



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
i ustalenie urzędowej ceny zbytu
leku Rydapt (midostauryna)
w ramach programu lekowego:**

**„Midostauryna w leczeniu agresywnej mastocytozy
układowej, mastocytozy układowej z współistniejącym
nowotworem układu krwiotwórczego oraz białaczki
mastocytarnej (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.55.2019

Data ukończenia: 29 listopada 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 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 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 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

Wykaz wybranych skrótów

2-CDA / KLADR	kladrabina
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AdvSM	zaawansowana mastocytoza
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
ALT	aminotransferaza alaninowa
allo-SCT	allogeniczny przeszczep hematologicznych komórek macierzystych (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)
AML	ostra białaczka szpikowa (acute myeloid leukaemia)
APTT	parametr oceny wewnątrzpochodnej drogi aktywacji krzepnięcia
AR	analiza racjonalizacyjna
ASM	agresywna mastocytoza układowa (aggressive systemic mastocytosis)
AST	aminotransferaza asparaginianowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CM	mastocytoza skórna
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CYP3A4	cytochrome P450 3A4
CZN	ciężkie zdarzenia niepożądane
CZNL	ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem
DGL	departament gospodarki lekowej
DOR	czas trwania odpowiedzi
ECNM	European Competence Network on Mastocytosis
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FA	fosfataza kwasna
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FLAG	czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów
FLT3	kinaza tyrozynowa
FLT3 ITD	zmutowany receptor kinazy tyrozynowej
GDI	Global Distress Index

GSK	glikokortykosteroidy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HR1	receptor histaminowy typu 1
HR2	receptor histaminowy typu 2
HSCT	transplantacja komórek krwiotwórczych (hematopoietic stem cell transplantation)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IgE	immunoglobulina E
INF-α	interferon alfa
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISH	International Society of Hematology
KIT	kinaza tyrozynowa
KM	krzywa Kaplana-Meiera
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MCL	białaczka mastocytarna (mast cell leukemia)
MCS	mental component score
MIDO	midostauryna
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCG	National Guideline Clearinghouse
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NEG	Nordic Expert Group Consensus
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
Odstęp QT	fragment zapisu elektrokardiograficznego od początku załamka Q do końca załamka T,
ORR	odpowiedź na leczenie (Overall response rate)
OPA	Opinia Agencji
OPR	Opinia Rady Przejrzystości
OS	przeżycie całkowite
PCS	physical component score
PDGFR	receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)
PKC	kinaza białkowa C
poli-CT	polichemioterapia
PT	czas protrombinowy
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)

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)
RWD	badania skuteczności praktycznej
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
Skala MSAS	Memorial Symptom Assessment Scale
Skala PHYS	Physical Symptom Subscale
Skala PSYCH	Psychological Symptom Subscale
SM	układowa mastocytoza (systemic mastocytosis)
SM-AHN	mastocytoza układowa z nowotworem układu krwiotwórczego (systemic mastocytosis with associated hematological neoplasm)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SoC	najlepszej opieki wspomagającej (standard of care)
TDK	zmutowany receptor kinazy tyrozynowej
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
TET2	gen supresorowy
TMSAS	Total MSAS score
TTD	czas do przerwania leczenia
TTR	czas do uzyskania odpowiedzi
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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.)
VEGFR2	receptor naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu 2
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
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.
ZN	zdarzenia niepożądane
ZNZL	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	20
3.5. Refundowane technologie medyczne	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	21
4. Ocena analizy klinicznej	22
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	22
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	23
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	31
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	31
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	31
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	40
4.3.	Komentarz Agencji	40
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	41
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	41
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	41
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	42
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	44
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	44
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	45
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	45
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	47
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	48
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	49
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	49
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	49
5.4.	Komentarz Agencji	49
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	51
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	51
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	51
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	51
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	55
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	56
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	57
6.4.	Komentarz Agencji	58
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	59
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	60
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	61
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	63
11.	Kluczowe informacje i wnioski	65
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	69
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	70
14.	Źródła.....	71
15.	Załączniki.....	74

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 23.09.2019
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.3793.2018.RB
PLR.4600.3794.2018.RB

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Rydapt (midostauryna), kapsułki miękkie 25 mg, 112 kaps., kod EAN: 5909991341527;
 - Rydapt (midostauryna), kapsułki miękkie 25 mg, 56 kaps., kod EAN: 5909991353995;
 - Wnioskowane wskazanie:
zgodnie z zapisami programu lekowego „Midostauryna w leczeniu agresywnej mastocytozy układowej, mastocytozy układowej z współistniejącym nowotworem układu krwiotwórczego oraz białaczki mastocytarnej (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9)”
-

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:

- Rydapt (midostauryna), kapsułki miękkie 25 mg, 112 kaps. – ██████████
 - Rydapt (midostauryna), kapsułki miękkie 25 mg, 56 kaps. – ██████████
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

██████████

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - 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 23.09.2019 r., o znakach: PLR.4600.3793.2018.RB, PLR.4600.3794.2018.RB (data wpływu do AOTMiT 23.09.2019 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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 23.10.2019 r., znak OT.4331.55.2019.ALW.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 13.11.2019 r. pismem z dnia 12.11.2019 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Rydapt stosowanego w ramach programu lekowego „Midostauryna w leczeniu agresywnej mastocytozy układowej, mastocytozy układowej z współistniejącym nowotworem układu krwiotwórczego oraz białaczki mastocytarnej (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9)”, [REDACTED], Kraków 2018, wersja 1.0;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Rydapt stosowanego w ramach programu lekowego „Midostauryna w leczeniu agresywnej mastocytozy układowej, mastocytozy układowej z współistniejącym nowotworem układu krwiotwórczego oraz białaczki mastocytarnej (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9)”, [REDACTED], Kraków 2018, wersja 1.0;
- Analiza ekonomiczna dla leku Rydapt stosowanego w ramach programu lekowego „Midostauryna w leczeniu agresywnej mastocytozy układowej, mastocytozy układowej z współistniejącym nowotworem układu krwiotwórczego oraz białaczki mastocytarnej (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9)”, [REDACTED], Kraków 2018, wersja 1.1;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Rydapt stosowanego w ramach programu lekowego „Midostauryna w leczeniu agresywnej mastocytozy układowej, mastocytozy układowej z współistniejącym nowotworem układu krwiotwórczego oraz białaczki mastocytarnej (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9)”, [REDACTED], Kraków 2018, wersja 1.0;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Rydapt stosowanego w ramach programu lekowego „Midostauryna w leczeniu agresywnej mastocytozy układowej, mastocytozy układowej z współistniejącym nowotworem układu krwiotwórczego oraz białaczki mastocytarnej (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9)”, [REDACTED], Kraków 2018, wersja 1.0.

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 [ChPL Rydapt]

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	- Rydapt (midostauryna), kapsułki miękkie 25 mg, 112 kaps., kod EAN: 5909991341527 - Rydapt (midostauryna) kapsułki miękkie 25 mg, 56 kaps., kod EAN: 5909991353995
Kod ATC	L01XE39 (leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, inne leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej: midostauryna)
Substancja czynna	midostauryna
Wnioskowane wskazanie	Zgodne z kryteriami włączenia do programu lekowego „Midostauryna w leczeniu agresywnej mastocytozy układowej, mastocytozy układowej z współistniejącym nowotworem układu krwiotwórczego oraz białaczki mastocytarnej (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9)”
Dawkowanie	Produkt leczniczy Rydapt należy przyjmować doustnie dwa razy na dobę w odstępach około 12-godzinnych. Kapsułki należy przyjmować z pokarmem. Leki zapobiegające wymiotom należy podawać zgodnie z lokalnie obowiązującą praktyką medyczną, w zależności od tolerancji pacjenta.
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Midostauryna (MIDO) hamuje liczne receptory o aktywności kinaz tyrozynowych, w tym FLT3 i kinazę KIT. MID 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 MID 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). MID zakłóca przekazywanie sygnałów hamując receptor KIT z mutacją D816V, blokuje namnażanie się i przeżycie mastocytów oraz uwalnianie histaminy. MID hamuje kilka innych receptorów o aktywności kinaz tyrozynowych, takich jak PDGFR (receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu) lub VEGFR2 (receptor naczyniowo-śródłonkowego czynnika wzrostu 2), a także członków rodziny PKC (kinazy białkowej C) należących do kinaz serynowo-treoninowych. MID wiąże się z domeną katalityczną tych kinaz i hamuje sygnały mitogenne odpowiednich czynników wzrostu w komórkach, powodując zatrzymanie wzrostu. MID w skojarzeniu z chemioterapeutykami (cytarabiną, doksorubicyną, idarubicyną i daunorubicyną) powodowała synergistyczne zahamowanie wzrostu linii komórkowych AML z ekspresją FLT3-ITD.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Rydapt]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	z dnia 18 września 2017 r. (rejestracja centralna)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Rydapt jest wskazany: - w skojarzeniu ze standardową chemioterapią indukcyjną daunarubicyną i cytarabiną oraz konsolidacyjną dużymi dawkami cytarabiny, oraz u pacjentów z całkowitą odpowiedzią, a następnie jako monoterapia podtrzymująca produktem leczniczym Rydapt u dorosłych pacjentów z noworozpoznaną ostrą białaczką szpikową (ang. acute myeloid leukaemia - AML) z mutacją genu FLT3; - w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z agresywną mastocytozą układową (ASM), mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN) lub białaczką mastocytarną (MCL).
Status leku sierocego	z dnia 25 lipca 2017 r. – AML, ASM, SM-AHN, MCL
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny został zobligowany do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu. Pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu powinien przedłożyć w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> 1) rozpoznana agresywna mastocytoza układowa (ang. aggressive systemic mastocytosis – ASM), mastocytoza układowa z współistniejącym nowotworem układu krwiotwórczego (ang. systemic mastocytosis with associated hematological neoplasm – SM-AHN) lub białaczka mastocytarna (ang. mast cell leukemia – MCL); 2) obecność jednego lub więcej objawów wynikających z nacieku komórkami tucznyymi: <ol style="list-style-type: none"> a) neutropenia $<1 \times 10^9/L$ i/lub niedokrwistość $< 10 \text{ g/dL}$ i/lub małopłytkowość $<100 \times 10^9/L$; b) powiększona wątroba z wodobrzuszem i/lub zwiększonym stężeniem transaminaz i/lub nadciśnieniem wrotnym; c) splenomegalia z hipersplenizmem; d) zaburzenia wchłaniania z hypoalbuminemią i utratą wagi ciała; e) nasilona osteoliza i/lub osteoporoza i/lub patologiczne złamania kości 3) wiek ≥ 18 lat; 4) stan ogólny ECOG 0-2; 5) brak przeciwwskazań wynikających z Charakterystyki Produktu Leczniczego; 6) powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie; 7) do programu lekowego w celu zapewnienia kontynuacji terapii, kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni midostauryną w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.
Kryteria wykluczające udział w programie	<ol style="list-style-type: none"> 1) ciężka niewydolność wątroby; 2) objawowa zastoinowa niewydolność serca; 3) czynne, ciężkie zakażenie; 4) ciąża lub karmienie piersią; 5) nadwrażliwość na midostaurynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
Kryteria zakończenia udziału w programie	<ol style="list-style-type: none"> 1) ciąża lub karmienie piersią; 2) brak skuteczności terapii – brak uzyskania przynajmniej częściowej odpowiedzi na leczenie po 3 cyklach terapii wg zmodyfikowanych kryteriów Valenta; 3) progresja choroby w trakcie leczenia wg zmodyfikowanych kryteriów Valenta; 4) pojawienie się objawów toksyczności lub nadwrażliwości na terapię, które wymagają całkowitego jej zaprzestania i nie pozwalają na modyfikację dawki / czasowe wstrzymanie terapii (w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego); 5) rezygnacja pacjenta.
Określenie czasu leczenia midostauryną w programie	Terapię należy kontynuować w cyklach 28-dniowych tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne leczenia i/lub nie zachodzą kryteria zakończenia udziału w programie
Dawkowanie	Zalecana dawka midostauryny wynosi 100 mg doustnie dwa razy na dobę. Midostaurynę podaje się w 28-dniowych cyklach. Dawkowanie, w tym jego modyfikacje, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.
Badania przy kwalifikacji	<ol style="list-style-type: none"> 1) ocena stanu ogólnego (ECOG); 2) badania laboratoryjne: <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem; b) biochemia: kreatynina, kwas moczowy, sód, potas, wapń, glukoza, bilirubina, AST, ALT, FA, albumina; c) APTT, PT, fibrynogen; d) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 3) EKG (ECHO serca w przypadku wywiadu kardiologicznego i/lub zmian w EKG); 4) trepanobiopsja szpiku z barwieniem na tryptazę; 5) biopsja aspiracyjna szpiku z badaniem immunofenotypowym w kierunku obecności klonalnych komórek tucznych (CD2, CD25, CD117); 6) badanie molekularne w kierunku obecności transkryptu (obecność mutacji D816V) w genie KIT; 7) ocena stężenia tryptazy w surowicy.
Monitorowanie leczenia	<p>Przed rozpoczęciem kolejnego cyklu w pierwszym roku trwania terapii, co 3 cykle w latach kolejnych:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) morfologia krwi z rozmazem; b) biochemia: kreatynina, sód, potas, wapń, glukoza, bilirubina, AST, ALT, FA, albumina; c) APTT, PT; d) badanie EKG – w uzasadnionych przypadkach. <p>Po pierwszych 3 cyklach leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena szpiku za pomocą trepanobiopsji lub biopsji aspiracyjnej szpiku +/- ocena immunofenotypowa – następnie w zależności od potrzeb klinicznych, jednak nie rzadziej niż co 12 miesięcy; 2) ocena stężenia tryptazy w surowicy, a następnie co 3 miesiące.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy włączenia do refundacji produktu leczniczego Rydapt w ramach programu lekowego „Midostauryna w leczeniu agresywnej mastocytozy układowej, mastocytozy układowej z współistniejącym nowotworem układu krwiotwórczego oraz białaczki mastocytarnej (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9)”.

Analiza wnioskodawcy: kliniczna i ekonomiczna obejmują populację węższą niż wskazana w zapisach uzgodnionego programu lekowego. W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono porównania dla pacjentów z populacji z białaczką mastocytarną (dla których w związku z brakiem badań dla komparatorów należałoby przedstawić porównanie z naturalnym przebiegiem choroby).

Produkt leczniczy Rydapt miałby być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwość jego nadużywania. Program lekowy umożliwia także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej, oceniany lek, jak i większość świadczeń realizowanych w ramach programu lekowego, będą bezpłatne dla pacjenta.

Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach nowej grupy limitowej, [REDACTED]

Jako potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii eksperci ankietowani przez Agencję wskazali:

- „11% chorych z ASM leczonych midostauryną umiera z przyczyn nie związanych z progresją choroby” (prof. dr hab. n. med. Krzysztof Lewandowski);
- „66% chorych leczonych midostauryną z powodu ASM doświadcza poważnych działań niepożądanych (infekcje, toksyczność żołądkowo-jelitowa). Z tego powodu u 55% z nich istnieje potrzeba modyfikacji dawki leku (szczególnie z powodu toksyczności żołądkowo-jelitowej, przedłużenia QT w badaniu EKG oraz neutropenii)” (prof. dr hab. n. med. Krzysztof Lewandowski);
- „Często ($\geq 20\%$ chorych) stosowanie leku prowadzi do limfopenii, neutropenii, niedokrwistości oraz małopłytkowości (o nasileniu ≥ 3 stopnia)” (prof. dr hab. n. med. Krzysztof Lewandowski);
- „Jednoczesne stosowanie leków silnie hamujących CYP3A4 zwiększa ekspozycję komórek na midostaurynę i jej aktywne metabolity, a poprzez to ryzyko występowania poważnych zdarzeń niepożądanych (niezbędna edukacja lekarzy stosujących wnioskowaną technologię medyczną, ośrodki dedykowane leczeniu mastocytozy?)” (prof. dr hab. n. med. Krzysztof Lewandowski);
- „Ośrodki kwalifikowane do prowadzenia programu muszą posiadać w swoich strukturach (dostępności) zakłady patomorfologii (zakłady diagnostyki laboratoryjnej) posiadające możliwość rzetelnej diagnostyki mastocytozy. Dotyczy to badania immunofenotypowego zarówno surowicy jak i materiału pobranego metodą hist-pat.” (dr n. med. Wojciech Homenda).

Jako problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia eksperci ankietowani przez Agencję wskazali, iż:

- „Aktualnie nie dysponujemy technologią medyczną pozwalającą na poprawę rokowania w grupie chorych z agresywną mastocytozą z obecną mutacją D816V genu cKIT. Opierając się o wytyczne FDA oraz rekomendacje towarzystw naukowych, lekiem rekomendowanym w tych przypadkach jest midostauryna, niedostępna w naszym kraju. Ostatnio ukazały się rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD) dotyczące diagnostyki i terapii mastocytozy. Skupiają się one jednak głównie na leczeniu postaci skórnych o nie agresywnym przebiegu. Zarówno autorzy wytycznych PTD jak i Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej zalecają stosowanie midostauryny w tych przypadkach.

Z uwagi na brak danych zbiorczych dotyczących wyników leczenia polskich chorych we wskazaniu agresywna mastocytoza (bez oceny obecności mutacji cKIT D816V), opierając się o dane z piśmiennictwa oraz dotyczące leczenia pojedynczych pacjentów, aktualnie najtańszą dostępną technologią jest leczenie za pomocą 2-CDA. Analiza dostępnych danych dotyczących leczenia za pomocą INFalfa wskazuje na podobną skuteczność terapeutyczną leku przy znacznie wyższych kosztach procedury. Wymienione rodzaje terapii są jednak często nieskuteczne u chorych z ASM cKIT D816V pozytywną. Także inhibitor kinaz tyrozynowych – Imatynib nie znajduje zastosowania w tych przypadkach. Trudności terapeutyczne stwarza także nietrwały charakter odpowiedzi uzyskanych w wyniku zastosowania wymienionych leków. Zastosowanie agresywnej polichemioterapii także nie przynosi korzystnych rezultatów” (prof. dr hab. n. med. Krzysztof Lewandowski);

- „W przypadku dostępnych w Polsce terapii aktualnym problemem stał się brak IFN-alfa (brak na rynku europejskim).” (dr n. med. Wojciech Homenda).

Ekspertsi wskazali iż, w ramach rozwiązań związanych z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów z wnioskowanej populacji należy:

- „poprawić metody diagnostyki choroby poprzez edukację lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w zakresie symptomatologii oraz metod wstępnej diagnostyki choroby” (prof. dr hab. n. med. Krzysztof Lewandowski);
- „dokonać standaryzacji metod diagnostyki histopatologicznej oraz molekularnej mastocytozy (pracownie referencyjne)” (prof. dr hab. n. med. Krzysztof Lewandowski);
- „poprawić współpracę interdyscyplinarną w zakresie kompleksowej opieki nad tą grupą chorych (dermatolodzy, hematolodzy, lekarze rodzinni)” (prof. dr hab. n. med. Krzysztof Lewandowski);
- „stworzyć centralny rejestr chorych na mastocytozę układową” (prof. dr hab. n. med. Krzysztof Lewandowski);
- umożliwić leczenie chorych niekwalifikujących się do allo-SCT (dr n. med. Wojciech Homenda).

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: C96.2 – Guz złośliwy z komórek tucznych; C94.3 – Białaczka z komórek tucznych; D47.9 – Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych, nieokreślony [RSK 2019].

Klasyfikacja mastocytozy wg WHO:

- mastocytoza skórna (CM, w tym postać plamisto-grudkowa; uogólniona/rozlana; mastocytoma skóry);
- mastocytoza układowa (SM):
 - o powolnym/łagodnym przebiegu (indolentna);
 - tłąca się/o podstępny przebiegu;
 - mastocytoza układowa z towarzyszącym nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN);
 - agresywna SM (ASM);
 - białaczka mastocytowa (MCL);
- mięsak mastocytarny.

SM obejmuje heterogenną grupę rzadkich, nabytych i przewlekłych złośliwych chorób hematologicznych, które związane są z nieprawidłową proliferacją i nagromadzeniem nieprawidłowych komórek tucznych – mastocytów w tkankach.

ASM jest ciężką i rzadką postacią mastocytozy układowej charakteryzującą się znacznymi naciekami komórek tucznych w różnych tkankach.

[PTD 2018, Szczeklik 2017, Orpha SM, Orpha ASM]

SM-AHN charakteryzuje się współistnieniem mastocytozy i innego nowotworu hematologicznego. Obraz choroby, sposób leczenia czy rokowanie zależą w głównej mierze od choroby towarzyszącej.

[PTOK 2013]

MCL jest rzadką i agresywną postacią mastocytozy charakteryzującą się obecnością >20% komórek tucznych w szpiku kostnym oraz nieprawidłową ich liczbą również we krwi. Pacjenci najczęściej mają ogólnoustrojowe objawy uszkodzenia narządu związane z chorobą, a u większości pacjentów zmiany skórne są nieobecne.

[Bauer 2017, Orpha MCL]

Etiologia i patogeneza

W mastocytozie dochodzi do zaburzenia mechanizmów powstawania, dojrzewania i proliferacji komórek tucznych. Większość przypadków mastocytozy ma charakter sporadyczny i związane jest z wystąpieniem mutacji somatycznej onkogenu KIT. Najczęściej występującą aberracją (90% chorych) jest mutacja w kodonie 816. (KIT D816V), rzadziej występują inne mutacje D816Y, D816H, D816F (5%).

Transformacja do postaci bardziej agresywnych jest związana z pojawieniem się dodatkowych mutacji (np. w obrębie nowotworowego genu supresorowego TET2).

Mastocytoza może występować rodzinie, co sugeruje obecność wrodzonych czynników genetycznych zachorowania (stwierdza się mutacje genu KIT poza kodonem 816. powodujące aberracje w transbłonowej i/lub zewnątrzkomórkowej domenie KIT).

Czasami mastocytoza powiązana jest z występowaniem innego nowotworu układu krwiotwórczego, w tym ostrej białaczki szpikowej, zespołu mielodysplastycznego, nowotworu mieloproliferacyjnego, przewlekłej białaczki eozynofilowej (90%), lub układu chłonnego, w tym chłoniaków nie-Hodgkina i szpiczaka plazmocytozy (10%).
[Szczeklik 2017, PTOK 2013]

Epidemiologia

Częstość występowania mastocytozy nie jest dokładnie poznana. Szacuje się, że wynosi ona 10/100 000 osób. Źródła wskazują również, że 1/1 000-8 000 osób zgłaszających się do dermatologa choruje na mastocytozę. Większość przypadków mastocytozy skórnej występuje u dzieci, natomiast mastocytoza układowa występuje głównie u dorosłych. W jednym z badań w Wielkiej Brytanii częstość mastocytozy oszacowano na 2 przypadki na 300 tys. osób z populacji ogólnej na rok.

[Szczeklik 2017, PTD 2018, Hematologia 2011]

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

W Duńskim badaniu kohortowym wskaźnik zapadalności na mastocytozę oszacowano na 0,89/100 000 mieszkańców. Skumulowany wskaźnik zapadalności w okresie 14 lat wyniósł w badaniu 12,46/100 000 mieszkańców, natomiast chorobowość oceniono na 9,50/100 000 mieszkańców.

Dane epidemiologiczne dotyczące poszczególnych typów mastocytozy są niejednoznaczne. W badaniach przeprowadzonych w Danii i Stanach Zjednoczonych raportowano agresywną mastocytozę układową u od 2 do 12% pacjentów, mastocytozę układową z towarzyszącym nowotworem układu krwiotwórczego – u od 4 do 40% pacjentów, a białaczkę mastocytową – u 1% pacjentów.

