



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:

- *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)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Obecnie w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD10 C92.0) ze środków publicznych finansowanych jest wiele leków, w tym: 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 oraz daunorubicyna. Na podkreślenie zasługuje, iż finansowane są także przeszczepy autologicznych i allogenicznych komórek krwiotwórczych.

Większość aktualnych wytycznych klinicznych dzieli terapię ostrej białaczki szpikowej na leczenie indukcyjne oraz leczenie konsolidujące (mające na celu działanie resztkowe, gdy po leczeniu indukcyjnym dochodzi do remisji choroby). W literaturze rozważana jest też terapia podtrzymująca, która teoretycznie ma zapewnić trwałość remisji.

W ramach terapii indukcyjnej wytyczne rekomendują antracykliny (do nich należy daunorubicyna) wraz z cytarabinią, najczęściej w schemacie



dwulekowym, oznaczanym symbolem DA, bądź też zalecają terapię trójlekową - daunorubicynę z cytarabiną i kladrybiną (schemat DAC).

W przypadku terapii konsolidującej brak jest jednego, powszechnie przyjętego standardu leczenia, a zastosowane leczenie uzależniane jest od rokowania pacjenta, tym niemniej jednak wszystkie wytyczne zalecają stosowanie cytarabiny.

Wiele wytycznych jak PTOK 2013, ESMO 2013, czy NCCN 2019 nie odnosi się, a inne jak ELN 2017 wprost nie zalecają terapii podtrzymującej, z powodu braku przekonujących dowodów na jej korzystny wpływ.

Wnioskodawca wnosi o stworzenie programu lekowego leczenia ostrej białaczki szpikowej u pacjentów z mutacją FLT3 przez dodanie midostauryny (inhibitora kinaz o wielu punktach uchwytu) do obecnie stosowanych schematów chemioterapii indukcyjnej oraz chemioterapii konsolidującej, a także wprowadzenie monoterapii podtrzymującej midostauryną.

Aktualne wytyczne NCCN 2019 i ELN 2017 w przypadku populacji pacjentów z mutacją FLT3 zalecają midostaurynę jako dodatek w terapii indukcyjnej, jak i konsolidacyjnej. Nie zalecają jednak stosowania midostauryny jako terapii podtrzymującej.

Dowody naukowe

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca uwzględnił jedną próbę kliniczną z randomizacją – będące w toku, wieloośrodkowe badanie III fazy RATIFY. W jego ramach stosowano dodatek midostauryny w trzech fazach leczenia - leczeniu indukującym, konsolidującym oraz podtrzymującym u dorosłych z ostrą białaczką szpikową i obecnością mutacji FLT3. Porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania midostauryny w skojarzeniu ze standardowym leczeniem indukującym w schemacie DA (daunorubicyna + cytarabina); leczeniem konsolidującym w schemacie HD AraC (wysokodawkowa cytarabina), oraz w leczeniu podtrzymującym midostauryną względem nieleczenia.

Wątpliwości budzi przedstawiona przez wnioskodawcę prezentacja wyników badania RATIFY gdyż różnią się one od wartości podawanych przez Europejską Agencję Leków (EMA). Przykładowo wnioskodawca w jednym miejscu podał wartość 17% podczas gdy EMA 4%. W innym miejscu wnioskodawca podał 26% a EMA 7%. Wg raportu EMA z 2017 około 59% pacjentów, stosujących midostaurynę jako dodatek do standardowej terapii, uzyskało całkowitą remisję a w grupie niestosującej około 54%.

Ograniczenia dotyczące jakości badania RATIFY to m.in. brak oceny wpływu midostauryny na jakość życia pacjentów.

Badanie to też nie pozwala na określenie, czy zastosowane długotrwałego leczenia podtrzymującego wykazuje jakąkolwiek skuteczność i czy istnieje uzasadnienie do jego stosowania wbrew stanowisku ekspertów, wyrażanym w aktualnych wytycznych.

Problem ekonomiczny

Dodatek midostauryny do bardzo kosztownej terapii standardowej zwiększyłby koszt leczenia [redacted]. Analiza ekonomiczna oparta jest na modelowaniu, które budzi wątpliwości. Kanadyjska agencja CADTH wykonała analizę ekonomiczną uwzględniającą identyczne technologie z modelowaniem o krótszym horyzoncie czasowym w stosunku do proponowanego przez wnioskodawcę (15 lat względem 54 lata). Uzyskano niższe wartości inkrementalnych dla LYG i QALY w porównaniu z analizą wnioskodawcy (LYG: 0,62 vs [redacted], QALYG: 0,8 vs [redacted]). Wątpliwości odnośnie poprawności modelowania budzi dodatkowo fakt, iż skracając horyzont czasowy w modelu przedstawionym przez wnioskodawcę, tak aby odpowiadał horyzontowi w analizie CADTH nadal model wnioskodawcy generuje około 50% wyższe LYG (0,62 vs 0,94).

Ponadto, w odniesieniu do cytarabiny (AraC) i daunorubicyny (DNR) nie uwzględniono dawkowania stosowanego w badaniu RATIFY.

Wątpliwości budzi też analiza wrażliwości - w jednym ze scenariuszy przetestowano model uwzględniający przeżycia pacjentów z rozkładu Weibulla wyższe niż przeżycia populacji ogólnej, co podważa wiarygodność tego scenariusza.

Główne argumenty decyzji

- 1. Wnioskodawca występuje o program lekowy, obejmujący stosowanie midostauryny, zarówno w terapii indukcyjnej i konsolidującej, jak i w podtrzymującej, podczas gdy istnieją istotne wątpliwości, czy terapia podtrzymująca jest w ogóle skuteczna; aktualne wytyczne nie zalecają jej stosowania, a badania, na które powołuje się wnioskodawca, nie dostarczają dowodów na jej skuteczność.*
- 2. Argumenty wnioskodawcy dotyczące efektywności klinicznej nie odpowiadają aktualnej sytuacji w Polsce - oparte są bowiem na próbie klinicznej, w której oceniano skuteczność dodania midostauryny do terapii dwoma lekami (daunorubicyna+cytarabina), podczas gdy [redacted].*
- 3. Wnioskodawca nie przedstawił też wiarygodnych argumentów, za przyjęciem niektórych założeń do modelowania kosztów efektywności klinicznej, w szczególności dlaczego proponuje tak długi horyzont czasowy*

korzyści z proponowanej terapii, co z dużym prawdopodobieństwem zawiąza ocenę efektów klinicznych.

- 4. Biorąc pod uwagę powyższe, istnieje bardzo duże prawdopodobieństwo, iż dodanie midostauryny do obecnie stosowanych schematów leczenia w istocie nie przyniesie korzyści opisywanych przez wnioskodawcę, a koszty uzyskania efektu zdrowotnego, i tak już kalkulowanego bardzo wysoko, będą wielokrotnie wyższe.*
- 5. Rada Przejrzystości z rezerwą odbiera stanowisko wnioskodawcy, zabiegającego o środki publiczne, aby bardzo duże fragmenty przedłożonych dokumentów uznać za tajemnicę przedsiębiorstwa, a zatem uczynić publicznie nieprzejrzystymi. W szczególności dotyczy to tak podstawowych informacji jak: kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego, kryteria wykluczające z udziału w tym programie i proponowany czas leczenia.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 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.

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. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Poland Sp. z o.o.