotny statystycznie 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.
- nudności występowały statystycznie częściej w grupie placebo - MIDO 6% vs PLC 10%; RR=0,59 [0,34; 0,999]; NNT = 26 [13; 1329];

Dodatkowe informacje nt. bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL Rydapt najczęstsze działania niepożądane (ang. *adverse drug reaction* - ADR) to: gorączka neutropeniczna, nudności, złuszczone zapalenie skóry, wymioty, ból głowy, wybroczyny i gorączka. Najczęstsze ADR stopnia 3/4 to: gorączka neutropeniczna, limfopenia, zakażenia związane z zastosowaniem aparatury medycznej, złuszczone zapalenie skóry, hiperglikemia i nudności.

Na stronach internetowych instytucji monitorujących bezpieczeństwo leków (URPL, FDA i EMA) nie odnaleziono komunikatów dotyczących midostauryny.

Według danych odnalezionych na stronie VigiAccess do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: zaburzenia ogólne i stany zapalne w miejscu podania; zaburzenia żołądkowo-jelitowe; infekcje.

Skuteczność praktyczna

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

Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Analiza kliniczna nie dostarcza informacji na temat porównania MIDO+DAC vs PLC+DAC, który jest jednym z komparatorów wykorzystywanych w aktualnej praktyce klinicznej. Brak jest badań zawierających porównanie bezpośrednie. Niemożliwe jest również przeprowadzenie porównania pośredniego, ze względu na heterogeniczność badań oraz brak danych odnośnie odsetka pacjentów z mutacją FLT3 w badaniach porównujących schemat DAC vs DA. Niemniej jednak należy zaznaczyć, że zapisy programu lekowego ograniczają stosowanie MIDO w terapii indukującej do skojarzenia z DA, do którego odnosi się badanie RATIFY.
- W badaniu RATIFY nie oceniano wpływu midostauryny na jakość życia pacjentów.
- Badanie nie dotyczy skuteczności midostauryny u pacjentów powyżej 60 roku życia, a znaczna część pacjentów leczonych w praktyce klinicznej ma ponad 60 lat. Możliwe jest, że w rzeczywistej praktyce pacjenci starsi nie będą uzyskiwać wyników leczenia takich jak młodszy pacjenci, będący w relatywnie lepszym stanie zdrowia;

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- 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, co może mieć wpływ na interpretację wyników;
- niewielki odsetek pacjentów otrzymał midostaurynę jako kontynuację leczenia, w związku z czym wnioskowanie w tym zakresie jest ograniczone.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach propozycji instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS), wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na zapewnieniu, [REDACTED]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Ocena efektywności kosztowej refundacji Rydapt została przeprowadzona z wykorzystaniem: analizy kosztów-użyteczności (CUA). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ+pacjent), która jest zbliżona do perspektywy NFZ. Przyjęto dożywotni (ok. 54 lata) horyzont czasowy.

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.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie midostauryny w skojarzeniu z DA w miejsce jedynie DA wiąże się z uzyskaniem wyższych efektów zdrowotnych oraz wyższych kosztów terapii. Technologia jest kosztowo użyteczna, oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu-użyteczności (ICUR) w wariancie z RSS wynosi: [REDACTED] PLN/QALY (bez RSS [REDACTED] PLN/QALY)

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku Rydapt, przy której koszt uzyskania dodatkowego

roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy:

- Rydapt (midostaurin), 25 mg, 56 kaps., [REDACTED]
- Rydapt (midostaurin), 25 mg, 112 kaps., [REDACTED]

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że [REDACTED]

Analiza probabilistyczna wykazała, że prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności MIDO + DA vs DA wynosi [REDACTED].

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników analizy mają wpływ następujące aspekty:

- Dane kliniczne pochodzą głównie z badania RATIFY zatem należy mieć na uwadze ograniczenia tego badania. Ponadto 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 ([REDACTED]).
- W modelu uwzględniono wiek populacji docelowej wynoszący 54 lata i odsetek mężczyzn na poziomie 44,5%. Dane te różnią się od otrzymanych danych NFZ. Alternatywne założenia przyjęto w ramach obliczeń własnych.

Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji 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 [REDACTED]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy 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.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z przedstawieniem wyników badania klinicznego dowodzącego wyższości ocenianej technologii nad refundowanym komparatorem nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (zbliżona do perspektywy NFZ) w 3 letnim horyzoncie czasowym. 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.

Liczebność populacji stosującej lek Rydapt w wariantcie podstawowym scenariusza nowego analizy wynosi: [redacted] osób w kolejnych latach analizy.