[Trembaly 2015, Cohen 2014, Orpha ASM, PTD 2018]

Objawy

Mastocytoza może przebiegać w 2 zasadniczych postaciach: skórnej i układowej. Do rozpoznania SM konieczne jest stwierdzenie co najmniej 1 mniejszego i 1 większego kryterium lub 3 mniejszych kryteriów. Poza objawami zależnymi od zajęcia określonego narządu większość chorych prezentuje objawy zależne od uwalniania mediatorów z komórek tucznych, w tym histaminy i cytokin uczestniczących w procesach zapalnych.

Rodzaj objawów zależy w dużej mierze od wieku chorego. W przeciwieństwie do postaci pediatrycznych mastocytoza u osób dorosłych ma przeważnie postać układową, progresywną i przebiega bardziej agresywnie. Oprócz zajęcia narządów wewnętrznych, u większości chorych zajęta jest również skóra.

Obraz kliniczny choroby charakteryzuje się objawami:

- skórnymi (występującymi u większości chorych): objaw Dariera, zmiany plamisto-grudkowe;
- związanymi z uwalnianiem mediatorów, m.in.: obniżenie ciśnienia tętniczego, tachykardia, omdlenia, bóle głowy, duszność, zaczerwienienie skóry i nasilenie zmian skórnych wskutek działania histaminy, gorączka, bóle kostne, osteopenia/osteoporoza, zmęczenie, utrata masy ciała, biegunki, dyspepsja, choroba wrzodowa, zaburzenia nastroju, objawy osoczowej skazy krwotocznej;
- związanymi z naciekaniami narządów, m.in.: powiększenie śledziony i wątroby, zespół upośledzonego wchłaniania, cytopenia jedno- lub wieloukładowa (osłabienie, skaza krwotoczna, skłonność do zakażeń), uszkodzenie i niewydolność wątroby, zmiany kardiologiczne, złamania patologiczne.

[Szczeklik 2017, PTOK 2013]

Rokowanie

U chorych na mastocytozę układową z towarzyszącym nowotworem układu krwiotwórczego rokowanie zależy od choroby towarzyszącej.

Rokowanie u chorych na agresywną mastocytozę układową jest zróżnicowane – średni czas przeżycia wynosi 41 miesięcy, ale u części chorych dochodzi do szybkiej progresji i zgonu w ciągu 12-24 miesięcy.

W białaczce mastocytowej rokowanie jest złe; do progresji często dochodzi w ciągu tygodni lub kilku miesięcy, a do zgonu zwykle w ciągu roku od rozpoznania.

[Szczeklik 2017]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania liczebności populacji według jednego z ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję.

Tabela 6. Liczebność populacji według eksperta klinicznego

Oceniana populacja	dr n. med. Wojciech Homenda Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii			
	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	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Agresywna mastocytoza układowa (ASM)	800	500	50%	szacunki własne
Mastocytoza układowa z nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN)	100	40	40%	
Białaczka mastocytarna (MCL)	100	40	60%	

Natomiast, prof. Lewandowski w odniesieniu do epidemiologii wskazał:

„Dane dotyczące wielkopolski, brak danych krajowych. Dane z rejestru europejskiego (...) Częstość występowania mastocytozy nie została do końca określona. Jest to choroba rzadka. Szacuje się, że częstość nowych zachorowań wynosi od 5 do 10 przypadków na 1 000 000 osób z ogólnej populacji na rok. Choroba może pojawić się w każdym wieku. Obserwuje się dwa piki zachorowań: w dzieciństwie i w 3.-4. dekadzie życia. U dzieci choroba przebiega zwykle łagodniej i może całkowicie się cofnąć. U dorosłych przebieg jest zazwyczaj dłuższy, z tendencją do przechodzenia w postaci bardziej agresywnej. Dokładne określenie częstości występowania ASM z obecnością mutacji cKIT D816V jest trudne do określenia. Przy założeniu, że 90% przypadków ASM to przypadki z obecnością mutacji cKIT D816V liczbę chorych należy szacować na 10-11% ogółu chorych z mastocytozą, tj. 19-20 przypadków na rok. (...) Dane te mają charakter orientacyjny i wynikają z danych zgromadzonych w rejestrze.”

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejących ICD-10: C94.3 lub C96.2 oraz D47.9. Poniższe informacje przygotowano w oparciu o dane NFZ.

Tabela 7. Liczebność populacji na podstawie danych NFZ

Rozpoznanie	Liczba pacjentów		
	2016	2017 r.	2018 r.
C94.3 (białaczka z komórek tucznych) lub C96.2 (guz złośliwy z komórek tucznych)	19	15	21
D47.9 (nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych, nieokreślony)	23	9	22

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W Agencji w dniach 29-30.10.2019 r. przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- strony towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), (www.ptok.pl);
- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD), (<https://www.ptderm.pl/>);
- International Society of Hematology (ISH), (<https://www.ishworld.org/>);
- European Society for Medical Oncology (ESMO), (www.esmo.org);

- National Guideline Clearinghouse (NGC), (www.guideline.gov);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), (www.nccn.org);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), (<http://www.sign.ac.uk>);
- Guidelines International Network (<https://g-i-n.net>);
- Trip (www.tripdatabase.com).

Wykorzystano słowa kluczowe: mastocytoza / mastocytosis. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 publikacji, z których najważniejsze informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje									
<p>PTD 2018 (Polska)</p>	<p>Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne w mastocytozie</p> <p>Postępowanie terapeutyczne zależy od postaci klinicznej, nasilenia objawów oraz stopnia zaawansowania choroby. Podstawę leczenia zaawansowanych postaci klinicznych SM, takich jak ASM, SM-AHN i MCL, stanowi terapia cytotredukcyjna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • najczęściej – kladrybina (2-chlorodeoksyadenozyna – 2-CdA); kladrybina może być stosowana we wszystkich postaciach klinicznych SM, zwłaszcza w przypadkach, w których wskazana jest szybka redukcja objawów. • rzadziej interferon α. <p>Poza lekami wymienionymi powyżej, w terapii SM o ciężkim przebiegu klinicznym (ASM, SM-AHN i MCL) stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • allogeniczny przeszczep szpiku, • polichemioterapię, • midostauryna – w wytycznych wskazano, że jest substancją najlepiej ocenianą spośród nowych leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej; hamuje wzrost nowotworowych mastocytów u chorych z różnymi mutacjami genu KIT, włączając najczęstszą z nich – D816V, • imatynib – w terapii celowanej u chorych bez mutacji D816V genu KIT, w przypadku mutacji poza eksonem 17 genu KIT i mutacji FIP1L1/PDGFRA. <p>Terapia ASM, SM-AHN i MCL powinna być prowadzona w wyspecjalizowanych ośrodkach hematologicznych przez interdyscyplinarne zespoły lekarzy.</p> <p><i>Nie przedstawiono szczegółowych informacji dotyczących siły zaleceń i jakości dowodów naukowych.</i></p> <p><i>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p>									
<p>PTOK 2013 (Polska)</p>	<p>Zalecenia postępowania terapeutycznego w mastocytozie</p> <p>Głównym celem leczenia chorych na mastocytozę jest zapobieganie występowaniu lub zmniejszenie nasilenia objawów związanych z degranulacją komórek tucznych oraz nacieczeniem narządowym.</p> <p>W leczeniu objawowym mastocytozy układowej zastosowanie mają:</p> <ul style="list-style-type: none"> - antagoniści HR1 (receptor histaminowy typu 1) – w objawach związanych z uwalnianiem mediatorów; - antagoniści HR2 (receptor histaminowy typu 2) – w objawach ze strony przewodu pokarmowego; - inhibitory pompy protonowej – w objawach ze strony przewodu pokarmowego; - kromoglikolan sodu (lub inny stabilizator błony mastocytów) – w objawach ze strony przewodu pokarmowego; - glikokortykosteroidy – w objawach związanych z uwalnianiem mediatorów i anafilaksją nieodpowiadających na antagonistów HR1 i HR2 oraz leków stabilizujących błonę mastocytów; - bisfosfoniany – w osteolizie; - immunoterapia – w alergii (IgE+, immunoglobulina E); - peny z epinefryną – we wstrząsie anafilaktycznym. <p>Podejmowane są również próby kliniczne zastosowania w terapii inhibitora kinaz PKC412 (midostauryny), inhibitorów kinaz tyrozynowych II generacji (dazatyn bu, nilotynibu), a w wybranych przypadkach także imatynibu. Wykaz leków stosowanych w terapii mastocytozy i ich skuteczność kliniczną przedstawiono w tabeli.</p> <p>Tabela 9. Leczenie cytotredukcyjne u chorych na mastocytozę układową</p> <table border="1" data-bbox="338 1809 1442 2033"> <thead> <tr> <th data-bbox="338 1809 647 1906">Ujęcie terapeutyczne</th> <th data-bbox="647 1809 1098 1906">Skuteczność u chorych z SSM oraz powoli postępującą ASM</th> <th data-bbox="1098 1809 1442 1906">Efekt u chorych z ASM lub MCL z cechami szybkiej progresji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="338 1906 647 1966">interferon α</td> <td data-bbox="647 1906 1098 1966">u części chorych, włączając większe odpowiedzi kliniczne</td> <td data-bbox="1098 1906 1442 1966">zwykle bez odpowiedzi</td> </tr> <tr> <td data-bbox="338 1966 647 2033">kladrybina (2-CdA)</td> <td data-bbox="647 1966 1098 2033">często odpowiedzi, u części chorych większe odpowiedzi kliniczne</td> <td data-bbox="1098 1966 1442 2033">odpowieź przemijająca u pojedynczych pacjentów</td> </tr> </tbody> </table>	Ujęcie terapeutyczne	Skuteczność u chorych z SSM oraz powoli postępującą ASM	Efekt u chorych z ASM lub MCL z cechami szybkiej progresji	interferon α	u części chorych, włączając większe odpowiedzi kliniczne	zwykle bez odpowiedzi	kladrybina (2-CdA)	często odpowiedzi, u części chorych większe odpowiedzi kliniczne	odpowieź przemijająca u pojedynczych pacjentów
Ujęcie terapeutyczne	Skuteczność u chorych z SSM oraz powoli postępującą ASM	Efekt u chorych z ASM lub MCL z cechami szybkiej progresji								
interferon α	u części chorych, włączając większe odpowiedzi kliniczne	zwykle bez odpowiedzi								
kladrybina (2-CdA)	często odpowiedzi, u części chorych większe odpowiedzi kliniczne	odpowieź przemijająca u pojedynczych pacjentów								

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
	imatyn b	odpowiedzi prawie wyłącznie u chorych z dobrze różnicowaną SM bez mutacji D816V/KIT	<i>brak informacji</i>
	dazatyn b	badania w toku	ORR 33% z SM
	midostauryna	ORR 69% (38% odpowiedzi większe, 19% dobre częściowe, 12% mniejsze częściowe)	ORR 20% (83% w SM z D816V/KIT)
	masytyn b	odpowiedź kliniczna u 56% (D816V-)	<i>brak informacji</i>
	nilotynib	<i>brak informacji</i>	ORR 20% (D816V+)
	polichemioterapia	<i>brak informacji</i>	może doprowadzić do remisji lub redukcji masy ciała przed HSCT
<p>W chwili opracowywania wytycznych wskazano, że prowadzone są również badania nad blokerami mTOR oraz blokerami kinazy PI3.</p> <p><i>Nie przedstawiono szczegółowych informacji dotyczących siły zaleceń i jakości dowodów naukowych.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: nie podano informacji.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p>			
WHO 2016 (świat)	<p>Zalecenia postępowania terapeutycznego w mastocytozie</p> <p>W leczeniu ASM rekomendowane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w I linii: interferon α, kładrybina, polichemioterapia (w postaci szybko postępującej oraz ASM-t), HSCT; - w kolejnych liniach: midostauryna, polichemioterapia oraz HSCT. <p>W leczeniu ASM-AHN rekomendowane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w I linii: terapia odpowiednia do nowotworu towarzyszącego oraz HSCT; - w kolejnych liniach: terapia odpowiednia do nowotworu towarzyszącego, midostauryna oraz HSCT. <p>W leczeniu przewlekłej MCL rekomendowane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w I linii: kładrybina, chemioterapia, polichemioterapia - w kolejnych liniach: midostauryna; chemioterapia z midostauryną i HSCT; <p>W leczeniu ostrej MCL rekomendowane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w I linii: polichemioterapia i HSCT; - w kolejnych liniach: polichemioterapia, midostauryna i HSCT. <p>W leczeniu MCL wrażliwego na imatyn b (<i>wild type KIT</i>, rzadkie formy KIT i mutacje FIP1L1/PDGFRA):</p> <ul style="list-style-type: none"> - w I linii: imatynib; - w kolejnych liniach: masytynib, midostauryna. <p><i>Rekomendacje są oparte o opinie eksperckie i wybrane badania kliniczne (ale nie są to duże badania kontrolne, co jest spowodowane rzadkością choroby).</i></p> <p><i>Autorzy przedstawili informacje dot. konfliktu interesów (Novartis – konsultacje, Novartis, Deciphera, Blueprint – granty, Novartis, Deciphera, Patara – honoraria).</i></p> <p><i>Źródło finansowania: Austrian Science Fund (FWF), Division of Intramural Research, NIAID/NIH.</i></p>		
NEG 2016 (kraje skandynawskie)	<p>Konsensus dotyczący multidyscyplinarnego postępowania terapeutycznego w mastocytozie</p> <p>W ASM niezbędne jest leczenie cytoredukcyjne. Leczenie objawów wywołanych przez mediatory komórek tucznych często ma niewielkie znaczenie.</p> <p>W terapii zaawansowanych postaci mastocytozy układowej zastosowanie mają:</p> <ul style="list-style-type: none"> - interferon α lub kładrybina – w powoli rozwijającej się postaci ASM; - midostauryna – w przypadku niepowodzenia interferonu α lub kładrybiny u większości pacjentów z ASM oraz u pacjentów z MCL; - nilotyn b, dasatynib (wskazano, że mają niewielki efekt kliniczny); - imatynib – wyłącznie u pacjentów bez mutacji KIT D816V. <p>U pacjentów z szybko postępującą ASM, ASM transformującą w MCL (ASM-t) lub MCL należy prowadzić bardziej intensywną terapię.</p> <p>Kładrybina i midostauryna mają ograniczony efekt w ostrej formie MCL, ale u pacjentów z mniej agresywną, przewlekłą postacią MCL wskazuje się na dłuższe przeżycie.</p> <p>U młodszych pacjentów z szybko postępującą ASM lub ostrą MCL zalecane jest przeprowadzenia allogenicznego SCT. U tych chorych przed przeszczepem stosowana jest polichemioterapia (wskazano standardowy schemat składający się z fludarabiny, cytarabiny i czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów (FLAG)).</p> <p>U pacjentów z SM-AHN leczenie powinno być prowadzone zarówno pod kątem mastocytozy jak i rodzaju towarzyszącego nowotworu hematologicznego</p> <p><i>Nie przedstawiono szczegółowych informacji dotyczących siły zaleceń i jakości dowodów naukowych.</i></p>		

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p>
<p>NCCN 2018 NCCN 2019 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Wytyczne dotyczące mastocytozy układowej</p> <p>Silnie rekomendowane jest skierowanie pacjenta do wyspecjalizowanego ośrodka, posiadającego doświadczenie w leczeniu mastocytozy. Podczas konsultacji należy wziąć pod uwagę różne objawy choroby. Należy unikać znanych czynników wyzwalających aktywację komórek tucznych. Pacjenci z ASM powinni nosić przy sobie epinefrynę w iniekcji w celu podania w przypadku wystąpienia anafilaksji.</p> <p><u>W leczeniu ASM zaleca się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - udział w badaniach klinicznych; - midostaurynę, - kladrybinę, - imatynib (wyłącznie u pacjentów bez mutacji KIT D816V lub jeśli mutacja jest nieznana lub u pacjentów z eozynofilią z rearanżacją genu FIP1L1-PDGFRA), - interferony (interferon α-2b lub peginterferon α-2a lub peginterferon α-2b) z lub bez prednizonu, - allogeniczny HCT. <p><u>Leczenie SM-AHN</u> prowadzi się w zależności od towarzyszącego nowotworu hematologicznego. Jeśli wymaga on niezwłocznej interwencji w pierwszej kolejności należy dobrać terapię odpowiednią do typu towarzyszącego nowotworu. Poza tym, w leczeniu SM-AHN zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> - udział w badaniach klinicznych; - midostaurynę, - kladrybinę, - interferony (interferon α-2b lub peginterferon α-2a lub peginterferon α-2b) z lub bez prednizonu, - allogeniczny HCT. <p><u>W leczeniu MCL zaleca się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - udział w badaniach klinicznych; - midostaurynę, - kladrybinę, - allogeniczny HCT – w przypadku progresji choroby lub transformacji do ostrej białaczki szpikowej. <p>W leczeniu anafilaksji zaleca się epinefrynę, w leczeniu osteopenii/osteoporozy m.in.: suplementację wapnia i witaminy D, bisfosfoniany, interferon alfa, denosumab.</p> <p><i>Siła dowodów: wszystkie dowody są kategorii 2A</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji.</i></p>

Odnalezione opracowania dotyczyły postępowania w mastocytozie (głównie w mastocytozie układowej), w tym agresywnej mastocytozie układowej, mastocytozie układowej z towarzyszącym nowotworem hematologicznym oraz białaczce mastocytarnej.

W leczeniu **agresywnej mastocytozy układowej** najczęściej wskazuje się: kladrybinę, interferon α oraz midostaurynę (zalecone we wszystkich opisanych wytycznych). Cztery z odnalezionych wytycznych jako opcję leczenia wskazują polichemioterapię (PTOK, 2013, PTD 2018, WHO 2016, NEG 2016), przy czym jedynie w wytycznych skandynawskich wskazano standardowy schemat składający się z fludarabiny, cytarabiny i czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów.

Ponadto wytyczne polskie, skandynawskie i amerykańskie wskazują na imatynib¹, ale jedynie u chorych bez mutacji D816V genu KIT, w przypadku mutacji poza eksonem 17 genu KIT i mutacji FIP1L1/PDGFRA. Większość wytycznych zaleca również allogeniczny przeszczep szpiku (PTD 2018, WHO 2016, NEG 2016, NCCN 2018, 2019). Dazatynib, nilotynib i masytynib wskazywany jest w pojedynczych publikacjach (wg wytycznych polskich odpowiedź na leczenie uzyskiwała część pacjentów).

Wytyczne zgodnie wskazują, iż leczenie **mastocytozy układowej z towarzyszącym nowotworem hematologicznym** należy prowadzić odpowiednio do nowotworu towarzyszącego. Poza tym, najczęściej wskazuje się: midostaurynę i allogeniczny przeszczep szpiku (PTD 2018, WHO 2016, NCCN 2018, 2019) oraz kladrybinę i interferon α (PTD 2018, NCCN 2018, 2019). Polichemioterapia oraz imatynib (u pacjentów bez mutacji D816V) zalecane są zgodnie z wytycznymi PTD 2018. W wytycznych PTOK nie odniesiono się do SM-AHN.

¹ Imatynib we wnioskowanym wskazaniu nie jest w Polsce refundowany.

W leczeniu **białaczki mastocytarnej** najczęściej wskazuje się: kladrybinę i midostaurynę – we wszystkich wytycznych oraz polichemioterapię w wytycznych polskich, skandynawskich i światowych (PTD 2018, PTOK 2013, WHO 2016, NEG 2016).

Większość wytycznych zaleca również allogeniczny przeszczep szpiku (PTD 2018, WHO 2016, NEG 2016, NCCN 2018, 2019). Imatynib, masytynib, interferon i dazatynib zalecany jest w pojedynczych przypadkach.

Ponadto wytyczne zalecają udział w badaniach klinicznych.

Należy również zaznaczyć, iż allogeniczny przeszczep szpiku najczęściej wykonywany jest u młodszych pacjentów i wymaga zidentyfikowania odpowiedniego dawcy. Stąd dostępność do tego typu terapii dla wielu pacjentów może być ograniczona.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do trzech ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza
Agresywna mastocytoza układowa (ASM)			
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Lewandowski Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu	interferon α kladrybina	kladrybina	<i>brak odpowiedzi</i>
dr n. med. Wojciech Homenda Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	interferon α kladrybina Allo-SCT (dla wybranych chorych)	kladrybina	Allo-SCT
Mastocytoza układowa z nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN)			
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Lewandowski Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu	interferon α (w skojarzeniu z terapią specyficzną dla nowotworu układu krwiotwórczego)	<i>brak odpowiedzi</i>	
dr n. med. Wojciech Homenda Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	interferon α kladrybina	kladrybina	interferon α
Białaczka mastocytna (MCL)			
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Lewandowski Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu	polichemioterapia	polichemioterapia	<i>brak odpowiedzi</i>
dr n. med. Wojciech Homenda Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	interferon α kladrybina Allo-SCT	kladrybina	Allo-SCT

Ponadto prof. Lewandowski opisał wyniki niektórych badań oceniających interferon i kladrybinę.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2019.88), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach chemioterapii w rozpoznaniu:
 - C96.2 (guzy złośliwe z komórek tucznych): bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, kladrybina, cyklofosamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina,

- hydroksykarbamid, idarubicyna, ifosfamid, merkaptopuryna, metotreksat, tioguanina, winkrystyna;
- C94.3 (białaczka z komórek tucznych): bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, kładrybina, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, hydroksykarbamid, idarubicyna, ifosfamid, merkaptopuryna, metotreksat, tioguanina;
 - D47.9 (nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze układu limfatycznego, krwiotwórczego i tkanek pokrewnych, nieokreślone): karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, ifosfamid, winkrystyna, winorelbina.

Interferon α -2a (wskazany jako komparator w analizach wnioskodawcy) nie znajduje się w aktualnym wykazie leków refundowanych. Na dzień złożenia wniosku był refundowany w ramach chemioterapii (zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 29 sierpnia 2018 roku we wskazaniach wymienionych w załączniku C.33.a i C.33.b Obwieszczenia, w tym we wskazaniu C.96.2- guzy złośliwe z komórek tucznych).

Daunorubicyna (wskazana jako komparator w analizach wnioskodawcy) finansowana jest na podstawie katalogu refundowanych substancji czynnych – w aktualnym Zarządzeniu Prezesa NFZ nr 137/2019/DGL zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (załącznik 1 (1t)).

Z danych NFZ wynika, że w latach 2016-2018 w analizowanych rozpoznaniach (wskazanych jako rozpoznanie główne lub współistniejące) zrefundowano następujące substancje czynne:

- C96.2: kładrybina, cytarabina, interferon α -2a, interferon α -2b, cyklofosfamid, hydroksykarbamid, winkrystyna;
- C94.3: kładrybina, cytarabina, interferon α -2a, interferon α -2b;
- D47.9: kładrybina, cytarabina, interferon α -2a, interferon α -2b, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, doksorubicyna, etopozyd, winkrystyna, winorelbina (i.v.).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
ASM i SM-AHN		
kładrybina (2-CdA)	<ul style="list-style-type: none"> • „Terapia zalecana przez wytyczne praktyki klinicznej • Terapia refundowana w Polsce • Schemat najczęściej stosowany w Polsce” 	Wybór zasadny. Według wytycznych klinicznych w ocenianych wskazaniach najczęściej wskazuje się kładrybinę, interferon, midostaurynę i polichemioterapię.
interferon α -2a (INF α)	<ul style="list-style-type: none"> • „Terapia zalecana przez wytyczne praktyki klinicznej • Terapia refundowana w Polsce • Schemat stosowany w Polsce” 	Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję w ASM również stosowana jest kładrybina i interferon α , w SM-AHN interferon w skojarzeniu z terapią odpowiednią do nowotworu towarzyszącego, natomiast w MCL polichemioterapia.
MCL		
polichemioterapia (w schemacie jak w ostrej białaczce szpikowej: daunorubicyna z cytarabiną lub daunorubicyna z cytarabiną i kładrybiną)	<ul style="list-style-type: none"> • „Terapia (jako poli-CT) zalecana przez wytyczne praktyki klinicznej • Terapia refundowana w Polsce • Schemat DA\pmC najczęściej stosowany w Polsce w przedmiotowym wskazaniu” 	Jednocześnie podkreśla się, że INF α nie znajduje się w aktualnym wykazie leków refundowanych, na co zwrócił uwagę również jeden z ankietowanych przez Agencję ekspertów.

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

„Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa midostauryny (MIDO) w populacji z zaawansowaną mastocytozą układową (AdvSM), tj. agresywną mastocytozą układową (ASM), mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN) oraz białaczką mastocytarną (MCL) bez względu na wcześniejsze leczenie oraz obecność mutacji KIT D816V.”

Pytanie kliniczne zostało opracowane prawidłowo. Ewentualne uwagi dotyczące poszczególnych elementów PICO przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	„Pacjenci ze zdiagnozowaną zaawansowaną mastocytozą układową (AdvSM) w tym: agresywną mastocytozą układową (ASM), mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN), białaczką mastocytarną (MCL).”	- „Pacjenci z innym podtypem mastocytozy niespełniający kryteriów włączenia”; - „Brak możliwości oceny głównego punktu końcowego w przedmiotowej populacji w przypadku populacji mieszanej”	<i>Populacja określona w kryteriach włączenia odpowiada populacji wnioskowanej.</i>
Interwencja	„Midostauryna w monoterapii stosowana zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem”	<i>Nie określano</i>	<i>Brak uwag</i>
Komparatory	- „2-CdA w populacji pacjentów z ASM i SM-AHN, - IFN α w populacji pacjentów z ASM i SM-AHN, - Daunorubicyna i cytarabina (DA) (\pm 2CdA) w ramach polichemioterapii w populacji pacjentów z MCL” <i>Ponadto wnioskodawca zaznaczył, że „dozwolone było przyjmowanie kointerwencji związanych z leczeniem objawowym” oraz „w analizie zdecydowano się nie rozróżniać preparatów IFNα2a i IFNα2b kierując się wytycznymi praktyki klinicznej (...)”</i>	<i>Nie określano</i>	<i>Komparatory uznano za wybrane poprawnie. Według wytycznych klinicznych w populacjach pacjentów z ASM i SM-AHN również można zastosować polichemioterapię. Jak wskazano w rozdz. 3.4.1. niniejszej AWA wytyczne jednoznacznie nie wskazują, jakie substancje wchodziły w skład polichemioterapii. Natomiast, wskazany w analizach schemat przyjęto na podstawie konsensusu ekspertów wskazanych przez wnioskodawcę. Należy jednak zauważyć, że w odpowiedziach poszczególnych ekspertów nie wskazano bezpośrednio na daunorubicynę (tabela 16. rozdz. 4 AKL wnioskodawcy). IFNα aktualnie nie jest refundowany i zgodnie z opinią eksperta ankietowanego przez Agencję nie jest dostępny na rynku.</i>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	<p>„Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) wg dowolnych kryteriów</p> <p>Dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - czas do uzyskania odpowiedzi (TTR), - czas trwania odpowiedzi (DOR), - przeżycie wolne od progresji (PFS), - przeżycie całkowite (OS) – od momentu rozpoczęcia terapii ocenianą interwencją, - redukcja stężenia tryptazy – ty ko w badaniach eksperymentalnych, - jakość życia, - bezpieczeństwo terapii – AE ogółem, SAE ogółem, AE związane z leczeniem, zgony w trakcie terapii, przerwanie leczenia lub zmiana dawkowania z powodu AE, AE szczegółowe (zgodnie z ChPL dla MIDO zgłaszane jako bardzo częste w populacji z AdvSM); w badaniach RWD: punkty końcowe raportowane przez badaczy” 	<p>„Brak możliwości oceny ORR w przedmiotowej populacji”</p>	<p><i>Wykluczanie badań, w których niemożliwa była ocena ORR (wskazanego przez wnioskodawcę) ogranicza możliwość włączania publikacji z wynikami dot. innych istotnych punktów końcowych, dotyczących np. bezpieczeństwa terapii czy jakości życia.</i></p>
Metodyka/typ badań	<ul style="list-style-type: none"> - „Badania eksperymentalne, - badania obserwacyjne, - przeglądy systematyczne, <p>w tym prace opublikowane wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych (dotyczy MIDO),”</p>	<ul style="list-style-type: none"> - „Opisy przypadków (case study) <5 pts”; - Opracowania wtórne niesystematyczne” 	<p><i>Brak uwag</i></p>
Inne kryteria	<p>„Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim.”</p>	<p><i>Nie określano</i></p>	<p><i>Brak uwag</i></p>

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w PubMed (MEDLINE), Embase, CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials). Jako datę wyszukiwania podano 06.06.2018 r. Wskazano, że dokonano wyszukiwania aktualizującego dn. 27.09.2018 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo. Nie zidentyfikowano istotnych błędów w konstrukcji haseł kwerend oraz zastosowano odpowiednie słowa kluczowe i ich połączenia. Strategię wyszukiwania opracowano poprawnie poprzez połączenie słów kluczowych dla interwencji, komparatorów i populacji. W analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono jedynie słów kluczowych dla poszczególnych przeszukań rejestrów badań klinicznych.

Selekcję badań przeprowadziły dwie niezależnie pracujące osoby, które rozbieżności rozwiązywały w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciej osoby. Nie podano stopnia zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji.

W Agencji 11.10.2019 r. przeprowadzono przeszukanie weryfikacyjno-aktualizujące dotyczące ocenianej technologii lekowej. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które spełniały kryteria selekcji przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 13 badań, w tym:

- 2 jednoramienne badania eksperymentalne dla MIDO – Gotlib 2016 i DeAngelo 2017,
- 2 jednoramienne badania eksperymentalne dla 2-CdA – Bohm 2010, Kluin-Nelemans 2003,
- 1 jednoramienne badanie dla IFN α – Casassus 2002,

- 8 badań dotyczących rzeczywistej praktyki – oceniających MIDO: CEREMAST, Papayanidis 2014, Jawhar-MCL 2017, Jawhar-SM 2017; oceniających 2-CdA: Barete 2015; oceniających INFα: Hauswirth 2004, Hennessy 2004 oraz oceniających różne terapie cytotoredukcyjne: Lim 2009.

Nie odnaleziono żadnych badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną terapię z komparatorami, ani żadnych badań dotyczących skuteczności polichemioterapii w populacji pacjentów z MCL. Ponadto, nie zidentyfikowano systematycznych opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy.

W ramach analizy uzupełniającej w rozdz. 7 AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki z abstraktu konferencyjnego Reiter 2017, w którym dokonano zestawienia wyników badań dostępnych dla MIDO z wynikami historycznej grupy kontrolnej – publikacja nie spełniła kryteriów włączenia do przeglądu wnioskodawcy (przyczyną wykluczenia była niezgodność w zakresie metodyki: było to opracowanie wtórne niesystematyczne).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
MIDOSTAURYNA			
<p>Gotlib 2016 – NCT00782067</p> <p>Gotlib 2016 – publikacja pełnotekstowa, raport FDA 2017, raport EMA 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals.</p>	<p>Jednoramienne, prospektywne otwarte badanie wielośrodkowe II fazy, przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii MIDO u pacjentów ze zdiagnozowaną zaawansowaną mastocytozą układową (AdvSM)</p> <p><u>Mediana follow-up:</u> 43 [zakres: 29 - 70] miesiąca (data <i>cutoff</i>: 01.12.2014 r.)^A</p> <p><u>Dawkowanie MIDO:</u> 100 mg (p.o.) 2 x dzień</p> <p>Wszyscy pacjenci stosowali profilaktykę przeciwwymiotną.</p>	<p>Główna analiza skuteczności obejmuje 89 pacjentów (PEP, primary efficacy population), którzy spełnili wszystkie kryteria włączenia do badania.</p> <p>Populacja ITT, stanowiąca podstawę analizy bezpieczeństwa, obejmowała 116 pacjentów (FAS, full analysis set), w tym pacjentów z grupy PEP oraz pacjentów, których nie można było ocenić pod względem objawów C lub były one uznane za niezwiązane z mastocytozą.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥18 lat; • zdiagnozowana ASM, SM-AHN lub MCL; • 0-3 pkt w skali ECOG; • przewidywana długość życia >12 tyg.; • odstęp QT ≤450 ms w EKG; • zachowana czynność wątroby i nerek; • co najmniej ≥1 mierzalny objaw C uznany za związany z mastocytozą: <ul style="list-style-type: none"> - ANC <1000/μl, hemoglobina <10 g/dl, lub płytki krwi <100 000/μl, - powiększenie wątroby z zaburzeniem czynności wątroby (± wodobrzusze lub nadciśnienie wrotne), - namacalne powiększenie śledziony z hipersplenizmem, - zespół złego wchłaniania + obniżenie stężenia albumin w krwi i/lub znaczna utrata wagi, - anemia zależna od przetoczeń (przetoczone ≥4 jednostki w ciągu 56 dni). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdiagnozowana inna ciężka choroba (z wyłączeniem nowotworu in situ) i/lub niestabilny stan pacjenta, mogące wpłynąć na udział w badaniu (niekontrolowana cukrzyca, niekontrolowana infekcja); • choroba sercowo-naczyniowa, w tym zastoinowa niewydolność serca stopnia III lub IV wg. NYHA lub frakcja wyrzutowa serca <50%, zawał serca w ostatnich 6 miesiącach, niedostatecznie kontrolowane nadciśnienie; • pacjenci z HIV lub aktywnym WZW; • ciąża lub karmienie piersią, • dorośli w wieku reprodukcyjnym nie stosujący wystarczających metod antykoncepcyjnych; • pacjenci z SM-AHN wymagający leczenia cytordeukcyjnego lub terapii celowanej; • pacjenci z nawrotem choroby po wcześniejszych terapiach (≥3) z wyłączeniem pacjentów poddanych leczeniu podtrzymującemu; • chemioterapia, terapia celowana, interferon-α, 2-Cd-A lub inne leki w fazie badań stosowane na 30 dni przed przyjęciem pierwszej dawki produktu; • pacjenci ze zdiagnozowaną ASM z eozynofilią i rearanżacją FIP1L1-PDGFRα z wyłączeniem pacjentów, u których wykazano nawrót lub postęp choroby w przypadku wcześniejszego leczenia imatynibem; 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - najlepsza odpowiedź całkowita (zdefiniowana jako: odpowiedź główna (major response) lub częściowa (partial response)) po 6 zakończonych cyklach terapii – ORR (całkowita odpowiedź na leczenie) <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeżycie całkowite (OS), - przeżycie wolne od progresji (PFS), - czas trwania odpowiedzi (DOR), - bezpieczeństwo. - odpowiedź histopatologiczna.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze przyjmowanie MIDO; leczenie wspomagające krwiotwórczymi czynnikami wzrostu na 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki produktu; pacjenci z naciekiem płucnym, włączając przypadki związane z infekcją (z wyjątkiem pacjentów ze zdiagnozowanym wysiękiem opłucnowym związanym z mastocytozą). <p><u>Liczebność populacji:</u> N PEP = 89, w tym: N ASM = 16 N SM-AHN = 57 N MCL = 16</p>	
<p>DeAngelo 2017 – NCT00122454 DeAngelo 2017 – publikacja pełnotekstowa, raport FDA 2017, raport EMA 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals.</p>	<p>Jednoramienne otwarte badanie wieloośrodkowe II fazy, przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii MIDO u pacjentów z AdvSM</p> <p><u>Mediana follow-up:</u> 124 [zakres: 82-140] miesięcy (data <i>cutoff</i>: 01.03.2017 r.)</p> <p><u>Czas leczenia:</u> 12 cykli po 28 dni</p> <p><u>Dawkowanie MIDO:</u> 100 mg (p.o.) 2 x dzień</p> <p>Pacjenci mogli stosować glikokortykosteroidy i leki przeciwwymiotne.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ≥ 18 lat; stan ≥ 30% w skali sprawności Karnofsky'ego (0-3 pkt w skali ECOG); zdiagnozowana i potwierdzona badaniem histopatologicznym ASM lub MCL, niezależnie od statusu mutacji KIT D816V; obecność ≥ 1 objawu C; kreatynina w surowicy ≤ 2,0 mg/dl; enzymy wątrobowe w normie (lub podwyższone ≤ 4x GGN (ALT, AST i/lub bilirubina) jeśli związane z AdvSM); brak aktywnej choroby płuc (z wyjątkiem związanej z mastocytozą układową). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ciąża lub karmienie piersią; chemioterapia, terapia celowana, interferon-α, 2-CdA lub inne leki w fazie badań stosowane w ciągu 30 dni przed przyjęciem pierwszej dawki MIDO; leczenie wspomagające krwiotwórczymi czynnikami wzrostu na 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki produktu; pacjenci z HIV lub aktywnym WZW; inna ciężkie lub niekontrolowane schorzenie lub stan; inna choroba z zajęciem centralnego układu nerwowego. <p><u>Liczebność populacji:</u> N = 26, w tym: N ASM = 3 N SM-AHN = 17 N MCL = 6</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> najlepsza odpowiedź całkowita (zdefiniowana jako: odpowiedź główna (major response) lub częściowa (partial response)) po 12 zakończonych cyklach terapii – ORR (całkowita odpowiedź na leczenie) <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> OS, PFS, DOR, czas do przerwania leczenia (TTD) bezpieczeństwo i tolerancja leczenia, farmakokinetyka.
<u>KLADRYBINA</u>			
<p>Bohm 2010 – publikacja pełnotekstowa</p>	<p>Jednoośrodkowe badanie jednoramienne przeprowadzone m.in. w celu</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> potwierdzona zaawansowana mastocytoza systemowa; 	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie (najlepsza odpowiedź na leczenie),

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> Forderung der Wissenschaftlichen Forschung in Österreich; Center of Molecular Medicine, Austrian Academy of Sciences</p>	<p>oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii 2-CdA u pacjentów ze zdiagnozowaną AdvSM</p> <p><u>Dawkowanie 2-CdA:</u> 0,13 mg/kg/dzień (i.v.) przez 5 dni</p> <p>Pacjenci mogli stosować leki z grupy antagonistów receptora histaminowego; prednizolon lub metylprednizolon</p>	<p>• pisemna zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak danych</p> <p><u>Liczebność populacji:</u> N = 7, w tym: N ASM = 4</p>	<p>- parametry laboratoryjne, - bezpieczeństwo terapii.</p>
<p>Kluin-Nelemans 2003 – publikacja pełnotekstowa</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Noarber Foundation</p>	<p>Badanie pilotażowe przeprowadzone w celu oceny skuteczności 2-CdA u pacjentów ze zdiagnozowaną SM</p> <p><u>Okres badania:</u> od sierpnia 2001 r. do czerwca 2003 r.</p> <p><u>Czas leczenia:</u> 6 cykli po 5 dni</p> <p><u>Dawkowanie 2-CdA:</u> 0,13 mg/kg/dzień (i.v.) przez 5 dni</p> <p>Pacjenci mogli stosować flukonazol, kotrimoksazol, walacyklowir (część pacjentów). W premedykacji pacjenci otrzymali leki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci ze zdiagnozowaną mastocytozą systemową o nasileniu, dla którego zalecane jest leczenie cytostatykami; diagnoza potwierdzona biopsją tkanek, klasyfikacja pacjenta wg kryteriów WHO (dla pacjentów z ASM obecność co najmniej 1 objawu C). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak danych</p> <p><u>Liczebność populacji:</u> N = 10, w tym: N ASM = 3 N SM-AHN = 3</p>	<p>- najlepsza odpowiedź na leczenie, - czas do najlepszej odpowiedzi na leczenie, - bezpieczeństwo terapii</p>
<u>INTERFERON α</u>			
<p>Casassus 2002 – publikacja pełnotekstowa</p>	<p>Prospektywne, wielośrodkowe badanie jednoramienne przeprowadzone w celu oceny</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ≥ 18 lat; zdiagnozowana mastocytoza systemowa (zdefiniowana jako zajęcie szpiku kostnego z okołoboleczkowymi agregatami lub rozlanym naciekiem komórek tłuszczowych i ≥ 1 ogniskowym obszarem zwłóknienia w połączeniu z ≥ 1 histologicznie potwierdzoną zmianą skórną i/lub ≥ 1 z następujących 	<p>- odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowita) - odpowiedź biologiczna - bezpieczeństwo terapii.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> lek dostarczony przez Schering-Plough Corporation</p>	<p>terapii IFN α u pacjentów z mastocytozą</p> <p><u>Czas leczenia:</u> 6 mies.</p> <p><u>Dawkowanie INFα:</u> od 1 mln jedn./dzień do 5 mln jedn./m2 p.c./dzień zgodnie ze schematem (podawane s.c.):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 mln jedn./dzień w pierwszym tygodniu; - 3 mln jedn./d w drugim tygodniu ; - 3 mln jedn./m2 p.c./dzień w trzecim i czwartym tygodniu; - 5 mln jedn./m2 p.c./dzień do czasu utrzymania stanu tolerancji. <p>Pacjenci nie mogli stosować kortykosteroidów.</p>	<p>nieprawidłowości klinicznych - pomimo terapii antagonistami receptora histaminowego: przedłużone zaczerwienienie, świąd, objaw Dariera, niedociśnienie tętnicze, omdlenia, przemijający tachykardia, napadowe skurcze brzucha, wymioty, biegunka, przewlekły ból kości ze zmianami radiograficznymi lub powiększona śledziona, wątroba lub obwodowe węzły chłonne);</p> <ul style="list-style-type: none"> • przewidywana długość życia ≥ 1 roku; • zakończenie terapii kortykosteroidami w momencie rozpoczęcia badania. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci leczeni uprzednio cytostatykami; • przebyta depresja, zaburzenia psychiczne; • ciężkie zaburzenia czynności wątroby, nerek lub układu sercowo-naczyniowego; • ciąża. <p><u>Liczebność populacji:</u> N = 20, w tym: N ASM = 16</p>	

^A dane wg. raportu EMA 2017

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w Aneksie B AKL wnioskodawcy.

Skuteczność praktyczną MIDO oceniano w badaniach:

CEREMAST [Chandesris 2017, Chandesris 2016]– prospektywne badanie z historyczną grupą kontrolną, w którym porównywano stosowanie MIDO w rzeczywistej praktyce (w ramach programu *compassionate use*) z dotychczas stosowanym podejściem terapeutycznym (nie wskazano jakie leczenie było stosowane w grupie historycznej). W grupie leczonych MIDO uwzględniono 28 pacjentów, w tym 4 pacjentów z ASM (14%), 18 z SM-AHN (64%) i 3 z MCL (11%). Wszyscy pacjenci (100%) poddani byli wcześniej terapii innymi lekami cytoredukcyjnymi i GKS. Mutację KIT D816 oznaczono u 97% chorych. Mediana czasu obserwacji wynosiła 18,5 mies. W historycznej grupie kontrolnej dobrano 44 pacjentów, w tym 5 z ASM (11%), 33 z SM-AHN (75%) i 2 z MCL (5%). Wszyscy pacjenci leczeni byli wcześniej nieskutecznie lekami cytoredukcyjnymi (z uwzględnieniem GKS). MIDO podawano w 28-dniowych cyklach w dawce 100 mg 2x/doba. [Chandesris 2017, Chandesris 2016]

Papayanidis 2014 (abstrakt konferencyjny) – jednoośrodkowe badanie w populacji pacjentów z ASM leczonych w ramach programu *compassionate use*. Uwzględniono 9 pacjentów z ASM. 100% pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie cytoredukcyjne. Mutację KIT D816 oznaczono u 89% chorych. MIDO podawano w 28-dniowych cyklach w dawce 100 mg 2x/doba.

Jawhar-MCL 2017 – jednoośrodkowe badanie w populacji pacjentów z MCL (w tym chorzy z towarzyszącym nowotworem układu krwiotwórczego). Analizowano grupę 28 pacjentów. 9 pacjentów otrzymywało MIDO w ramach badania klinicznego, 14 – w ramach programu *compassionate use*. Mutację KIT D816 oznaczono u 68% chorych. Brak informacji o dawkowaniu MIDO.

Jawhar-SM 2017 – jednoośrodkowe badanie jednoramienne w populacji pacjentów z AdvSM. Do badania zakwalifikowano 4 pacjentów z ASM (11%), 27 z SM-AHN (77%) oraz 4 z MCL (11%). Leczenie cytoredukcyjne stosowało wcześniej 43% zakwalifikowanych pacjentów. Mutację KIT D816 oznaczono u 95% leczonych. 20 pacjentów otrzymywało MIDO w ramach badania klinicznego, 18 – w ramach programu *compassionate use*. MIDO podawano zgodnie ze schematem leczenia w badaniu Gotlib 2016 w dawce 100 mg 2x/doba.

Skuteczność praktyczną 2-CdA oceniano w badaniu:

Barete 2015 – wieloośrodkowe badanie retrospektywne w populacji u pacjentów z SM. Analizowano grupę 68 pacjentów, w tym 14 z ASM, 17 z SM-AHN (populacja uwzględniona w analizie). 50% pacjentów otrzymywało wcześniej inne leczenie cytoredukcyjne. Mutację KIT D816 oznaczono u 81% chorych. 2-CdA było podawane s.c. lub i.v. Czas trwania leczenia wynosił od 1 do 9 cykli.

Skuteczność praktyczną INF α oceniano w badaniach:

Hauswirth 2004 – obserwacyjne badanie jednoośrodkowe w populacji pacjentów z AdvSM. Analizowano 5 pacjentów, w tym 3 z ASM i 2 z SM-AHN, którzy wcześniej nie byli leczeni lekami cytoredukcyjnymi. Podawano INF α w rosnących dawkach w skojarzeniu z prednizolonem (4/5 leczonych).

Hennessy 2004 – retrospektywna analiza postępowania terapeutycznego w grupie pacjentów z SM. Do badania zakwalifikowano 15 chorych z SM, w tym 8 z ASM oraz 1 z SM-AHN (populacja włączona do niniejszej analizy). 20% chorych wcześniej stosowało leczenie cytoredukcyjne. INF α był podawany s.c. codziennie lub 3 do 5 razy w tygodniu.

W badaniu **Lim 2009**, jednoośrodkowym badaniu retrospektywnym oceniano skuteczności i bezpieczeństwo różnych terapii cytoredukcyjnych w leczeniu SM. Zakwalifikowano 108 pacjentów, w tym 12 z ASM i 31 z SM-AHN (populacja uwzględniona w analizie). 18% pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie cytoredukcyjne. 10 pacjentów z ASM, 20 z SM-AHN otrzymywało INF α w monoterapii lub skojarzeniu z prednizolonem, pozostali stosowali 2-CdA w 2 godzinnych wlewach i.v. przez 5 dni (mediana przyjętych cykli: 3 [zakres: 1-9]).