W wariantach skrajnych liczebność pacjentów określono na:

- [redacted] osób w kolejnych latach refundacji w wariantcie minimalnym,
- [redacted] osób w każdym roku w wariantcie maksymalnym.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się do [redacted]

W wariantcie minimalnym analizy koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wynoszą 7, [redacted]

[redacted] W wariantcie maksymalnym koszty inkrementalne z perspektywy NFZ wynoszą [redacted]

Ograniczenia

Na niepewność oszacowań w analizie wpływu na budżet ma wpływ:

- Odsetek pacjentów uwzględniony w analizach wnioskodawcy może nie odpowiadać w pełni rzeczywistej liczbie pacjentów, którzy korzystać będą z wnioskowanej technologii medycznej. Według opinii ekspertów odsetki te mogą być wyższe. Dodatkowo należy zaznaczyć, że zgodnie z danymi NFZ 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. Wnioskodawca w ramach szacowania populacji wykorzystał dane JGP dot. pacjentów z AML, którzy byli hospitalizowani. Założenie to jest poprawne, niemniej jednak przeprowadzono

obliczenia własne, zakładające konserwatywny wariant, że wszyscy nowozdiagnozowani pacjenci korzystają z wnioskowanej terapii.

- Rozpowszechnienie wnioskowanej technologii i komparatorów wnioskodawca oszacowano na podstawie [redacted] nie odpowiadać rzeczywistym udziałom w rynku poszczególnych technologii po objęciu preparatu Rydapt refundacją.

Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencja testowała wariant skrajnie konserwatywny polegający na zaimplementowaniu do modelu Wnioskodawcy danych NFZ. Zgodnie z danymi NFZ liczba nowozdiagnozowanych dorosłych pacjentów (≥ 18 r. ż.), u których postawiono rozpoznanie główne bądź współistniejące wg ICD – 10: C92.0 w 2016 i 2017 roku wyniosła odpowiednio 1837 i 1852. Liczba pacjentów z ww. rozpoznaniem w latach 2012-2017 rosła liniowo, stąd też ekstrapolacji danych na horyzont BIA analizy dokonano za pomocą linii trendu o charakterze liniowym.

W ocenianym wariantcie wydatki inkrementalne na refundację wnioskowanej technologii [redacted] wyniosły dla kolejnych lat refundacji kolejno [redacted] [redacted] (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.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do programu lekowego

Ekspertki kliniczni zgłosili następujące uwagi do programu lekowego:

- Konieczność 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.
- Dodanie biopsji szpiku przed 2., 3. i 4. cyklem konsolidującym w celu potwierdzenia CR.
- 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. Z tego względu zaproponowano usunięcie sztywnego zapisu czasu trwania (28 dni) leczenia indukującego i konsolidującego zaś utrzymanie tego zapisu dla leczenia podtrzymującego, które stosowane jest w cyklach 28-dniowych.
- Kryterium 4 – wznowa choroby, powinno dotyczyć każdego okresu leczenia nie tylko podtrzymywania.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Proponowanym rozwiązaniem analizy racjonalizacyjnej jest obniżenie wysokości limitu finansowania w następujących grupach limitowych: 1050.1 blokery TNF – adalimumab, 1073.0 Palivizumab, 1043.1 czynniki stymulujące erytropoezę, 1087.0 Gefitynibum, Pleryksafor, 242.0 Leki działające na układ nerwowy – pregabalina. Oszczędności będą generowane w wyniku wprowadzenia do tej samej grupy limitowej pierwszego odpowiednika dla preparatów Humira, Aranesp, Synagis, Iressa, Lyrica, Mozbil po wygaśnięciu ochrony patentowej.

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

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii medycznej

W ramach wyszukiwania odnaleziono następujące wytyczne kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2013
- European LeukemiaNet (ELN) 2017
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019

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.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych, z czego wszystkie były pozytywne:

- Haute Autorité de Santé (HAS) 2018,
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018,
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2017,
- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2018 i
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2018.

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.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Rydapt (opakowanie 56 lub 112 kaps.) jest finansowany w 9 krajach – (Austria, Dania, Finlandia, Grecja, Holandia, Niemcy, 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.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17.01.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.3255.2018.10.AP, PLR.4600.3256.2018.10.AP), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny 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)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2019 z dnia 1 kwietnia 2019 roku w sprawie oceny leku Rydapt (midostauryna) w ramach programu lekowego „Midostauryna w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.0)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2019 z dnia 1 kwietnia 2019 roku w sprawie oceny leku Rydapt (midostauryna) w ramach programu lekowego „Midostauryna w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.0)”
2. Raport nr OT.4331.1.2019 „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)«”. Data ukończenia: 22.03.2019 r.