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca ocenę wiarygodności wszystkich badań włączonych do przeprowadzonego przeglądu systematycznego przeprowadził za pomocą skali NICE. Poniższa tabela zawiera wynik oceny wnioskodawcy zweryfikowany przez analityka Agencji (wraz z komentarzem).

Tabela 14. Ocena wiarygodności metodologicznej badań – wyniki oceny wg skali NICE

Badanie	Wynik skali NICE	Komentarz
Badania skuteczności klinicznej		
Gotlib 2016 (MIDO)	7/8	

DeAngelo 2017 (MIDO)	7/8	W badaniach Gotlib 2016 i DeAngelo 2017 nie stwierdzono czy rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny. Ponadto jedno badanie było jednoosobowe, w dwóch badaniach nie określono jasno kryteriów włączenia i wykluczenia oraz nie stwierdzono czy rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny (Bohm 2010, Kluin-Nelemans 2003). Ponadto w badaniu Kluin-Nelemans 2003 nie przedstawiono jasnych definicji punktów końcowych.
Bohm 2010 (2-CdA)	5/8	
Kluin-Nelemans 2003 (2-CdA)	5/8	
Casassus 2002 (INF α)	8/8	
Badania skuteczności praktycznej		
CEREMAST (MIDO)	5/8	Większość badań była jednoosobowa i miała retrospektywny charakter. Ponadto, w większości nie stwierdzono czy rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny. W pojedynczych badaniach nie przeprowadzono analizy wyników w warstwach (CEREMAST 2017, Papayanidis 2014), nie zdefiniowano punktów końcowych (Papayanidis 2014, Hennessy 2004), czy nie określono jasnych kryteriów włączenia i wykluczenia (Hauswirth 2004, Hennessy 2004).
Papayanidis 2014 (MIDO)	3/8	
Jawhar-MCL 2017 (MIDO)	5/8	
Jawhar-SM 2017 (MIDO)	5/8	
Barete 2015 (2-CdA)	6/8	
Hauswirth 2004 (INF α)	4/8	
Hennessy 2004 (INF α)	3/8	
Lim 2009 (różne terapie cytoredukcyjne)	6/8	

Ponadto, badanie CEREMAST zostało ocenione wg skali NOS dla badań kohortowych na 9 pkt (na 9 możliwych).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „W ramach przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono danych dotyczących skuteczności klinicznej lub efektywności rzeczywistej poli-CT w populacji pacjentów z MCL.
- Nie odnaleziono publikacji dotyczących skuteczności klinicznej lub efektywności rzeczywistej IFN α -2a, czyli opcji terapeutycznej refundowanej w warunkach polskich, do analizy włączono natomiast prace w których nie określono rodzaju stosowanego IFN α lub wykorzystano IFN α -2b.”
- „Brak badań z najwyższego poziomu wiarygodności, które pozwoliłyby na określenie rzeczywistego wpływu MIDO na oceniane punkty końcowe. (...) Biorąc pod uwagę, iż AdvSM to heterogeniczna grupa chorób rzadkich, związana ze złym rokowaniem, o dużych niezaspokojonych potrzebach medycznych, brak randomizowanej próby klinicznej można uznać za akceptowalny i podyktowany względami etycznymi. (...)”
- I-rzędowy punkt końcowy (ORR) w badaniu głównym dla MIDO (Gotlib 2016) oceniano w podzbiorze pacjentów (78% populacji badanej). (...) W ramach analizy post-hoc oceny dokonano także w szerszej populacji (97% pacjentów leczonych), co więcej zastosowano bardziej rygorystyczne kryteria oceny. Rozwiązanie to zostało zaakceptowane przez agencje regulatorowe podczas rejestracji leku w przedmiotowym wskazaniu.
- W badaniu głównym dla MIDO oryginalne kryteria włączenia do badania pozwalają przypuszczać, iż analizowano w nim wyłącznie najcięższe postaci SM-AHN, tj. ASM-AHN oraz MCL-AHN; zaś w pozostałych pracach populacja była bardziej zróżnicowana. (...)”
- Do analizy włączono badania o ograniczonej wiarygodności metodologicznej. Ze względu na znikomą bazę dowodową zdecydowano się włączyć do analizy także badania, które wykazują cechy serii przypadków lub zostały opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych. Podczas kwalifikacji badań ograniczono się jednak do prac w których analizowano wyniki dla co najmniej 5 pacjentów, co w opinii autorów, zapewnia iż ośrodek z którego prezentowane są dane ma doświadczenie w leczeniu chorych z SM i nie są to pojedyncze, przypadkowe obserwacje.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Brak dowodów naukowych umożliwiających dokonanie porównania skuteczności midostauryny z technologiami opcjonalnymi.
- Jak wskazano m.in. w rozdz. 3.5. niniejszej AWA INF α aktualnie nie jest refundowany i zgodnie z opinią eksperta ankietowanego przez Agencję nie jest również dostępny na rynku. W związku z powyższym warunki przeprowadzonego badania, nie odzwierciedlają polskiej praktyki klinicznej.
- W badaniach dotyczących skuteczności praktycznej odpowiedzi na leczenie MIDO oceniano według zróżnicowanych kryteriów, natomiast w części badań nie podano okresu obserwacji dla danego punktu końcowego.

- W badaniach Jawhar 2017 (MCL oraz SM) znaczną część badanych stanowili pacjenci poddani terapii midostauryną w ramach badania eksperymentalnego Gotlib 2016.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Główne ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Dane dotyczące bezpieczeństwa komparatorów ograniczają się do wybiórczych informacji, nie jest możliwa prawidłowa ocena ryzyka związanego z przyjmowaniem ocenianych substancji.”
- Opisowy charakter analizy uzasadniono: brakiem badań porównawczych w przedmiotowej populacji, wysoką heterogenicznością charakterystyk wyjściowych pacjentów w zakwalifikowanych pracach (związane ze specyfiką AdvSM i szeregiem jej podtypów), różnicami w stosowaniu kointerwencji w czasie leczenia, odmiennym definiowaniem punktów końcowych i zastosowanych kryteriów odpowiedzi oraz zróżnicowanym okresem obserwacji;
- „W niektórych przypadkach konieczne było samodzielne sczytanie danych z wykresu oraz przeprowadzenie obliczeń własnych, co zmniejsza precyzję prezentowanych danych.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

W analizie klinicznej wnioskodawcy nie dokonano porównania ocenianych interwencji. Jak wskazał wnioskodawca „Ze względu na znaczne różnice w kryteriach oceny odpowiedzi na leczenie, wyjściowe charakterystyki pacjentów oraz zróżnicowane schematy leczenia i czas trwania leczenia/obserwacji odstąpiono od formalnego porównania ocenianych interwencji. Zastosowano wyłącznie podejście opisowe.”

W ramach przeprowadzonej weryfikacji zidentyfikowano liczne błędy w obliczeniach i/lub ekstrakcji danych, które skorygowano.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

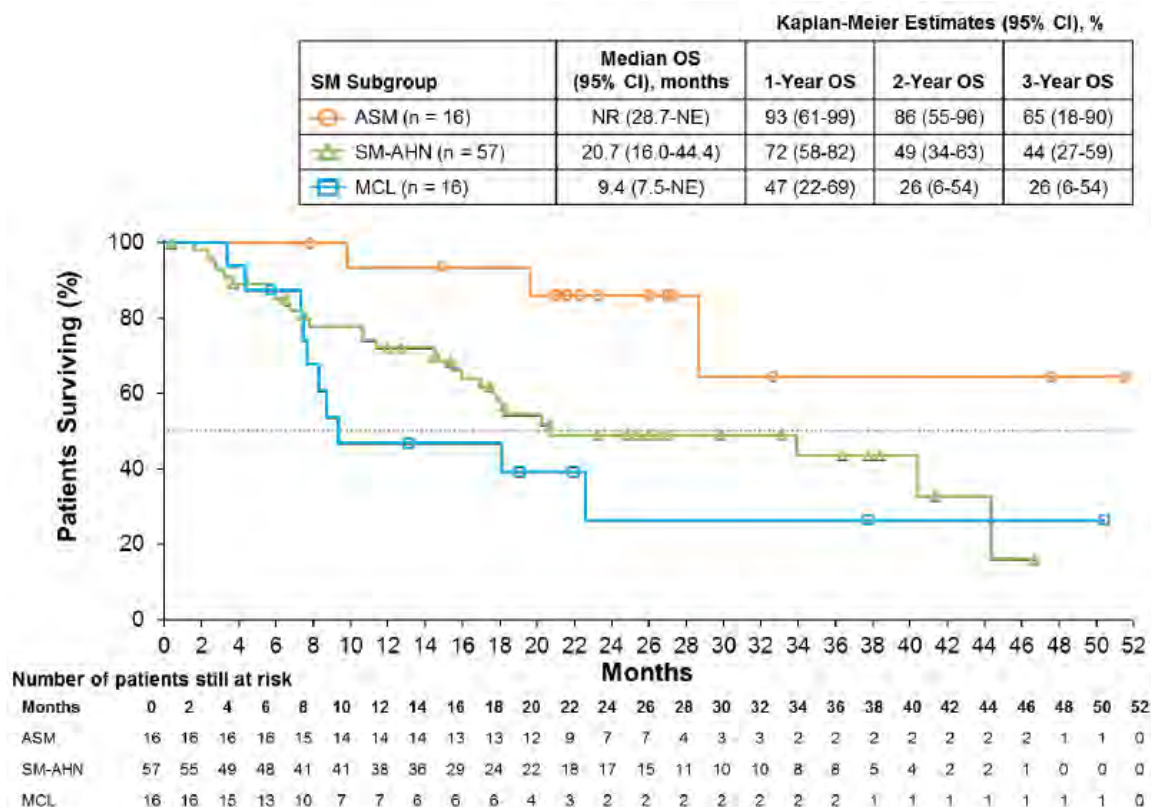
Należy podkreślić, że w analizie klinicznej wnioskodawcy odstąpiono od porównania ocenianych interwencji, a analiza ma charakter wyłącznie opisowy.

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zweryfikowano przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik z publikacji źródłowej lub oszacowany przez analityka Agencji.

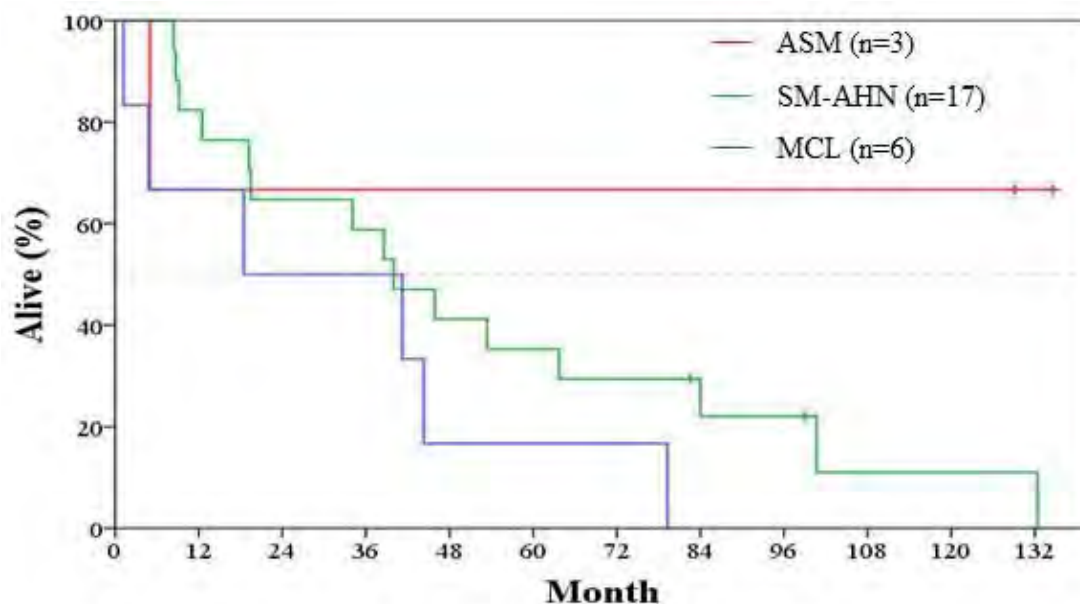
Opisując wyniki z badania Gotlib 2016, przedstawiano wyłącznie dane dla populacji PEP (pacjenci, którzy spełnili wszystkie kryteria włączenia do badania). Dane dla populacji FAS (obejmującej 116 pacjentów) z badania Gotlib 2016 opisano w rozdz. 4.1. AKL wnioskodawcy.

Przeżycie całkowite

Wyniki OS dostępne były jedynie z badań Gotlib 2016 (MIDO), DeAngelo 2017 (MIDO) i Bohm 2012 (2-CdA).



Ryc. 1 Przeżycie całkowite w badaniu Gotlib 2016 (MIDO) w zależności od rozpoznania



Ryc. 2 Przeżycie całkowite w badaniu DeAngelo 2017 (MIDO) w zależności od rozpoznania

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności dla MIDO – OS oszacowane w oparciu o krzywą Kaplana-Meiera

Badanie	Okres obserwacji – mediana mies. [zakres]	ASM		SM-AHN		MCL		AdvSM	
		N	mediana miesięcy [95% CI]	N	mediana miesięcy [95% CI]	N	mediana miesięcy [95% CI]	N	mediana miesięcy [95% CI]
Gotlib 2016	40 [bd]	16	NO [28,7; NE]	57	20,7 [16,0; 44,4]	16	9,4 [7,5; NE]	89	28,7 [18,1; NE]
DeAngelo 2017	124 [82-140]	3	NO	17	40 [24,2; 55,9]	6	18,5 [0; 62,2]	26	40 [27,3–52,7]

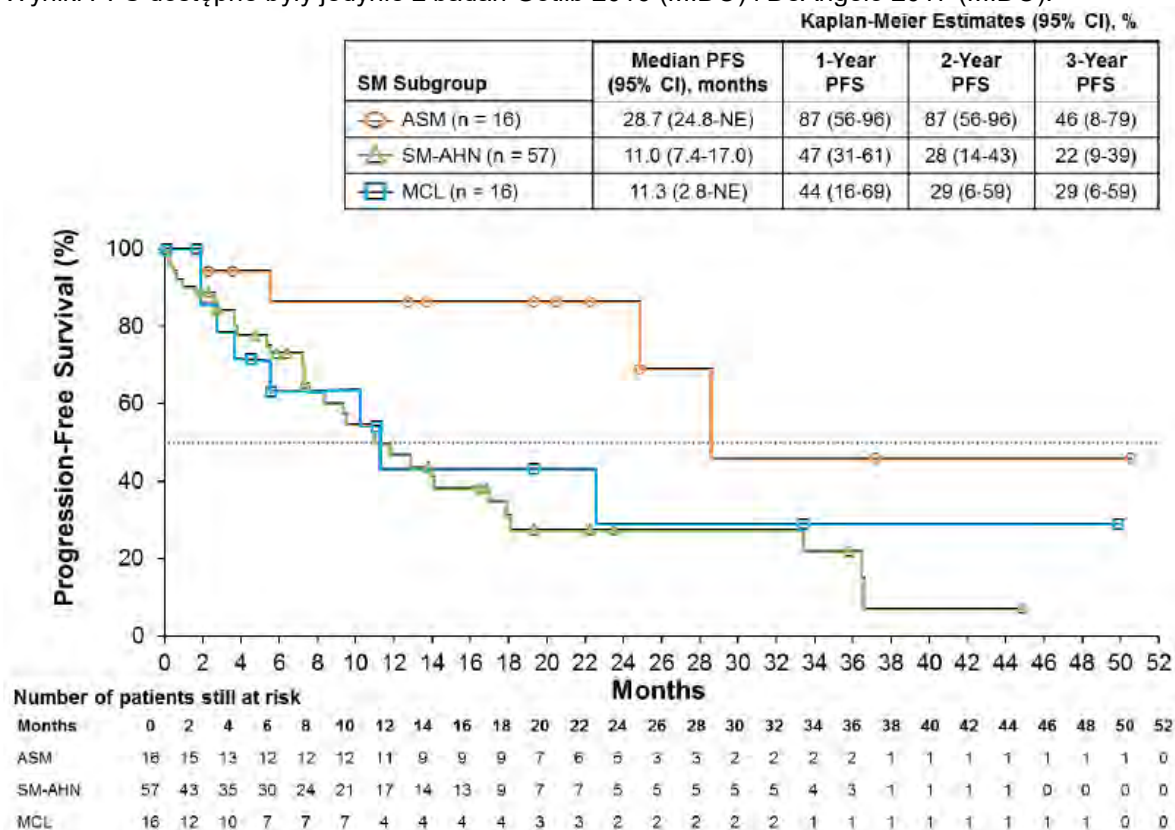
NO – nie osiągnięto; NE – nie oszacowano; bd – brak danych

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności dla KLADR – OS u pacjentów z ASM

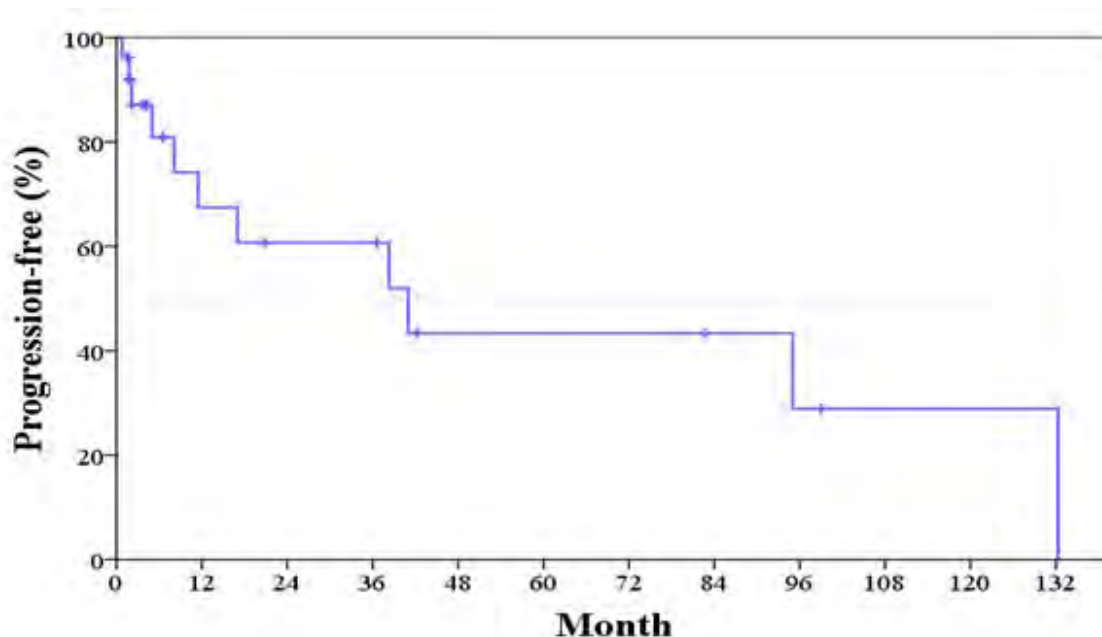
Badanie	ASM	
	N	OS, mediana miesięcy [zakres]
Bohm 2010	4	13,8 [4-44]

Przeżycie wolne od progresji

Wyniki PFS dostępne były jedynie z badań Gotlib 2016 (MIDO) i DeAngelo 2017 (MIDO).



Ryc. 3 Przeżycie wolne od progresji w badaniu Gotlib 2016 (MIDO) w zależności od rozpoznania



Ryc. 4 Przeżycie wolne od progresji w badaniu DeAngelo 2017 (MIDO)

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności dla MIDO – PFS oszacowane w oparciu o krzywą Kaplana-Meiera

Badanie	Okres obserwacji – mediana mies. [zakres]	ASM		SM-AHN		MCL		AdvSM	
		N	mediana miesięcy [95% CI]	N	mediana miesięcy [95% CI]	N	mediana miesięcy [95% CI]	N	mediana miesięcy [95% CI]
Gotlib 2016	bd	16	28,7 [24,8; NE]	57	11,0 [7,4; 17,0]	16	11,3 [2,8; NE]	89	14,1 [10,2; 24,8]
DeAngelo 2017	124 [82-140]	bd						26	41,0 [4,4; 77,6]

NE – nie oszacowano, bd – brak danych

Odpowiedź na leczenie²

Wyniki oceniające odpowiedź na leczenie dostępne były z badań Gotlib 2016 (MIDO), DeAngelo 2017 (MIDO), Bohm 2010 (2-CdA), Kluin-Nelemand 2003 (2-CdA) i Casassus 2002 (INF α).

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności dla MIDO, KLADR i INF α – większa lub częściowa odpowiedź na leczenie

Badanie	Liczba cykli	ASM		SM-AHN		MCL		AdvSM	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
MIDO									
Gotlib 2016	6	16	12 (75)	57	33 (58)	16	8 (50)	89	53 (60)
DeAngelo 2017	2/12 ^A	3	1 (33)	17	13 (76)	6	4 (67)	26	18 (69)
KLADR									
Bohm 2010	3-8	4	2 (50)	bd					
Kluin-Nelemand 2003	6	3	3 (100)						
INFα									
Casassus 2002	6 mies.	16	10 (63)	bd					

^A pacjenci, u których nie odnotowano początku odpowiedzi na leczenie na końcu 2 cyklu leczenia, przerywali badanie.

NO – nie osiągnięto; NE – nie oszacowano; bd – brak danych.

W badaniu Gotlib 2016 (w populacji PEP, po 6 cyklach leczenia) i DeAngelo 2017 (po 12 cyklach leczenia) u żadnego z pacjentów nie zaobserwowano całkowitej remisji.

² Definicje ocenianych punktów końcowych znajdują się w załączniku E.2. AKL wnioskodawcy.

Również w badaniach oceniających KLADR i INF α nie raportowano całkowitej remisji.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności dla MIDO – prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie

Badanie	Liczba cykli	ASM		SM-AHN		MCL		AdvSM	
		N	% pacjentów [95% CI]	N	% pacjentów [95% CI]	N	% pacjentów [95% CI]	N	% pacjentów [95% CI]
Gotlib 2016	6	16	75 [48; 93]	57	58 [44; 71]	16	50 [25; 75]	89	60 [49; 70]
DeAngelo 2017	2/12 ^A	3	33 [bd]	17	76 [bd]	6	67 [bd]	26	69 [50; 88]

^A pacjenci, u których nie odnotowano początku odpowiedzi na leczenie na końcu 2 cyklu leczenia, przerywali badanie.

bd – brak danych

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności dla MIDO – czas trwania odpowiedzi na podstawie krzywej Kaplana-Meiera

Badanie	Okres obserwacji – mediana mies. [zakres]	ASM		SM-AHN		MCL		AdvSM	
		N	mediana miesięcy [95% CI]	N	mediana miesięcy [95% CI]	N	mediana miesięcy [95% CI]	N	mediana miesięcy [95% CI]
Gotlib 2016	30,5	12	NO [24,1; NE]	33	12,7 [7,4; 31,4]	8	NO [3,6; NE]	53	24,1 [10,8; NE]
DeAngelo 2017	37,8 [bd]	bd						18	NO [bd]

NE – nie oszacowano, NO – nie osiągnięto bd – brak danych

Wyniki dot. mediany czasu do wystąpienia początku odpowiedzi i najlepszej odpowiedzi wśród pacjentów przyjmujących MIDO znajdują się w rozdz. 4.1.1., a KLADR – w rozdz. 4.2.1. AKL wnioskodawcy. W badaniu oceniającym KLADR nie raportowano czasu trwania odpowiedzi. W badaniu oceniającym INF α nie określono czasu do wystąpienia odpowiedzi, ani długości trwania odpowiedzi.

Jakość życia

Jakość życia oceniono jedynie w badaniu Gotlib 2016 (MIDO). Oceny dokonano przy użyciu skal MSAS oraz SF-12³.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności dla MIDO – jakość życia

Poprawa jakości życia		Populacja	
Podskala	Definicja	PEP	Pacjenci ankietowani
		n/N (%)	
Skala MSAS [raport EMA 2017]			
PHYS	≥ 50% redukcja od wartości wyjściowej utrzymująca się co najmniej 168 dni	19/89 (21)	19/51 (37)
PSYCH		21/89 (24)	21/47 (45)
MSAS GDI		25/89 (28)	25/49 (51)
Total MSAS		20/89 (23)	20/52 (39)
Skala SF-12 [raport FDA 2017]			

³ „Skala MSAS (Memorial Symptom Assessment Scale) mierzy wpływ najważniejszych objawów choroby (pierwotnie dla guzów litych) na jakość życia pacjenta. Skala została zwalidowana w wielu różnych populacjach pacjentów. (...) MSAS jest skalą służącą do oceny częstości występowania 32 objawów, ich nasilenia i związanego z tym dystresu występującego u pacjenta. Niższy wynik w skali wskazuje na zmniejszenie nasilenia danego objawu.

PHYS (Physical Symptom Subscale) jest podskalą stworzoną do oceny średniej częstotliwości, nasilenia i dystresu związanych z 12 powszechnymi objawami fizycznymi: brak apetytu, brak energii, ból, uczucie senności, zaparcie, suchość w ustach, nudności, wymioty, zmiana smaku, utrata masy ciała, wzdęcia i zawroty głowy w zakresie 0–4 pkt.

PSYCH (Psychological Symptom Subscale) to podskala do oceny średniej częstotliwości, nasilenia i dystresu związanych z 6 powszechnymi objawami psychologicznymi: niepokojem, smutkiem, nerwowością, trudnościami w zasypianiu, drażliwością i trudnościami w koncentracji w zakresie 0–4 pkt.

GDI (Global Distress Index) uznawany jest za miarę ogólnych objawów. GDI to średnia z 4. częstych objawów psychologicznych (smutek, niepokój, uczucie drażliwości i nerwowość) oraz dystresu związanego z 6. powszechnymi objawami fizycznymi (brak apetytu, brak energii, ból, uczucie senność, zaparcia i suchość w ustach).

Total MSAS score (TMSAS) jest średnią oceną wszystkich 32 objawów w zakresie 0–4 pkt. (...)

Skala SF-12 została stworzona w celu oceny jakości życia w domenie fizycznej i psychicznej. Obydwie podskale punktowane są w zakresie 0–100 pkt.”

PCS (domena zdrowia fizycznego)	≥ 50% redukcja od wartości wyjściowej utrzymująca się co najmniej 168 dni	10/89 (11)	10/53 (19)
MCS (domena zdrowia psychicznego)		3/89 (3)	3/53 (6)

Skuteczność praktyczna

Poniżej przedstawiono wyniki wyłącznie dla OS, PFS oraz liczby i odsetka odpowiedzi na leczenie z publikacji pełnotekstowych. Wyniki dotyczące pozostałych punktów końcowych oraz pochodzące z abstraktu Papayannidis 2014 znajdują się w rozdz. 5 AKL wnioskodawcy.

Przeżycie całkowite

W badaniu CEREMAST analiza przeżycia wskazała, że w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej, w grupie pacjentów leczonych MIDO raportowano ponad dwukrotnie niższe ryzyko zgonu. Wskazano, że mediana okresu obserwacji była podobna w porównywanych grupach.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności praktycznej dla MIDO vs historyczna grupa kontrolna - OS

Badanie	MIDO N = 28		Historyczna grupa kontrolna N = 44		HR [95% CI]	p-value
	Okres obserwacji – mediana mies. [zakres]	OS % [95% CI]	Okres obserwacji – mediana mies. [zakres]	OS % [95% CI]		
CEREMAST [Chandesris 2016 – korespondencja do edytora]	18,5 [3-36]	42,7 [0,181; 1]	bd	14,9 [0,0613; 0,36]	2,20 [1,08; 4,47]	0,03

Ponadto, wyniki OS dostępne były z badań Jawhar-MCL 2017 (MIDO), Jawhar-SM 2017 (MIDO) oraz Barete 2015 (2-CdA).

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności praktycznej dla MIDO – OS

Badanie	Okres obserwacji – mediana mies. [zakres]	N	mediana miesięcy [95% CI/zakres]
populacja AdvSM			
Jawhar-SM 2017	bd	35	30 [6; 54]
populacja MCL			
Jawhar-MCL 2017	bd	16 ^A	12,5 [1-86] ^B

^A pacjenci z MCL rozwiniętym *de novo*

^B obliczenia własne wnioskodawcy;

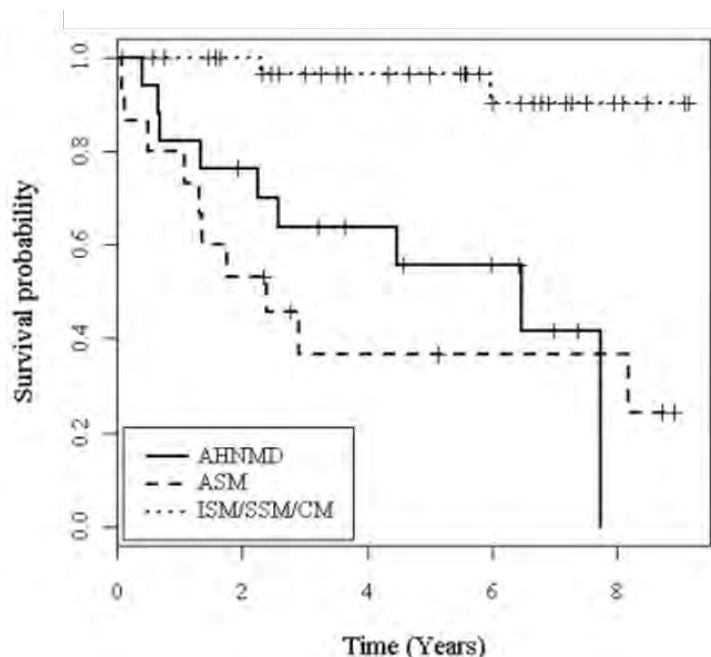
NO – nie osiągnięto; NE – nie oszacowano; bd – brak danych

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności praktycznej dla KLADR – OS w oparciu o krzywą Kaplana-Meiera

Badanie	Okres obserwacji – mediana mies. [zakres]	N	mediana miesięcy [95% CI/zakres]
populacja ASM			
Barete 2015	bd	14	33,6 [bd] ^A
	populacja SM-AHN		
	bd	17	88 [bd] ^A

^A wyniki na podstawie wykresu;

NO – nie osiągnięto; NE – nie oszacowano; bd – brak danych



Ryc. 5 Przeżycie całkowite w badaniu Barete 2015 (KLADR) w zależności od rozpoznania

Przeżycie wolne od progresji

Wyniki PFS dostępne były jedynie z badania Hauswirth 2004 (INF α).

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności praktycznej dla INF α – PFS

Badanie	Okres obserwacji – mediana mies. [zakres]	ASM		SM-AHN	
		N	mediana miesięcy [zakres]	N	mediana miesięcy [zakres]
Hauswirth 2004	18 [6-29]	3	[3-bd] ^A	2	bd

^A u jednego pacjenta z ASM doszło do progresji choroby w MCL po 3 mies. terapii INF α
bd – brak danych

Odpowiedź na leczenie

Poniżej opisano wyniki dot. odpowiedzi na leczenie z badań CEREMAST 2017 (MIDO), Jawhar-MCL 2017 (MIDO), Jawhar-SM 2017 (MIDO), Barete 2015 (2-CdA), Hauswirth 2004 (INF α), Hennessy 2004 (INF α), Lim 2009 (2-CdA, INF α).

Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności praktycznej dla MIDO, KLADR i INF α – odpowiedź na leczenie

Badanie	Okres obserwacji	ASM		SM-AHN		MCL		AdvSM	
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
MIDO									
CEREMAST	18,5 mies.	4	3 (75)	18	13 (72)	3	2 (67)	25	18 (72)
Jawhar SM 2017	6 mies.	bd						35	18 (51)
Jawhar MCL 2017	6 mies.	16	6 (38)	bd					
KLADR									
Barete 2015	3,68 cykli (mediana) + 2 mies. follow up	14	6 (43)	17	10 (59)	bd		32	16 (50)
				11 ^A	5 (45)			26 ^B	11 (42)
Lim 2009	bd	2	1 (50)	11	6 (55)			13	7 (54)
INFα									
Hauswirth 2004	18 [6-29] mies.	3	1 (33)	2	2 (100)	bd		5	3 (60)

Hennessy 2004	bd	8	1 (13)	1	1 (100)		9	2 (22)
Lim 2009	bd	10	6 (60)	20	9 (45)		30	15 (50)

^A wyłącznie pacjenci z ASM-AHN.

^B z wyłączeniem pacjentów z ISM/SSM-AHN.

bd – brak danych

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa MIDO pochodzą głównie z raportów EMA i FDA 2017. Dane zweryfikowano z publikacjami źródłowymi (Gotlib 2016 i DeAngelo 2017).

Analizowano populację FAS z badania Gotlib 2016 obejmującą 116 pacjentów oraz populację AdvSM z badania DeAngelo 2017 obejmującą 26 pacjentów. Okres ekspozycji na MIDO w badaniu Gotlib 2016 wyniósł 11 miesięcy [zakres <1-68], w badaniu DeAngelo 2017 10 miesięcy [zakres: <1-81]. Mediana okresu obserwacji dla analizy zbiorczej (N=142) wyniosła 11,4 mies. [zakres: <1-81].

Tabela 27. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa MIDO

Punkt końcowy	Gotlib 2016 N=116	DeAngelo 2017 N=26	Analiza zbiorcza N=142
	n (%)		
Zgony	22 (19)	4 (15)	26 (18)
ZN	116 (100)	26 (100)	142 (100)
ZNZL	108 (93)	25 (96)	133 (94)
ZN 3-4. stopnia	103 (89)	16 (62)	119 (84)
ZNZL 3-4. stopnia	51 (44)	8 (31)	59 (42)
CZN	85 (73)	12 (46)	97 (68)
CZNL	27 (23)	4 (15)	31 (22)
Przerwanie leczenia z powodu ZN	30 (26)	4 (15)	34 (24)
Przerwanie leczenia z powodu ZNZL	15 (13)	1 (4)	16 (11)

ZN – zdarzenia niepożądane; ZNZL – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; CZN – ciężkie zdarzenia niepożądane; CZNL – ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;

Tabela 28. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa MIDO – poszczególne zdarzenia niepożądane

Punkt końcowy	Gotlib 2016 N=116		DeAngelo 2017 N=26		Analiza zbiorcza N=142	
	ogółem	stopnia 3-4.	ogółem	stopnia 3-4.	ogółem	stopnia 3-4.
	n (%)					
Zakażenie układu moczowego	15 (13)	3 (3)	4 (15)	1 (4)	19 (13)	4 (3)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	10 (9)	2 (2)	6 (23)	0	16 (11)	2 (1)
Zapalenie nosogardzieli	18 (16)	0	1 (4)	0	19 (13)	0
Ból brzucha	34 (29)	5 (4)	3 (12)	0	37 (26)	5 (4)
Ból głowy	28 (24)	2 (2)	9 (35)	0	37 (26)	2 (1)
Zawroty głowy	15 (13)	0	4 (15)	0	19 (13)	0
Duszność	19 (16)	6 (5)	7 (27)	2 (8)	26 (18)	8 (6)
Kaszel	21 (18)	1 (1)	2 (8)	0	23 (16)	1 (1)
Wysięk opłucnowy	14 (12)	5 (4)	4 (15)	1 (4)	18 (13)	6 (4)
Krwawienie z nosa	15 (13)	4 (3)	2 (8)	0	17 (12)	4 (3)
Nudności	93 (80)	8 (7)	24 (92)	0	117 (82)	8 (6)
Wymioty	77 (66)	8 (7)	19 (73)	0	96 (68)	8 (6)
Biegunka	65 (56)	9 (8)	8 (31)	0	73 (51)	9 (6)

Zaparcie	29 (25)	1 (1)	12 (46)	0	41 (29)	1 (1)
Obrzęk obwodowy	40 (34)	5 (4)	10 (39)	0	50 (35)	5 (4)
Uczucie zmęczenia	31 (27)	10 (9)	13 (50)	2 (8)	44 (31)	12 (9)
Gorączka	33 (28)	6 (5)	5 (19)	0	38 (27)	6 (4)
Neutropenia	17 (15)	13 (11)	2 (8)	2 (8)	19 (13)	15 (11)
Niedokrwistość	38 (33)	29 (25)	9 (35)	4 (15)	47 (33)	33 (23)
Trombocytopenia	22 (19)	14 (12)	8 (31)	3 (12)	30 (21)	17 (12)
Bóle mięśni	18 (16)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	18 (13)	1 (1)
Bóle stawów	23 (20)	3 (3)	4 (15)	0	27 (19)	3 (2)
Świąd	25 (22)	4 (3)	4 (15)	0	29 (20)	4 (3)
Ból pleców	25 (22)	2 (2)	2 (8)	0	27 (19)	2 (1)
Hypokaliemia	12 (10)	5 (4)	4 (15)	1 (4)	16 (11)	6 (4)
Wydłużenie odcinka QT w EKG	13 (11)	1 (1)	2 (8)	0	15 (11)	1 (1)
Bezsensność	12 (10)	0	3 (12)	0	15 (11)	0

Nieprawidłowe wyniki w badaniach laboratoryjnych ogółem dotyczyły od 20 do 97% pacjentów, a stopnia 3-4. – od 2 do 46% pacjentów. Wyniki szczegółowe znajdują się w rozdz. 4.1.6. AKL wnioskodawcy.

Bezpieczeństwo KLADR oceniono w badaniach Bohm 2010 (okres ekspozycji: 3-8 cykli) i Kluin-Nelemans 2003 (6 cykli), bezpieczeństwo INF α oceniono w badaniu Casassus 2002 (okres ekspozycji: 2-6 miesięcy).

Tabela 29. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa KLADR i INF α

Punkt końcowy	KLADR		INF α
	Bohm 2010 N=4	Kluin-Nelemans 2003 N=6	Casassus 2002 N=16
	n (%)		
Zgony	0	0	1 (6)
ZN	4 (100)	4 (67)	12 (75)
CZN	3 ^A (75)	2 ^A (33)	bd
Przerwanie leczenia z powodu ZN	bd	1 (17)	5 (31)

^A – za ciężkie zdarzenia niepożądane uznano zdarzenia 3-4 stopnia wg WHO.

W badaniach oceniających KLADR w ramach ZN raportowano: w badaniu Bohm 2010: anemię (2. stopnia), neutropenię (2. i 3. stopnia) oraz trombocytopenię (3. stopnia); w badaniu Kluin-Nelemans 2003: pancytopenię, gorączkę, infekcję *herpes zoster*, anemię, toksyczne zapalenie skóry i zakrzepicę żyły szyjnej (bez podania stopnia).

W badaniu oceniającym INF α (Casassus 2002): cytopenię i depresję.

Szczegóły w rozdz. 4.2. AKL wnioskodawcy.

W badaniach dotyczących skuteczności praktycznej raportowano:

- w badaniu CEREMAST 2017 oceniającym MIDO: przerwanie leczenia z powodu ZN u 18% chorych, a w ramach poszczególnych ZN najczęściej: nudności u 89% pacjentów, limfocytopenię u 67%, wymioty i fotowrażliwość – po 25%;

- w badaniu Barete 2015 oceniającym KLADR najczęściej raportowano: limfopenię u 82% oraz ostrą neutropenię (3/4 stopnia) u 47% pacjentów, a także infekcje (9-22% pacjentów);

- w badaniach oceniających INF α raportowano: ZN u 100% pacjentów (Hauswirth 2004), przerwanie leczenia z powodu ZN u 20-22% pacjentów (odpowiednio Hauswirth 2004 i Hennessy 2004). W badaniu Hauswirth 2004 nie raportowano zgonów w trakcie leczenia.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono żadnych nowych badań pierwotnych ani opracowań wtórnych dotyczących ocenianej technologii.

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

W analizie klinicznej wnioskodawcy podano, że przeprowadzono wyszukanie na stronie URPL, EMA, FDA, MHRA oraz VigiBase, w wyniku którego nie zidentyfikowano ostrzeżeń i/lub komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania MIDO.

„Według danych pozyskanych z bazy VigiBase (...) od czasu wprowadzeniu MIDO na rynek (rok 2004) odnotowano łącznie 899 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jej zastosowaniu. (...) W 2018 roku (stan na miesiąc sierpień) zgłoszono 384 rekordy po zastosowaniu MIDO”.

Analitik Agencji w dniu 26 listopada 2019 r. przeprowadził weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie na stronach URPL, EMA i FDA. Nie odnaleziono komunikatów dotyczących stosowania MIDO.

Według ChPL Rydapt do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu midostauryną należą: zakażenia i zarażenia pasożytnicze⁴, bóle i zawroty głowy, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia⁵, zaburzenia żołądka i jelit⁶, obrzęk obwodowy, uczucie zmęczenia, gorączka, nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych⁷.

4.3. Komentarz Agencji

Podstawowym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest brak badań pozwalających na porównanie MIDO ze wskazanymi technologiami opcjonalnymi. Natomiast, badania włączone do analizy charakteryzowały się ograniczoną wiarygodnością metodologiczną. Nie odnaleziono badań z randomizowaną próbą kliniczną.

W ramach analizy klinicznej odstąpiono od porównania ocenianych interwencji, a analiza ma charakter wyłącznie opisowy. Powyższe było podyktowane brakiem wysokiej jakości badań porównawczych oraz różnicami pomiędzy badaniami włączonymi do analizy (m.in. różnice w definicjach punktów końcowych, charakterystykach pacjentów, czasie trwania terapii oraz obserwacji).

W raporcie EMA oceniającym midostaurynę m.in. we wskazaniach ASM, SM-AHN i MCL zaznaczono, że nie przeprowadzono badań dotyczących ustalenia dawki w ww. wskazaniach (dawkowanie przyjęto na podstawie badań dla pacjentów z ostrą białaczką szpikową. Natomiast na podstawie profilu bezpieczeństwa uznano dawkę 100 mg 2 razy na dobę za dopuszczalną.

Należy jednak zaznaczyć, iż analizowane wskazania należą do rzadkich a jednocześnie silnie zagrażających życiu stanów i w związku z tym przeprowadzenie badania RCT we wnioskowanej populacji mogłoby być utrudnione.

Opisane w analizie punkty końcowe znajdują odzwierciedlenie w opiniach ekspertów ankietowanych przez Agencję. Ankietowany przez Agencję ekspert, prof. Lewandowski wskazał, że istotnym klinicznie punktem końcowym jest „remisja częściowa z ustąpieniem przynajmniej 1 z objawów „C””; dr Homenda podkreślił natomiast „długość przeżycia chorych z daną jednostką chorobową”.

W ramach przeprowadzonego przeglądu wnioskodawcy i aktualizacji ww. przeglądu przez Agencję nie odnaleziono przeglądów systematycznych.

⁴ zakażenie układu moczowego, zakażenie górnych dróg oddechowych;

⁵ duszność, kaszel, wysięk opłucnowy, krwawienie z nosa;

⁶ nudności, wymioty, biegunka, zaparcie;

⁷ hiperglikemia, zmniejszenie bezwzględnej liczby limfocytów, zmniejszenie ANC, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, zwiększenie aktywności lipazy, AIAT, AspAT i amylazy.

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

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była „ocena opłacalności midostauryny (preparat Rydapt) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii dorosłych pacjentów z ASM, SM-AHN lub MCL.”

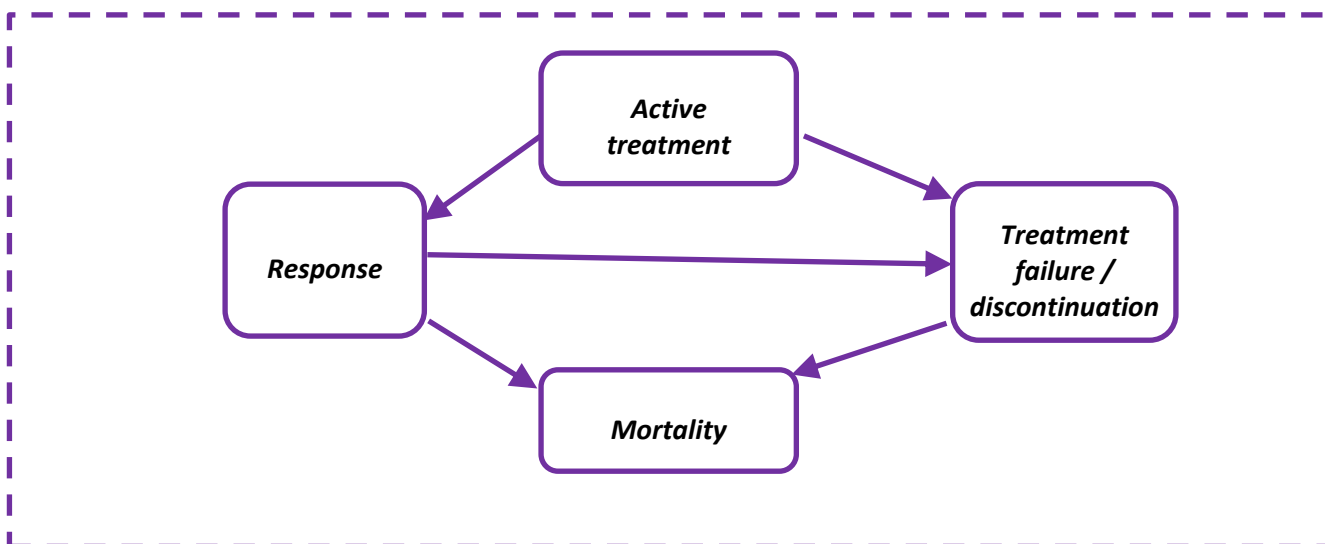
W AE wnioskodawcy wykonano analizę kosztów użyteczności, w ramach której porównano midostaurynę (MIDO) z:

- we wskazaniach ASM i SM-AHN: kładrybiną oraz interferonem alfa;
- we wskazaniu MCL: polichemioterapią (daunorubicyna + cytarabina).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). „Ze względu na sposób finansowania uwzględnionych w analizie kosztów brak jest współpłacenia pacjentów za leki. W związku z tym, perspektywa NFZ jest tożsama z perspektywą wspólną (NFZ + pacjent).”

Oszacowania AE wnioskodawcy przeprowadzono dla dożywotniego horyzontu czasowego, który w modelu wynosi 66,6 lat (800 miesięcy).

Do przeprowadzenia oszacowań AE wnioskodawcy wykorzystano dostosowany do polskich warunków kohortowy model „*Cost-Effectiveness Model of Midostaurin in Patients with Advanced Systemic Mastocytosis*”. W modelu uwzględniono 3 stany: przeżycie do momentu zakończenia leczenia, przeżycie po zakończeniu leczenia oraz zgon. Długość pojedynczego cyklu wynosi 1 miesiąc i zastosowano w nim korektę połowy cyklu. Poniżej przedstawiono strukturę modelu.



Ryc. 6 Struktura modelu wnioskodawcy

„Rozkład kohorty w modelu określono na podstawie krzywych przeżycia całkowitego oraz czasu do porzucenia leczenia (uwzględniającej zdarzenia: zgonu, progresji i zakończenia leczenia z powodu nieakceptowalnej toksyczności lub decyzji pacjenta) z zastosowaniem podejścia *partitioned survival*. (...) Podział na stany uzyskany jest poprzez bezpośrednią implementację wyników badania (Gotlib 2016 – komentarz analityka Agencji), tj. krzywych przeżycia (krzywych Kaplana Meiera lub ekstrapolacji), odejmując od siebie w kolejnych punktach czasowych wartości krzywych związanych z poszczególnymi punktami końcowymi: od najmniej złożonego,

zgonu, do najbardziej złożonego, np. przeżycia bez progresji i porzucenia leczenia, a na końcu biorąc dopełnienie do jedności wyznaczające pacjentów, którzy zmarli. (...) Stan przed zakończeniem leczenia podzielono dodatkowo na wystąpienie odpowiedzi na leczenie i brak odpowiedzi na leczenie (na podstawie odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie dla poszczególnych interwencji).”

W ramach oszacowań AE wnioskodawcy krzywe przeżycia były modelowane wspólnie dla wszystkich postaci uwzględnionych w analizach postaci mastocytozy (ASM, SM-AHN, MCL). Jako uzasadnienie takiego podejścia wskazano małą liczebność pacjentów i niedojrzałość danych dla poszczególnych podtypów mastocytozy.

„Modelowanie efektów zdrowotnych pacjentów z zaawansowaną układową mastocytozą przeprowadzone zostało łącznie dla wszystkich podtypów mastocytozy. Wyniki zdrowotne komparatorów, tj. kładrybiny, interferonu alfa oraz daunorubicyny i cytarabiny, także modelowane są łącznie jako wyniki jednego komparatora – najlepszej opieki wspomagającej” (ang. *standard of care*, SoC).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Początkowy rozkład pacjentów pod względem występowania poszczególnych podtypów mastocytozy został ustalony na podstawie danych z badania *Gotlib 2016*.

Dane dotyczące wystąpienia odpowiedzi na leczenie następującej po zastosowaniu MIDO lub komparatorów zostały ustalone na podstawie zagregowanych wyników badań uwzględnionych w analizie klinicznej, odrębnie dla MIDO i komparatorów. Przy szacowaniu tego parametru dla komparatorów połączono wyniki z badań eksperymentalnych i obserwacyjnych.

Ze względu na nieodnalezienie w ramach AKL wnioskodawcy badań eksperymentalnych i obserwacyjnych dotyczących skuteczności poli-CT w populacji pacjentów z MCL, dla daunorubicyny i cytarabiny (składniki poli-CT) przyjęto wartości wszystkich parametrów klinicznych uwzględnionych w modelu AE wnioskodawcy na podstawie danych dla kładrybiny i interferonu alfa.

Wartości parametrów skuteczności klinicznej dla MIDO (OS i TTD) zostały oszacowane na podstawie bezpośrednich danych oraz ich ekstrapolacji z badania *Gotlib 2016* (populacja PEP). Dla OS w modelu uwzględniono bezpośrednio krzywe Kaplana-Meiera (KM) dla pierwszych 51 miesięcy/cykli, natomiast dla dłuższego okresu obserwacji wykorzystano krzywą OS ekstrapolowaną za pomocą rozkładu log-normalnego. Dla TTD w modelu uwzględniono bezpośrednio krzywe Kaplana-Meiera (KM) dla pierwszych 39 miesięcy/cykli, natomiast dla dłuższego okresu obserwacji wykorzystano krzywą TTD ekstrapolowaną za pomocą rozkładu log-normalnego.

Wartość OS dla komparatorów została ustalona na podstawie przedstawionych w publikacji *Chandesris 2016* (badanie CEREMAST) wyników dotyczących różnicy ryzyka wystąpienia śmierci [HR = 2,20 (95%CI: 1,08; 4,47) p = 0,02] u pacjentów leczonych midostauryną w ramach francuskiego programu *compassionate use* względem historycznej kohorty francuskich pacjentów nie otrzymujących midostauryny. Ze względu na niedojrzałość danych, niską liczebność populacji oraz brak jednorodności danych, w modelowaniu nie uwzględniono krzywych KM dla poszczególnych podtypów mastocytozy z powyższej historycznej kohorty, opublikowanych w *Chandesris 2017* (badanie CEREMAST).

Wartość TTD dla komparatorów została wyznaczona na podstawie ryzyka względnego (RR) wystąpienia odpowiedzi na leczenie ustalonego na podstawie zagregowanych wyników z badań dla MIDO (*DeAngelo 2017*, *Gotlib 2016*, *CEREMAST*, *Papayannidis 2014*) oraz komparatorów (*Bohm 2010*, *Kluin-Nelemans 2003*, *Barete 2015*, *Casassus 2002*, *Hauswirth 2004*). Również z powyższych badań pochodzą dane dla poszczególnych podtypów mastocytozy, które zostały uwzględnione w modelu w celu odzwierciedlenia różnic w przeżywalności pacjentów z poszczególnymi podtypami mastocytozy.

Uwzględnione w AE wnioskodawcy dane dotyczące bezpieczeństwa pochodziły z publikacji *Gotlib 2016*: „(...) obliczono miesięczną częstość zdarzenia niepożądanego przypadającą na jednego pacjenta. Obliczenia te przeprowadzono w okresie przyjmowania midostauryny w badaniu (wyniki przypisane do ramienia MIDO w okresie leczenia), w okresie po przerwaniu leczenia midostauryną (przyjęto jako wyniki dla komparatora w okresie leczenia) oraz dla zdarzeń związanych z chorobą w okresie całego badania (wyniki te przyjęto dla wszystkich interwencji po przerwaniu leczenia). (...) odjemnik związany z występowaniem działań niepożądanych uwzględniony jest w oszacowanych wartościach użyteczności”.

Uwzględnione koszty

W AE wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania,
- koszty po progresji (koszty kolejnej linii),
- koszty opieki terminalnej,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Tabela 30. Koszty i ich źródła uwzględnione w AE wnioskodawcy

Schemat leczenia			Źródło
Koszty leków/miesiąc			
Rydapt			dane wnioskodawcy
Kladrybina			obwieszczenie MZ / dane DGL
Interferon alfa			
Polichemioterapia – pierwszy cykl leczenia			JGP S01: <i>Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż</i>
Polichemioterapia – kolejne cykle leczenia			JGP S03: <i>Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia</i>
Koszty w kolejnej linii leczenia/miesiąc			
Rydapt - pacjenci z ASM lub SM-AHN			obwieszczenie MZ / dane DGL
Rydapt - pacjenci z MCL			JGP S01: <i>Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż</i>
Kladrybina			obwieszczenie MZ / dane DGL
Interferon alfa			obwieszczenie MZ / dane DGL
Polichemioterapia			JGP S01: <i>Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż</i>
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych/miesiąc			
Rydapt			JGP: S05, S06, S07, D37E, D37F, S55E, S55F, D47, S56, W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu, Ługowska 2012
Kladrybina			
Interferon alfa			
Polichemioterapia			JGP S01: <i>Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż</i>
Koszty opieki terminalnej/miesiąc			
Rydapt			Informator o umowach NFZ, Zarządzenie Nr 83/2017/DSOZ Prezesa NFZ
Kladrybina			
Interferon alfa			
Polichemioterapia			JGP S01: <i>Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż</i>
Koszty leczenia chorób współistniejących/miesiąc*			
Rydapt			programy lekowe: B.14, B.54, B.79, B.92
Kladrybina			
Interferon alfa			
Polichemioterapia			JGP S01: <i>Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż</i>
Koszty podania/miesiąc			

Schemat leczenia			Źródło
Rydapt		0,00 zł	nd
Kladrybina		1 881,21 zł	Zarządzenie 56/2018/DGL Prezesa NFZ
Interferon alfa		0,00 zł	nd
Polichemioterapia		0,00 zł	JGP S01: <i>Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż</i>
Koszty monitorowania i diagnostyki/miesiąc			
Rydapt		422,39 zł	projekt przedmiotowego programu lekowego, W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu oraz
Kladrybina		0,00 zł	nd
Interferon alfa		270,40 zł	Zarządzeniem Nr 56/2018/DGL Prezesa NFZ
Polichemioterapia		0,00 zł	JGP S01: <i>Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż</i>

* uwzględniono jedynie koszty leczenia jednostek chorobowych, których terapia odbywa się w ramach programów lekowych;

Użyteczności stanów zdrowia

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę wyszukiwania nie odnaleziono opublikowanych danych dotyczących użyteczności stanów w analizowanych postaciach masocytozy. W związku z powyższym „(...) w wariantach podstawowych wartości użyteczności zostały oszacowane na podstawie danych o jakości życia zgromadzonych kwestionariuszem SF 12 w ramach badania klinicznego opisanego w publikacji *Gotlib 2016*. Na podstawie wartości dla PCS (ang. *physical component score*) oraz MCS (ang. *mental component score*) autorzy oryginalnego modelu wyznaczyli wartości użyteczności dla początkowego stanu zdrowia pacjentów, a także w podziale na odpowiedź na leczenie, stan podczas leczenia (choroba stabilna) oraz stan po progresji odpowiadające kwestionariuszom SF-6D (SF-12) oraz EQ-5D. Wielkości użyteczności zawierają całociowy wpływ leczenia na użyteczności, w tym obniżenie użyteczności ze względu na działania niepożądane.”

Pozostałe dane wejściowe

W tabeli poniżej przedstawiono pozostałe dane wejściowe do modelu wnioskodawcy wraz ze wskazaniem ich źródeł.

Tabela 31. Pozostałe dane wejściowe

Parametr	Wartość	Źródło
Dyskontowanie	5% dla kosztów 3,5% dla wyników zdrowotnych	rozporządzenie ws. wymagań minimalnych, wytyczne AOTMiT
Średnia masa ciała pacjenta	75,30 kg	GUS 2009/2014

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W trakcie procedowania ocenianego wniosku refundacyjnego, jeden z uwzględnionych w AE wnioskodawcy komparatorów (interferon alfa) przestał być finansowany w przedmiotowym wskazaniu (szczegóły patrz rozdz. 3.5. niniejszej AWA). W związku z powyższym Agencja przeprowadziła własne obliczenia, w których w miejsce danych dotyczących zużycia zasobów i efektów działania

interferonu alfa, uwzględniono dane dla kladrybiny. Tak obliczone wartości ICUR obniżyły się nieznacznie (~0,5%) względem pierwotnych oszacowań wnioskodawcy i nie miały wpływu na wnioskowanie analizy.

Poniżej, jako wyniki analizy podstawowej, przedstawiono wyniki obliczeń przeprowadzonych w Agencji, natomiast wyniki oszacowań wnioskodawcy znajdują się w AE wnioskodawcy (rozdz. 5. i 6. AE wnioskodawcy).

Tabela 32. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	MIDO	SoC
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z nieodnalezieniem w ramach analizy klinicznej badań pozwalających na wykazanie wyższości leku nad komparatorem, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Wnioskodawca wykonał analizę progową przy uwzględnieniu zapisów zawartych w par. 5 ust. 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie wymagań minimalnych. Jest ona przedstawiona w rozdz. 5.2. AE wnioskodawcy.

W ramach obliczeń własnych Agencji wyznaczono cenę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. W obliczeniach całkowicie ujednociono efekty zdrowotne i przejścia między stanami dla MIDO i komparatora. Oszacowania przeprowadzono dla dożywotniego horyzontu czasowego i z uwzględnieniem braku interferonu alfa wśród technologii refundowanych. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Rydapt, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi:

-

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Analiza deterministyczna

W poniższej tabeli przedstawiono parametry i wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Ze względu na znikomy wpływ założeń uwzględnionych w obliczeniach własnych Agencji (zastąpienie interferonu alfa przez kladrybinę) oraz brak ich wpływu na wnioskowanie AE, poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości na podstawie obliczeń AE wnioskodawcy.

Pogrubieniem zaznaczono warianty analizy powodujące najwyższe i najniższe wartości ICUR

⁸ 147 024 zł/QALY

Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy

Testowany parametr/wartość	Źródło		
Analiza podstawowa			
Brak dyskонтowania: 0% dla kosztów i 0% dla wyn ków zdrowotnych	wytyczne AOTMiT		
Przedłużenie krzywej K-M dla OS (MIDO) rozkładem log normalnym od	założenie wnioskodawcy, Gotlib 2016		
Przedłużenie krzywej K-M dla OS (MIDO) rozkładem log logistycznym od 52. miesiąca	założenie wnioskodawcy		
Przedłużenie krzywej K-M dla OS (MIDO) rozkładem uogólnionym gamma od 52. miesiąca			
Wykorzystanie dla OS (MIDO) krzywej log normalnej w całym horyzoncie analizy			
Przedłużenie krzywej K-M dla TTD (MIDO) rozkładem log normalnym od	założenie wnioskodawcy, Gotlib 2016		
Przedłużenie krzywej K-M dla TTD (MIDO) rozkładem log logistycznym od 40. miesiąca	założenie wnioskodawcy		
Przedłużenie krzywej K-M dla TTD (MIDO) rozkładem uogólnionym gamma od 40. miesiąca			
Wykorzystanie dla TTD (MIDO) krzywej log normalnej w całym horyzoncie analizy			
Przeżycie w ramieniu komparatora na podstawie HR=1/0,62	Reiter 2017		
Przeżycie w ramieniu komparatora na podstawie HR=1/0,381			
Czas trwania leczenia w ramieniu komparatora taki sam jak MIDO	założenie wnioskodawcy		
Czas trwania leczenia w ramieniu komparatora w oparciu o stosunek czasu przeżycia do czasu wolnego od nawrotu (model AFT ze stałą)			
Początkowy rozkład podtypów mastocytozy	Cohen 2014		
Przeżycie podtypów mastocytozy na podstawie Gotlib 2016 (EMA), rozkład log normalny (łącznie dopasowane krzywe) – w ramieniu MIDO	założenie wnioskodawcy, Gotlib 2016		
Przeżycie podtypów mastocytozy na podstawie DeAngelo 2017, rozkład wykładniczy) – w ramieniu MIDO	założenie wnioskodawcy, DeAngelo 2017		
Przeżycie podtypów mastocytozy na podstawie Lim 2009, rozkład log normalny – w ramieniu SoC	założenie wnioskodawcy, Lim 2009		
Przeżycie podtypów mastocytozy na podstawie Cohen 2014, rozkład wykładniczy – w ramieniu SoC	założenie wnioskodawcy, Cohen 2014		
Zerowa częstość zdarzeń niepożądanych w ramieniu komparatora	założenie wnioskodawcy		
Modelowanie OS i TTD na podstawie wyników badania Gotlib 2016: wykorzystanie wyłącznie krzywych K-M oraz rozkładu przeżycia podtypów na podstawie danych z Gotlib 2016 (EMA)	założenie wnioskodawcy, Gotlib 2016		
Użyteczności uzyskane poprzez obliczenie użyteczności w skali SF-6D (na podstawie SF-12)	założenie wnioskodawcy		
Masa ciała na podstawie badania klinicznego Gotlib 2016	Gotlib 2016		
Wastage uwzględniony (dotyczy wyłącznie kładrybiny)	założenie wnioskodawcy		

Intensywność dawki midostauryny ()	założenie wnioskodawcy		
-------------------------------------	------------------------	--	--

W jednokierunkowej analizie wrażliwości w porównaniu z analizą podstawową.

Najwyższy ICUR w wariancie osiągnięto w trakcie testowania wariantu z natomiast w wariancie najwyższy ICUR

Najniższy ICUR w wariancie osiągnięto w trakcie testowania scenariusza, w którym

Analiza probabilistyczna

W ramach analizy probabilistycznej wnioskodawcy przeprowadzono Wykazano, że oceniana technologia lekowa jest

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 34. 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	Wszystkie 3 analizowane postaci mastocytozy były modelowane wspólnie
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	Aktualnie finansowane formy leczenia ocenianych wskazań stanowią najlepsze leczenie wspomagające (SoC)/ leczenie paliatywne. Ze względu na niską jakość i zróżnicowanie uwzględnionych w AKL badań nie było możliwe przeprowadzenie syntezy ilościowej i jakościowej. AKL ma postać opisową. Dla ASM i SM-AHN jako komparatory przyjęto kładrybinę oraz interferon alfa, przy czym interferon alfa w trakcie przeprowadzania oceny przez Agencję przestał być finansowany w ocenianym wskazaniu. Dla MCL jako komparator przyjęto polichemioterapię (daunorubicyna + cytarabina).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ. Ze względu na sposób finansowania leczenia ocenianych wskazań perspektywa NFZ jest tożsama z perspektywą wspólną
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK/?	W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących przedmiotowe technologie medyczne, ani badań które pozwoliłyby na jakiegokolwiek (w tym pośrednie) porównanie analizowanych technologii. Skuteczność MIDO oceniono na podstawie jednoramiennych badań klinicznych natomiast o skuteczności komparatora wnioskowano na podstawie wyników historycznej grupy kontrolnej oraz zagregowanych wyników badań jednoramiennych. Ze względu na niską jakość i zróżnicowanie uwzględnionych w AKL badań, ma ona postać opisową.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Uwzględniono dożywnońi czasowy wynoszący ~67 lat.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
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 i rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	W jego ramach nie odnaleziono publikacji dotyczących analizowanych wskazań.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	W analizach wnioskodawcy uwzględniono użyteczności oszacowane na podstawie danych z badania Gotlib 2016
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- „Analizę przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego. Ograniczenia oryginalnego modelu stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników z badań włączonych do analizy klinicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.
- Do modelowania efektów zdrowotnych terapii midostauryną w zakresie krzywych przeżycia w analizie wykorzystano dane z badania Gotlib 2016. W tym celu wykorzystano krzywe przeżycia oszacowane przez autorów modelu oryginalnego, a także przyjętą w nim metodykę.
- Skuteczność w zakresie odpowiedzi na leczenie wyznaczono w oparciu o zagregowane wyniki badań uwzględnionych w analizie klinicznej, odrębnie dla każdej interwencji. Ze względu na niską liczebność próby badanych w ramieniu komparatorów, zagregowano wyniki badań eksperymentalnych oraz obserwacyjnych.
- Bezpieczeństwo stosowania porównywanych interwencji określono w oparciu o dane pochodzące z modelu dostarczonego przez Zamawiającego.
- W ramach przeprowadzonego przeszukania systematycznego oraz niesystematycznego przeszukania zasobów Internetu nie odnaleziono publikacji, w których raportowano wartości użyteczności stanów zdrowia odnośnie analizowanej jednostki chorobowej. W związku z tym, w niniejszej analizie, wartości te zaczerpnięto z oryginalnego modelu.

Koszty leków, diagnostyki i monitorowania, podania leków, leczenia zdarzeń niepożądanych, leczenia chorób współistniejących wśród pacjentów z SM-AHN, leczenie w kolejnej linii oraz opieki terminalnej zaczerpnięto z analizy wpływu na budżet. W związku z tym ograniczenia przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W związku niską wiarygodnością AKL wnioskodawcy (niska jakość badań, brak jednorodności uwzględnionych danych, brak porównania, tylko opis wyników) wnioskowanie z AE wnioskodawcy obarczone jest wysokim ryzykiem.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej jest uzasadniony wynikami analizy klinicznej: „W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono badań randomizowanych porównujących midostaurynę z komparatorami. Z uwagi na rzadki charakter zaawansowanej układowej mastocytozy oraz szybką śmiertelność w przypadku niektórych podtypów choroby, przeprowadzenie takiego badania nie jest możliwe z etycznego punktu widzenia. Jednak istnieją dowody o niższej randze metodologicznej, polegające na porównaniu danych historycznych z rzeczywistością (*Chandesris 2016*) lub kliniczną (*Reiter 2017*, przegląd niesystematyczny) skutecznością midostauryny, wskazujące, że powoduje ona znaczną redukcję śmiertelności.”

Nie zidentyfikowano istotnych błędów z strukturze ani formułach w dostarczonym modelu ekonomicznym.

Model cechuje się niewielką zmiennością pod względem generowanych efektów zdrowotnych w zależności od przyjętych założeń.

Większość kluczowych parametrów analizy testowano w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości. Żaden ze scenariuszy nie powodował zmiany wnioskovania: [REDACTED]

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych. Dane kosztowe można uznać za poprawne i zgodne z wnioskiem refundacyjnym. W trakcie procedowania przedmiotowego wniosku refundacyjnego zaprzestano finansowania jednego z komparatorów (interferon alfa), jednak uwzględnienie tej zmiany miało minimalny wpływ na wyniki oszacowań i nie wpływa w ogóle na wnioskowanie AE wnioskodawcy.

Ze względu na małą liczbę publikacji i brak wysokiej jakości danych, w celu wyznaczenia wartości parametrów klinicznych wykorzystanych w trakcie modelowania, przeprowadzono agregację wyników badań eksperymentalnych i obserwacyjnych. Takie podejście obniża wiarygodność przeprowadzonych oszacowań.

W związku z nieodnalezieniem danych literaturowych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z ocenianymi wskazaniami, wszystkie zaimplementowane w modelu wnioskodawcy wartości użyteczności zostały oszacowane na podstawie wyników z badania *Gotlib 2016*. Agencja uznaje takie podejście za prawidłowe.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W analizie wnioskodawcy poinformowano o przeprowadzeniu walidacji modelu: „Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.”

Ze względu na nieodnalezienie innych analiz farmakoekonomicznych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami modelu wnioskodawcy, niemożliwe było przeprowadzenie walidacji konwergencji.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji (przedstawionych jako wynik analizy podstawowej w AWA) uwzględniono brak finansowania interferonu alfa we wnioskowanym wskazaniu, jednak ta zmiana miała minimalny wpływ na wyniki oszacowań i nie wpływa w ogóle na wnioskowanie AE wnioskodawcy.

Dodatkowo przeprowadzono również obliczenia własne w celu oszacowania ceny progowej zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. W AE wnioskodawcy cena progowa była oszacowana zgodnie z zapisami zawartymi w par. 5 ust. 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie wymagań minimalnych.

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania innych obliczeń własnych

5.4. Komentarz Agencji

W rozważanej sytuacji w analizie klinicznej nie przedstawiono badań porównawczych dotyczących skuteczności interwencji ocenianej i komparatorów, a przedstawione badania jednoramienne charakteryzują się dużą heterogenicznością w zakresie populacji badanej. Na heterogeniczność przedstawionych badań zwraca uwagę sam wnioskodawca i wskazuje, iż „ze względu na znaczne różnice w kryteriach oceny odpowiedzi na leczenie, wyjściowe charakterystyki pacjentów oraz zróżnicowane schematy leczenia i czas trwania leczenia/obserwacji odstąpiono od formalnego porównania ocenianych interwencji. Zastosowano wyłącznie podejście opisowe.”

W tej sytuacji – w świetle Wytycznych AOTMiT – zasadne wydaje się przeprowadzenie jedynie analizy konsekwencji kosztów, którą wykonuje się jako jedyną w przypadkach braku wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami lub

niejednoznacznych wyników analizy klinicznej. W sytuacji takiej należy dążyć do przedstawienia wyników zdrowotnych mierzonych we wspólnych jednostkach; preferowane są QALY.

Należy mieć jednak na uwadze rzadki charakter zaawansowanej układowej mastocytozy oraz szybką śmiertelność w przypadku niektórych podtypów choroby. W związku z powyższym przeprowadzenie długoterminowych badań randomizowanych z grupą kontrolną jest wysoce utrudnione z etycznego punktu widzenia. Zaznacza się, że istnieją dowody o niższej randze metodologicznej, polegające na porównaniu danych historycznych z rzeczywistością (Chandesris 2016) lub kliniczną (Reiter 2017) skutecznością midostauryny, wskazujące, że powoduje ona redukcję śmiertelności.

Wnioskowana technologia lekowa według oszacowań wnioskodawcy jest

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

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Rydapt (midostauryna) stosowanego w populacji dorosłych pacjentów z agresywną mastocytzą układową (ASM), mastocytzą układową z nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN) lub białaczką mastocytarną (MCL).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Wnioskodawca wskazał, iż „ze względu na zakładany sposób finansowania preparatu Rydapt oraz na aktualny sposób finansowania interwencji w populacji docelowej dla leków uwzględnionych w analizie nie dochodzi do współpłacenia przez płatnika publicznego i pacjentów. Z tego względu przedstawione wyniki prezentują jednocześnie wyniki z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki”⁹.

Analizę wykonano w 2-letnim horyzoncie czasowym.

W AWB wnioskodawcy porównano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazował sytuację obecną, w której produkt leczniczy Rydapt nie jest finansowany ze środków publicznych, a pacjenci z populacji docelowej otrzymują kładrybinę lub interferon alfa (pacjenci z ASM oraz pacjenci z SM-AHN) lub polichemioterapię (pacjenci z MCL). Scenariusz nowy zakłada sytuację, w której lek Rydapt zostaje objęty finansowaniem ze środków publicznych w ramach ocenianego programu lekowego i będzie stopniowo przejmował rynek do osiągnięcia 85%. Pozostali pacjenci w scenariuszu nowym przyjmować będą:

- pacjenci z ASM lub SM-AHN: kładrybinę lub interferon alfa;
- pacjenci z MCL: polichemioterapię.

AWB wnioskodawcy uwzględnia warianty skrajne (opisane w rozdz. 6.1.2. niniejszej AWA) oraz analizę wrażliwości, w której testowano niepewne parametry analizy (rozdz. 2.11. i A.1. AWB wnioskodawcy i 6.3.2. niniejszej AWA).

Obliczenia analizy przeprowadzono w programie MS Excel 2014.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Aktualną (na rok 2018) liczebność populacji docelowej (dorośli pacjenci z ASM, SM-AHN lub MCL) oszacowano na podstawie [redacted]. Wskazano, iż aktualnie żaden pacjent nie jest leczony w Polsce midostauryną. „Liczbę nowych pacjentów, którzy zostaną zdiagnozowani w horyzoncie czasowym analizy określono na podstawie zachorowalności oszacowanej zgodnie z publikacją Cohen 2014.”

„Założono, że pacjenci zdiagnozowani w poprzednich latach, obecnie otrzymują leczenie oparte na kładrybinie, interferonie alfa bądź polichemioterapii (w zależności od podtypu mastocytzy, zgodnie z przyjętym rozpowszechnieniem). W przypadku rozpoczęcia refundacji preparatu Rydapt przyjęto, że pacjenci systematycznie będą przechodzić w ciągu dwóch lat z obecnego leczenia na leczenia preparatem Rydapt. (...) W analizie przyjęto, że w każdym cyklu leczenie preparatem Rydapt będzie rozpoczynało 80% z 1/24 z pacjentów żyjących (obecnie pacjenci ci są leczeni komparatorami)”, pozostałe 20% będzie kontynuowało dotychczasowe leczenie (komparatorami). „W przypadku pacjentów zdiagnozowanych w horyzoncie czasowym analizy założono, że co miesiąc będzie diagnozowana taka sama liczba pacjentów zgodnie z założonym rozkładem na podtypy

⁹ Przekazany wraz z AWB wnioskodawcy model elektroniczny nie umożliwia oszacowania wydatków z perspektywy wspólnej.

(1/12 z 22) i będą rozpoczynali leczenie zgodnie z przyjętym rozpowszechnieniem” (tj. 80%: MIDO, 20% komparatory).

Na podstawie powyższych oszacowań, wyznaczono liczbę pacjentów z populacji docelowej, którzy otrzymają co najmniej jedną dawkę leku (prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie) w I i w II roku refundacji. Szczegółowe dane dotyczące liczebności pacjentów przedstawiono w rozdz. 2.5. i 3.1. AWB wnioskodawcy.

W AWB wnioskodawcy dawkowanie midostauryny określono na podstawie ChPL Rydapt, a dla kladrybiny i interferonu alfa: na podstawie [redacted]. Natomiast w odniesieniu do polichemioterapii nie przedstawiono dawkowania „ze względu na sposób naliczania kosztów w przypadku pacjentów stosujących tą opcję leczenia”.

W analizie uwzględniono następujące koszty: leków (Rydapt, kladrybina, interferon alfa), leczenia polichemioterapią, podawania leków, monitorowania i diagnostyki, leczenia w kolejnej linii, opieki terminalnej oraz leczenia zdarzeń niepożądanych.

Koszty wnioskowanej technologii uzyskano od wnioskodawcy. „W przypadku kladrybiny i interferonu alfa [redacted] koszty substancji czynnych określono na podstawie aktualnie obowiązującego obwieszczenia” MZ (z 29.08.2018 r., aktualnego na dzień złożenia wniosku). „[redacted] uwzględniono realne koszty jednostkowe analizowanych leków, wyznaczone na podstawie raportowanych w komunikatach DGL kwot refundacji oraz liczby zrefundowanych opakowań (realne koszty leków wyznaczono jako iloraz kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań). Uwzględniono średnie roczne koszty przy zastosowaniu najbardziej aktualnych danych (z okresu lipiec 2017- czerwiec 2018) (na podstawie danych z serwisu IKAR pro”. Koszty stosowania polichemioterapii oszacowano na podstawie Statystyk JGP:

- przyjęto, iż całość kosztów związanych z leczeniem indukcyjnym (koszt leków, podania, monitorowanie, diagnostyka, leczenie zdarzeń niepożądanych) „objęta jest finansowaniem przez NFZ w ramach grupy JGP S01: *Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.*;
- przyjęto, iż całość leczenia konsolidacyjnego (koszt leków, podania, monitorowanie, diagnostyka, leczenie zdarzeń niepożądanych i opieki terminalnej) „w trakcie jednego cyklu rozliczana jest w ramach procedury S03: *Choroby układu krwiotwórczego i odpornościowego > 1 dnia*”;
- założono, iż koszty leczenia w kolejnej linii oraz aktualne leczenie pacjentów już zdiagnozowanych (koszt leków, podania, monitorowanie, diagnostyka, leczenie zdarzeń niepożądanych i opieki terminalnej) „rozliczane będzie w ramach grupy JGP S01: *Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.*”

Źródła pozostałych kosztów uwzględnionych w AWB wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Źródła kosztów uwzględnionych w AWB wnioskodawcy

Kategoria kosztów		Źródło
Diagnostyka i monitorowanie	Rydapt	AKL wnioskodawcy, Zarządzenie Nr 22/2018/DSOZ Prezesa NFZ, Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ, Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ, Zarządzenie Nr 127/2017/DSOZ Prezesa NFZ
	interferon alfa	Zarządzenie Nr 56/2018/DGL Prezesa NFZ
Koszt podania kladrybiny		Zarządzenie 56/2018/DGL Prezesa NFZ
Leczenie działań niepożądanych		statystyki JGP za 2016 rok, Zarządzenie nr 22/2018/DSOZ Prezesa NFZ, Ługowska 2012, wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) dotyczą zdrowia za lata 2013 – 2017
Leczenie chorób współistniejących z SM-AHN		Programy lekowe: B.14 Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej, B.54 Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego, B.79 Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem, B.92 Ibrutin b w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową
Koszty opieki terminalnej		informator o umowach NFZ, Zarządzenie Nr 83/2017/DSOZ Prezesa NFZ

W AWB wnioskodawcy „przyjęto założenie, że pacjent przyjmujący kladrybinę nie odbywa dodatkowych wizyt monitorujących, monitorowanie stanu zdrowia odbywa się w ramach 5–dniowych hospitalizacji związanych z podaniem leku”. „W analizie nie uwzględniano kosztu podania preparatu Rydapt oraz interferonu alfa, ze względu na postać tych leków (odpowiednio tabletki oraz ampułkostrzykawki, jako gotowy do użycia roztwór do wstrzykiwań), która pozwala na samodzielne przyjmowanie ich przez pacjentów. W analizie założono, że leki wydawane są pacjentowi w ramach wizyt monitorujących.”

W scenariuszu istniejącym udziały kladrybiny i interferonu alfa oszacowano na podstawie [redacted]. Założono, że wszyscy pacjenci z MCL w scenariuszu istniejącym stosują polichemioterapię. W scenariuszu nowym udział wnioskowanej technologii oszacowano na podstawie [redacted], dotyczących odsetka pacjentów, który będzie się kwalifikował do terapii midostauryną (uzyskany konsensus, w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne udziały w rynku leku Rydapt). „Na podstawie rozpowszechnienia preparatu Rydapt oszacowano rozpowszechnienie dostępnych opcji leczenia w scenariuszu nowym.” Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Podział rynku leków w analizie wnioskodawcy

Populacja	Technologia lekowa	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy
ASM, SM-AHN	lek Rydapt	[redacted]	[redacted]
	kladrybina	[redacted]	[redacted]
	interferon alfa	[redacted]	[redacted]
MCL	lek Rydapt	[redacted]	[redacted]
	polichemioterapia	[redacted]	[redacted]

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W trakcie procedowania ocenianego wniosku refundacyjnego, jeden z uwzględnionych w analizach wnioskodawcy komparatorów (interferon alfa) przestał być finansowany w przedmiotowym wskazaniu (szczegóły patrz rozdz. 3.5. niniejszej AWA). W związku z powyższym, Agencja w ramach weryfikacji AE wnioskodawcy przeprowadziła własne obliczenia, w których w miejsce danych dotyczących interferonu alfa, uwzględniono dane dla kladrybiny. Tak obliczone koszty komparatora nieznacznie wzrosły (~0,5%) względem pierwotnych oszacowań wnioskodawcy i nie miały wpływu na wnioskowanie analizy. W związku z powyższym, poniżej przedstawiono wyniki AWB pochodzące bezpośrednio z analizy wnioskodawcy.

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Aktualna liczba pacjentów w Polsce z wnioskowanym wskazaniem	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]	[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [redacted] [PLN]		Perspektywa NFZ [redacted] [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa NFZ [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe*				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe*				
Koszty sumaryczne				

* Obliczenia własne z wykorzystaniem modelu elektronicznego wnioskodawcy.

Wyniki AWB na wnioskodawcy wskazały, iż objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z [redacted]. Wydatki z perspektywy NFZ wyniosą: [redacted] w I roku refundacji i [redacted] w II roku refundacji [redacted].

Wnioskodawca wskazał, iż wydatki z perspektywy wspólnej są tożsame z wydatkami z perspektywy NFZ.

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/?	Założenia zostały przez wnioskodawcę uzasadnione. Natomiast należy mieć na uwadze, że prognozując liczebność populacji wnioskodawca wykorzystywał [redacted], co wpływa na niepewność tych oszacowań. Ponadto, oszacowania eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję, dotyczące obecnej liczby chorych w Polsce z wnioskowanymi wskazaniami są znacznie wyższe niż wartości wskazane w AWB wnioskodawcy (odpowiednio: 1 000 pacjentów wg eksperta vs. 70 pacjentów wg AWB wnioskodawcy) (patrz rozdz. 3.3. niniejszej AWA). W ramach obliczeń własnych (rozdz. 6.3.3. niniejszej AWA) przedstawiono wyniki AWB uwzględniające liczebność populacji wskazaną przez eksperta, ankietowanego przez Agencję.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca założył, że 2-letni horyzont czasowy jest wystarczający do ustalenia się stanu równowagi oraz wskazał, iż założenie jest zgodne z zapisami ustawy o refundacji i wytycznymi Agencji.
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/?	Na dzień złożenia wniosku założenia wydają się być poprawne, natomiast określenie rzeczywistego tempa przejmowania rynku przez MIDO nie jest możliwe. Wielkość przejęcia przez MIDO rynku leków określono na podstawie opinii ekspertów, ankietowanych przez wnioskodawcę.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Należy zwrócić uwagę, iż zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ, interferon α nie znajduje się na wykazie leków refundowanych.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Aktualnie produkt leczniczy Rydapt nie jest refundowany w Polsce, w związku z czym nie ma danych, na podstawie których można byłoby odpowiedzieć na niniejsze pytanie. Natomiast w oszacowaniach wnioskodawcy dotyczących populacji docelowej nie wykorzystano danych historycznych NFZ odnośnie refundacji kładrybiny, interferonu alfa i polichemioterapii we wnioskowanym wskazaniu. Ponadto, interferon α aktualnie nie znajduje się na wykazie leków refundowanych
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek ma być stosowany w ramach programu lekowego (bezpłatnie dla pacjenta).
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Odwołano się do niespełnienia zapisów wskazanych w art. 15 ust. 2 oraz art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy o refundacji.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych i analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę (na podstawie rozdz. 7. AWB wnioskodawcy):

- „Przyjęto założenie, że liczebność populacji docelowej analizy będzie się zwiększać corocznie o 22 pacjentów (wartość oszacowana na podstawie duńskiego badania Cohen 2014). Podział nowych pacjentów pomiędzy podtypy AdvSM jest zgodny z rozkładem przyjętym dla pacjentów zdiagnozowanych w poprzednich latach.”
- Z powodu braku innych danych rozpowszechnienie preparatu Rydapt w scenariuszu nowym oszacowano na podstawie [redacted]. W analizie założono, że w obu latach 2-letniego horyzontu czasowego rozpowszechnienie preparatu Rydapt będzie na tym samym poziomie [redacted].”
- „Udziały pozostałych leków w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym określono na podstawie opinii ekspertów. [redacted].”
- „W niniejszej analizie przyjęto założenie, że w przypadku rozpoczęcia refundacji preparatu Rydapt, pacjenci zdiagnozowani w poprzednich latach będą systematycznie przechodzić z obecnego leczenia na leczenie preparatem Rydapt (co cykl 80% z 1/24 z żyjących w danym cyklu).”
- „Prognozowane wydatki zostały oszacowane na podstawie modelowania przebiegu choroby przyjętego w analizie ekonomicznej, zatem część ograniczeń analizy ekonomicznej dotyczą również analizy wpływu na budżet.”

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonej weryfikacji modelu wnioskodawcy nie odnaleziono błędów ekstrakcji ani obliczeniowych.

W AWB wnioskodawcy nie wskazano liczebności populacji docelowej w poszczególnych latach refundacji (w I i w II roku). Oszacowano aktualną liczebność pacjentów z AdvSM („liczebność w 2018 roku”) oraz roczną liczbę zdiagnozowanych nowych przypadków AdvSM. Przedstawiono natomiast oszacowania dotyczące liczby „pacjentów z populacji docelowej, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku w danym roku” (wnioskowaną technologię lub komparatory, niektórzy pacjenci „ [redacted]”). Jednakże zaprezentowane wartości nie obejmują całej populacji docelowej, w tym pacjentów, którzy nie otrzymali w danym roku żadnej dawki leku.

Zgodnie z opinią jednego z ekspertów, ankietowanych przez Agencję, obecna liczba chorych z wnioskowanym wskazaniem (ASM, SM-AHN i MCL) w Polsce, a także liczba nowych zachorowań w ciągu roku są znacznie wyższe, a odsetek pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją, jest niższy niż oszacowano w AWB wnioskodawcy. Należy jednak zauważyć, iż są to szacunki własne eksperta.

Należy więc uznać, iż wszystkie ww. oszacowania charakteryzują się niepewnością. W ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono wyniki AWB uwzględniające liczebność populacji docelowej, liczbę nowych zachorowań oraz odsetki pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wskazane przez eksperta, ankietowanego przez Agencję (patrz rozdz. 6.3.3. niniejszej AWA).

W analizie wrażliwości przetestowano najistotniejsze parametry i założenia. Największy wpływ na wyniki analizy miało uwzględnienie [redacted] (patrz rozdz. 6.3.2. niniejszej AWA). Z danych NFZ wynika, iż w latach 2017-2018 liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C94.3 lub C96.2 oraz D47.9, którym zrefundowano poszczególne substancje czynne wynosiła odpowiednio: 42 pacjentów w 2016 r., 24 w 2017 r. i 43 w 2018 r. (patrz rozdz. 3.3. niniejszej AWA). Są to liczebności niższe niż oszacowano w AWB wnioskodawcy.

Koszty zastosowane w modelu finansowym wnioskodawcy są aktualne na dzień przeprowadzania analizy. Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ z dnia 23 października 2019 r., na liście leków refundowanych nadal znajduje się jeden produkt leczniczy zawierający kladrybinę – lek Biodrin, finansowany w ramach chemioterapii. Jego cena, w porównaniu z ceną wskazaną w Obwieszczeniu MZ aktualnym na dzień złożenia wniosku, nie uległa zmianie. Natomiast interferon α (wskazany jako komparator w analizach wnioskodawcy) nie znajduje się w aktualnym wykazie leków refundowanych.

Informacje o refundacji pochodzące z DGL mogą, ale nie muszą [redacted] dla komparatorów. Tym samym koszty oszacowane na ich podstawie mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez NFZ.

Model wnioskodawcy nie odzwierciedla wszystkich zapisów programu lekowego dotyczących badań przy kwalifikacji, tj. w ramach przeprowadzanych badań laboratoryjnych nie uwzględniono konieczności oznaczenia poziomu glukozy, natomiast uwzględniono badanie GGTP. Z kolei w ramach badań przeprowadzanych przy monitorowaniu leczenia wskazano oznaczenie kwasu moczowego, magnezu, GGTP, LDH i fibrynogenu, które nie zostały zawarte w zapisach wnioskowanego programu lekowego. W związku z powyższym, koszty leczenia MIDO mogą być nieznacznie niższe niż wskazano w AWB wnioskodawcy, rozbieżności te nie wpłyną jednak na wyniki z analizy.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W tabeli poniżej wyniki dla testowanych parametrów, których uwzględnienie miało największy wpływ na wyniki AWB wnioskodawcy oznaczono czcionką pogrubioną.

Tabela 40. Wyniki analizy wrażliwości według wnioskodawcy – koszty inkrementalne

Parametry	Perspektywa NFZ [redacted] [mln PLN]	
	I rok	II rok
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametry	Perspektywa NFZ [mIn PLN]	
	I rok	II rok

Największy wpływ na wyniki AWB wnioskodawcy, , miało uwzględnienie

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W tabeli poniżej przedstawiono obliczenia własne Agencji, uwzględniające liczebność populacji docelowej i liczbę nowych zachorowań wskazane przez eksperta, ankietowanego przez Agencję. Do obliczeń wykorzystano model dostarczony przez wnioskodawcę – zmieniono wyłącznie wartości obecnej liczby chorych w Polsce (pacjenci z ASM, SM-AHN, MCL i ogólna liczebność) oraz odsetek pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją. Pozostałe założenia i wartości pozostawiono bez zmian.

Tabela 41. Liczebność populacji docelowej na podstawie opinii eksperta, ankietowanego przez Agencję

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
ASM	800	500	50%
SM-AHN	100	40	40%
MCL	100	40	60%
Razem:	1 000	580	-

Tabela 42. Oszacowania własne Agencji dot. liczebność populacji docelowej na podstawie opinii eksperta, ankietowanego przez Agencję

Wskazanie	I rok refundacji		II rok refundacji	
	Populacja docelowa	Pacjenci z populacji docelowej stosujący lek Rydapt	Populacja docelowa	Pacjenci z populacji docelowej stosujący lek Rydapt
ASM	800	400	1 300	650
SM-AHN	100	40	140	56
MCL	100	60	140	84
Razem:	1 000	500	1 580	790

W obliczeniach własnych przyjęto, że odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wyniesie 50%.

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: obliczenia własne Agencji

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa NFZ [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa NFZ [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

Wyniki obliczeń własnych wskazują, iż objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z wydatkami z perspektywy NFZ wyniosą: w I roku refundacji i w II roku refundacji.

6.4. Komentarz Agencji

Najważniejszym ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest niepewność dotycząca liczebności populacji docelowej. Ze względu na brak dostępnych innych danych, podstawą dokonanych oszacowań były wartości liczebności populacji docelowej, które były znacznie niższe od liczebności populacji docelowej wskazanej przez eksperta ankietowanego przez Agencję, co dobrze obrazuje, iż oszacowania te charakteryzują się dużą niepewnością.

Należy także zauważyć, iż aktualna (na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA) struktura rynku różni się od struktury aktualnej na dzień złożenia wniosku, tj. interferon alfa (wskazany w analizach wnioskodawcy jako jeden z komparatorów) nie znajduje się już na liście leków refundowanych.

Mimo niepewności związanych z szacowaniem liczby pacjentów oraz stopniem przejęcia rynku przez MIDO wprowadzenie do refundacji wnioskowanej technologii lekowej będzie związane z [redacted]. W żadnym z wariantów testowanych w ramach analizy wrażliwości, [redacted], nie wykazano zmiany wnioskowania.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy było „wskazanie oszczędności pozwalających na pokrycie wydatków związanych z refundacją produktu leczniczego Rydapt (midostauryna) stosowanego w populacji dorosłych pacjentów z agresywną mastocytozą układową”, mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego lub białaczką mastocytarną.

W analizie zaproponowano rozwiązanie polegające na:

- obniżeniu limitu finansowania w grupach limitowych [REDACTED],
- obniżeniu realnych cen leków refundowanych [REDACTED] przy wydawaniu kolejnych decyzji administracyjnych [REDACTED].

Zastosowanie rozwiązania zaproponowanego przez wnioskodawcę pozwoli na wygenerowanie odpowiednio [REDACTED]. Powyższe oszczędności pozwoliłyby na pokrycie wydatków płatnika publicznego spowodowanych wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii lekowej.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Oceniany program jest nowym programem lekowym „Midostauryna w leczeniu agresywnej mastocytozy układowej, mastocytozy układowej z współistniejącym nowotworem układu krwiotwórczego oraz białaczki mastocytarnej (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9)”.

W ramach weryfikacji zapisów zaproponowanego programu uznano, że jest on w większości zgodny z ChPL Rydapt i odnalezionymi wytycznymi klinicznymi. Analitycy Agencji zwrócili uwagę, że zapisy programu wskazują, iż w ramach badań przy kwalifikacji wykonywane będzie wykonywane „badanie molekularne w kierunku obecności transkryptu (obecność mutacji D816V) w genie KIT”, jednakże nie znajduje to odzwierciedlenia we wskazanych kryteriach kwalifikacji do programu ani kryteriach wykluczających udział w programie (zgodnie z zapisami midostauryna miałaby być stosowana u pacjentów z ASM, SM-AHN i MCL bez względu na obecność mutacji w ww. genie). Również w ChPL Rydapt nie wskazano, iż obecność lub brak mutacji D816V stanowi wskazanie lub przeciwwskazanie do stosowania leku Rydapt. W związku z powyższym, proponuje się usunięcie ww. zapisu z listy badań diagnostycznych wykonywanych w ramach kwalifikacji do programu.

Tabela 44. Uwagi ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, do projektu programu lekowego

Część programu	dr n. med. Wojciech Homenda Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	prof. dr hab. n. med. Krzysztof Lewandowski Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
Kryteria kwalifikacji do programu	„Brak uwag”	„W programie nie podano według jakich kryteriów należy rozpoznawać poszczególne postaci mastocytozy układowej (WHO, Arber DA, et al., Blood 2016; 127: 2391-2405. Gilreath JA, et al., Clinical Pharmacology Advances and Applications 2019; 11: 77-92)”
Kryteria wykluczające udział w programie	„Brak uwag”	„Nie”
Kryteria zakończenia udział w programie	„Brak uwag”	„W programie nie uwzględniono w kryteriach zakończenia udziału w programie przypadków, u których przeprowadzono transplantację hematopoetycznych komórek krwiotwórczych (stosowanie midostauryny jedynie do czasu jej wykonania, niezależnie od przeszczepienia i jego rezultatu?).”
Określenie czasu leczenia midostauryną w programie	„Brak uwag”	„Nie, + jw.”
Schemat dawkowania leku w programie	„Brak uwag”	„Nie”
Badania przy kwalifikacji	„W przypadku badań przy kwalifikacji zamiast PT proponuję monitorowanie INR (jako współczynnika wystandaryzowanego)”	„Nie”
Monitorowanie leczenia	„Zamiast PT proponuję monitorowanie INR jako współczynnika wystandaryzowanego”	„W programie uwzględniono kontrolę odpowiedzi na leczenie midostauryną co 3 miesiące. W niektórych postaciach choroby jest to zbyt długi czas na oczekiwanie na odpowiedź (np. białaczka z komórek tucznych, MCL).”

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Rydapt (midostauryna) w ocenianych wskazaniach 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/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.11.2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Rydapt, midostaurin, aggressive systemic mastocytosis, systemic mastocytosis associated with a haematological neoplasm, and mast cell leukaemia. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną warunkową (HAS 2018) i 2 rekomendacje negatywne (SMC 2018, AWMSG 2017). W rekomendacji pozytywnej zwraca się głównie uwagę, że ogólny odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR) wynosi prawie 60%, jednocześnie wskazano na brak rozstrzygających danych dotyczących poprawy przeżycia całkowitego lub jakości życia. W rekomendacjach negatywnych wskazano na brak oświadczenia dotyczącego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu złożonego przez podmiot odpowiedzialny. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 45. Rekomendacje refundacyjne dla leku Rydapt (midostauryna)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2018, HAS 2018a	Midostauryna w monoterapii w leczeniu agresywnej mastocytozy układowej, mastocytozy układowej z wtórnymi złośliwymi zaburzeniami krwi, białaczki mastocytarnej	<p><u>Rekomendacja:</u> pozytywna warunkowa</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> HAS wskazuje na niską korzyść kliniczną midostauryny w leczeniu agresywnej mastocytozy układowej, mastocytozy układowej z wtórnymi złośliwymi zaburzeniami krwi (ang. systemic mastocytosis associated with a second malignant blood disorder, SM-SBD) lub białaczki mastocytarnej. Nie wykazano korzyści klinicznych w strategii terapeutycznej (brak danych dla porównania midostauryny z dostępnymi terapiami alternatywnymi: kładrybiną).</p> <p>Zwrócono uwagę, iż dane odnoszące się do skuteczności pochodzą z jednego nie porównawczego badania II fazy. W badaniu tym wykazano, że ogólny odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR) wynosi prawie 60%, jednak brak jest rozstrzygających danych dotyczących poprawy przeżycia całkowitego lub jakości życia.</p> <p>Produkt wydawany jest na receptę szpitalną, zatwierdzony do leczenia szpitalnego i refundacji w aptekach pozaszpitalnych.</p> <p>Lek Rydapt, stosowany w monoterapii nie zapewnia żadnej poprawy rzeczywistej korzyści klinicznej* (IACB V) w postępowaniu w ASM, SM-SBD lub MCL.</p> <p>Komisja HAS pozytywnie oceniła włączenie leku Rydapt do refundacji we wskazaniach i dawkach zgodnych z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu (proponowany poziom refundacji: 100%).</p> <p>* <i>Poprawa rzeczywistej korzyści klinicznej (ang. improvement in actual clinical benefit, IACB) polega na poprawie klinicznej osiągniętej w wyniku zastosowania ocenianego produktu leczniczego w porównaniu do aktualnie stosowanych technologii. Zgodnie z klasyfikacją Rady Przejrzystości HAS, oceny od I do IV oznaczają poprawę od dużej do niewielkiej, IACB na poziomie V oznacza „brak poprawy klinicznej” („brak IACB”).</i></p>
SMC 2018	Midostauryna w monoterapii w leczeniu agresywnej mastocytozy układowej, mastocytozy układowej z nowotworem układu krwiotwórczego, białaczki mastocytarnej	<p><u>Rekomendacja:</u> negatywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> brak oświadczenia dotyczącego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu złożonego przez podmiot odpowiedzialny – nie został przedłożony wniosek, w związku z tym, SMC nie mogło wydać pozytywnej rekomendacji.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2017	Midostauryna w monoterapii w leczeniu agresywnej mastocytozy układowej, mastocytozy układowej z nowotworem układu krwiotwórczego, białaczki mastocytarnej	<p><u>Rekomendacja/oświadczenie:</u> negatywne</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> brak oświadczenia dotyczącego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu złożonego przez podmiot odpowiedzialny.</p> <p>Produkt Leczniczy Rydapt nie może być zatwierdzony do stosowania w ramach NHS Wales, ponieważ nie przeprowadzono oceny technologii przez NICE lub AWMSG. Lek NIE powinien być przepisywany rutynowo w ramach NHS Wales.</p> <p>W dokumencie wskazano, iż wytyczne AWMSG są tymczasowe w stosunku do wytycznych NICE, jeżeli NICE następnie opublikuje wytyczne. Wskazano, iż AWMSG może zaktualizować swoją opinię, gdy będzie dostępna ostateczna rekomendacja NICE.</p>

HAS – Haute Autorite de Sante, SMC – Scottish Medicines Consortium, IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group

Dodatkowo odnaleziono niemiecki dokument IQWiG 2018. W związku z niespełnieniem przez MIDO wymagań koniecznych do przeprowadzenia pełnej oceny farmakologicznej dla leku sierocego (planowane roczne wydatki na przedmiotową technologię medyczną < 50 mln €) niemiecka agencja przeprowadziła jedynie ocenę dokumentów otrzymanych od wnioskodawcy dotyczących szacowanej populacji docelowej oraz kosztów. Przedstawione dane uznano za wiarygodne, choć obarczone niepewnością.

Ponadto, na stronach NICE oraz CADTH odnaleziono informacje o trwających pracach nad opracowaniem rekomendacji refundacyjnej dotyczącej midostauryny w leczeniu agresywnej mastocytozą układowej, mastocytozy układowej z nowotworem układu krwiotwórczego lub białaczki mastocytarnej (NICE 2019, CADTH 2019).

Na stronie NCPE wskazano, iż ocena midostauryny w leczeniu ASM, SM-AHN lub MCL (NCPE 2018) została zawieszona, zarekomendowano przeprowadzenie pełnego raportu HTA oceniającego skuteczność kliniczną i efektywność kosztową midostauryny w porównaniu z obecnym standardem terapeutycznym. Ocena została zawieszona do czasu przedstawienia dowodów i analiz.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

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

Państwo	Opakowanie	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	56 kaps.	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
	112 kaps.	refundowany (b.d. dot. poziomu refundacji)	tryb indywidualnych zgód	nie
Belgia	56 kaps., 112 kaps.	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	56 kaps.	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
	112 kaps.	nierefundowany	nie dotyczy	nie dotyczy
Chorwacja	56 kaps., 112 kaps.	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	56 kaps., 112 kaps.	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	56 kaps., 112 kaps.	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	56 kaps.	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
	112 kaps.	refundowany (b.d. dot. poziomu refundacji)	tryb indywidualnych zgód	tak
Estonia	56 kaps., 112 kaps.	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	56 kaps.	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
	112 kaps.	refundowany (b.d. dot. poziomu refundacji)	refundacja szpitalna	nie
Francja	56 kaps., 112 kaps.	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Grecja	56 kaps.	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
	112 kaps.	refundowany (b.d. dot. poziomu refundacji)	brak	nie
Hiszpania	56 kaps., 112 kaps.	nierefundowany	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	56 kaps., 112 kaps.	refundowany (b.d. dot. poziomu refundacji)	brak	nie
Irlandia	56 kaps., 112 kaps.	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	56 kaps., 112 kaps.	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	56 kaps., 112 kaps.	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	56 kaps., 112 kaps.	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	56 kaps.	nierefundowany	nie dotyczy	nie dotyczy
	112 kaps.	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Łotwa	56 kaps., 112 kaps.	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	56 kaps., 112 kaps.	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	56 kaps., 112 kaps.	refundowany (b.d. dot. poziomu refundacji)	brak	tak
Norwegia	56 kaps.	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
	112 kaps.	nierefundowany	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	56 kaps., 112 kaps.	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	56 kaps., 112 kaps.	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	56 kaps., 112 kaps.	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowenia	56 kaps., 112 kaps.	refundowany (b.d. dot. poziomu refundacji)	brak	tak
Szwajcaria	56 kaps.	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
	112 kaps.	refundowany (b.d. dot. poziomu refundacji)	tryb indywidualnych zgód	tak
Szwecja	56 kaps.	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
	112 kaps.	refundowany (b.d. dot. poziomu refundacji)	brak	nie
Węgry	56 kaps., 112 kaps.	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	56 kaps.	nierefundowany	nie dotyczy	nie dotyczy

Państwo	Opakowanie	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
	112 kaps.	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	56 kaps.	brak w obrocie	nie dotyczy	nie dotyczy
	112 kaps.	refundowany (b.d. dot. poziomu refundacji)	tryb indywidualnych zgód	tak

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Rydapt (midostauryna) w opakowaniu zawierającym 56 kapsułek jest finansowany w 3 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), natomiast opakowania zawierające 112 kapsułek w 10 krajach. Nie wskazano poziomu refundacji ze środków publicznych. W 4 krajach (Austria, Dania, Szwajcaria i Włochy) finansowanie leku Rydapt jest ograniczone do trybu indywidualnych zgód, a w jednym kraju (Francja) do refundacji szpitalnej. W części krajów (Dania, Niemcy, Słowenia, Szwajcaria i Włochy) stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych:

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

w ramach programu lekowego: „Midostauryna w leczeniu agresywnej mastocytozy układowej, mastocytozy układowej z współistniejącym nowotworem układu krwiotwórczego oraz białaczki mastocytarnej (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9)”. [redacted] oraz utworzenie nowej grupy limitowej. Niniejsza technologia lekowa jest po raz pierwszy oceniana przez Agencję.

Problem zdrowotny

SM obejmuje heterogenną grupę rzadkich, nabytych i przewlekłych złośliwych chorób hematologicznych, które związane są z nieprawidłową proliferacją i nagromadzeniem nieprawidłowych komórek tucznych – mastocytów w tkankach. ASM, MCL oraz SM-AHN należą do postaci ciężkich i rzadkich, występują w nich znaczne nacieki komórek tucznych w różnych tkankach i/lub narządach. SM-AHN charakteryzuje się współistnieniem mastocytozy i innego nowotworu hematologicznego.

Częstość występowania mastocytozy nie jest dokładnie poznana. Szacuje się, że wynosi ona 10/100 000 osób. Źródła wskazują również, że 1/1 000-8 000 osób zgłaszających się do dermatologa choruje na mastocytozę.

W wytycznych PTD z 2018 r. wskazano, iż w Gdańskim Ośrodku Diagnostyki Mastocytozy, stanowiącym Center of Excellence europejskiej sieci zajmującej się badaniami nad mastocytozą, zdiagnozowano dotychczas ok. 300 dzieci i 300 dorosłych chorych z całej Polski.

Dane epidemiologiczne dotyczące poszczególnych typów mastocytozy są niejednoznaczne. W badaniach przeprowadzonych w Danii i Stanach Zjednoczonych raportowano agresywną mastocytozę układową u od 2 do 12% pacjentów, mastocytozę układową z towarzyszącym nowotworem układu krwiotwórczego – u od 4 do 40% pacjentów, a białaczkę mastocytową – u 1% pacjentów.

Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako komparatory w rozpoznaniach ASM i SM-AHN uwzględniono kładrybinę i interferon α , natomiast w MCL polichemioterapię (daunorubicyna z cytarabiną lub daunorubicyna z cytarabiną i kładrybiną). Według wytycznych klinicznych w ocenianych wskazaniach najczęściej wskazuje się kładrybinę, interferon, midostaurynę i polichemioterapię. Powyższe substancje refundowane są w ramach chemioterapii lub na podstawie odrębnego katalogu refundowanych substancji czynnych (daunorubicyna). Natomiast interferon α -2a nie znajduje się w aktualnym wykazie leków refundowanych i nie jest dostępny na rynku (co podkreślił jeden z ankietowanych przez Agencję ekspertów).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa jednoramienne badania eksperymentalne dla MIDO, dwa dla 2-CdA oraz jedno dla IFN α . Ponadto odnaleziono 8 badań dotyczących rzeczywistej praktyki (oceniających MIDO, 2-CdA, IFN α oraz różne terapie cytoredukcyjne).

Przeżycie całkowite – skuteczność kliniczna

W badaniu dla MIDO (Gotlib 2016) mediana OS wyniosła 28,7 mies. dla całej populacji PEP (N=89) AdvSM. W grupie ASM mediany OS nie osiągnięto, w gr. SM-AHN wyniosła 20,7 miesiąca [95%CI: 16,0; 44,4], zaś w gr. MCL 9,4 mies. [95%CI: 7,5; NE]. W badaniu DeAngelo 2017 mediana OS wynosiła 40 mies. [95%CI: 27,3–52,7] w gr. AdvSM, w tym: w gr. SM-AHN 40 mies. [95%CI: 24,2; 55,9] i w gr. MCL 18,5 mies. [95%CI: 0; 62,2]. W gr. ASM mediany nie osiągnięto.

W badaniu Bohm 2010 mediana OS wśród pacjentów z ASM leczonych 2-CdA wyniosła 13,8 mies. [zakres: 4-44].

Przeżycie całkowite – skuteczność praktyczna

W badaniu oceniającym MIDO (Jawhar 2017 SM i MCL) mediana OS wyniosła 30 mies. [95% CI: 6; 54] w gr. AdvSM, zaś w gr. MCL 12,5 mies. [95% CI: 1; 86]

W badaniu oceniającym KLADR (Barete 2015) mediana OS w gr. ASM wyniosła 33,6 mies., a w gr. SM-AHN 88 mies.

Przeżycie wolne od progresji – skuteczność kliniczna

W badaniu Gotlib 2016, wśród pacjentów leczonych MIDO, mediana PFS wyniosła 14,1 mies. [95%CI: 10,2; 24,8] w gr. AdvSM (PEP, N=89), w tym: w gr. ASM 28,7 [95%CI: 24,8; NE], w gr. SM-AHN 11,0 [95%CI: 7,4; 17,0], w gr. MCL 11,3 [95%CI: 2,8; NE]. W badaniu DeAngelo 2017 (MIDO) mediana PFS wyniosła 41,0 mies. [95%CI: 4,4; 77,6].

W badaniach dla komparatorów nie przedstawiono wyników PFS.

Przeżycie wolne od progresji – skuteczność praktyczna

Wyniki PFS dostępne były jedynie z badania Hauswirth 2004 oceniającego INF α . U jednego pacjenta z ASM doszło do progresji choroby w MCL po 3 mies. terapii IFN α . W pozostałych przypadkach progresji nie raportowano przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 18 mies.

Odpowiedź na leczenie – skuteczność kliniczna

W badaniu Gotlib 2016 wykazano, że większą lub częściową odpowiedź na leczenie MIDO osiągnęło 60% pacjentów ogółem, w tym 75% w grupie ASM, 58% w gr. SM-AHN i 50% w gr. z MCL. Natomiast w badaniu DeAngelo 2017 (N=26) ORR wyniósł 69% u pacjentów z AdvSM leczonych MIDO, w tym 33% w gr. ASM, 76% w gr. SM-AHN i 67% w gr. MCL. Zarówno w badaniu Gotlib 2016 (w populacji PEP, po 6 cyklach leczenia) jak i w badaniu DeAngelo 2017 (po 12 cyklach leczenia) u żadnego z pacjentów nie zaobserwowano całkowitej remisji. Czas trwania odpowiedzi w badaniu Gotlib 2016 wynosił 24,1 miesiące [95% CI: 10,8; NE] w grupie AdvSM, w grupie ASM i MCL mediana nie została osiągnięta, a w SM-AHN wyniosła 12,7 mies. [95% CI: 7,4; 31,4].

Odpowiedź na leczenie w badaniu Bohm 2010 obserwowano u 50% pacjentów leczonych KLADR, zaś w pracy Kluin Nelemans 2003 u wszystkich chorych (N=3). W żadnym badaniu dot. KLADR nie raportowano całkowitej remisji.

W badaniu oceniającym INF α odpowiedź na leczenie obserwowano u 69% chorych (wszystkie odpowiedzi były częściowe).

Odpowiedź na leczenie – skuteczność praktyczna

W badaniu oceniającym MIDO (CEREMAST) ORR w gr. AdvSM wyniósł 72%, w tym: w gr. ASM 75%, w gr. SM-AHN 72%, w gr. MCL 67%. Natomiast, w publikacjach Jawhar 2017, ORR dotyczyło 51% grupy AdvSM, a w gr. MCL 38%. Należy jednak zaznaczyć, że liczebności poszczególnych grup w ww. badaniach były bardzo małe (od 3 do 18 pacjentów).

Wyniki badań oceniających KLADR (Barete 2015, Lim 2009) wskazały, że odpowiedź na leczenie dotyczy od 42 do 54% pacjentów z AdvSM, od 43 do 50% pacjentów z ASM i od 45 do 59% z SM-AHN.

W badaniach oceniających INF α odpowiedź na leczenie raportowano u od 22 do 60% pacjentów z AdvSM, od 13 do 60% pacjentów z ASM i od 45 do 100% z SM-AHN.

Podobnie jak w przypadku badań dla MIDO, próby w badaniach dla KLADR i INF α były małej liczebności.

Jakość życia (skuteczność kliniczna)

Jakość życia oceniono jedynie w badaniu oceniającym MIDO (Gotlib 2016). Poprawę jakości życia w skali MSAS utrzymującą się \geq 168 dni obserwowano u 39% ankietowanych pacjentów (23% całej populacji PEP). U 19% ankietowanych chorych zaobserwowano poprawę w domenie fizycznej, a u 6% w domenie zdrowia psychicznego wg skali SF-12.

Ograniczenia: Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest fakt, iż w ramach analizy klinicznej odstąpiono od porównania ocenianych interwencji, a analiza ma charakter wyłącznie opisowy. Powyższe było podyktowane brakiem wysokiej jakości badań porównawczych oraz różnicami pomiędzy badaniami włączonymi do analizy (m.in. różnice w definicjach punktów końcowych, charakterystykach pacjentów, czasie trwania terapii oraz obserwacji).

Analiza bezpieczeństwa

Analizowano populację FAS z badania Gotlib 2016 obejmującą 116 pacjentów oraz populację AdvSM z badania DeAngelo 2017 obejmującą 26 pacjentów. Okres ekspozycji na MIDO w badaniu Gotlib 2016 wyniósł 11 miesięcy [zakres <1-68], w badaniu DeAngelo 2017 10 miesięcy [zakres: <1-81]. Mediana okresu obserwacji dla analizy zbiorczej (N=142) wyniosła 11,4 mies. [zakres: <1-81].

Łącznie u 100% pacjentów raportowano zdarzenia niepożądane. U 94% były to zdarzenia związane z leczeniem. 84% pacjentów doświadczyło zdarzeń niepożądanych 3-4. stopnia. Zgony raportowano u 18% pacjentów.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych ogółem należały: nudności (82% pacjentów), wymioty (68% pacjentów), biegunka (51% pacjentów), obrzęki obwodowe (35% pacjentów), niedokrwistość (33% pacjentów) oraz uczucie zmęczenia (31% pacjentów).

W badaniach oceniających KLADR w ramach ZN raportowano: anemię, neutropenię, trombocytopenię, pancytopenię, gorączkę, infekcję *herpes zoster*, anemię, toksyczne zapalenie skóry i zakrzepicę żyły szyjnej. W badaniu oceniającym INF α raportowano cytopenię i depresję.

W badaniach dotyczących skuteczności praktycznej raportowano:

- w badaniu oceniającym MIDO (CEREMAST): przerwanie leczenia z powodu ZN u 18% chorych, a w ramach poszczególnych ZN najczęściej: nudności u 89% pacjentów, limfocytopenię u 67%, wymioty i fotowrażliwość – po 25%;

- w badaniu oceniającym KLADR (Barete 2015) najczęściej raportowano: limfopenię u 82% oraz ostrą neutropenię (3/4 stopnia) u 47% pacjentów, a także infekcje (9-22% pacjentów);

- w badaniach oceniających INF α raportowano: ZN u 100% pacjentów (Hauswirth 2004), przerwanie leczenia z powodu ZN u 20-22% pacjentów (odpowiednio Hauswirth 2004 i Hennessy 2004). W badaniu Hauswirth 2004 nie raportowano zgonów w trakcie leczenia.

Według ChPL Rydapt do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu midostauryną należą: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, bóle i zawroty głowy, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia żołądka i jelit, obrzęk obwodowy, uczucie zmęczenia, gorączka, nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych (głównie związane z enzymami wątrobowymi).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była „ocena opłacalności midostauryny (preparat Rydapt) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii dorosłych pacjentów z agresywną mastocytozą układową (ASM, *Aggressive systemic mastocytosis*), mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN) lub białaczką mastocytarną (MCL).”

W AE wnioskodawcy wykonano analizę kosztów użyteczności, w ramach której porównano MIDO z:

- we wskazaniach ASM i SM-AHN: kładrybiną oraz interferonem alfa;
- we wskazaniu MCL: polichemioterapią (daunorubicyna + cytarabina).

Modelowanie efektów zdrowotnych pacjentów z zaawansowaną układową mastocytozą przeprowadzone zostało łącznie dla wszystkich podtypów mastocytozy. Wyniki zdrowotne komparatorów, tj. kładrybiny, interferonu alfa oraz daunorubicyny i cytarabiny, także modelowane są łącznie jako wyniki jednego komparatora – najlepszej opieki wspomagającej (SoC).

W trakcie procedowania ocenianego wniosku refundacyjnego, jeden z uwzględnionych w AE wnioskodawcy komparatorów (interferon alfa) przestał być finansowany w przedmiotowym wskazaniu. W związku z powyższym Agencja przeprowadziła własne obliczenia, w których w miejsce danych dotyczących zużycia zasobów i efektów działania interferonu alfa, uwzględniono dane dla kładrybiny (wyniki przedstawione poniżej).

[Redacted content]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Rydapt (midostauryna) stosowanego w populacji dorosłych pacjentów z agresywną mastocytą układową (ASM), mastocytą układową z nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN) lub białaczką mastocytarną (MCL). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Według wnioskodawcy podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej będzie związane z [REDAKTOWANE]. Wydatki z perspektywy NFZ wyniosą: [REDAKTOWANE] w I roku refundacji i [REDAKTOWANE] w II roku refundacji [REDAKTOWANE]. Wnioskodawca wskazał, iż wydatki z perspektywy wspólnej są tożsame z wydatkami z perspektywy NFZ.

Na ograniczenia ww. oszacowań wpływają głównie niepewności dotyczące liczebności populacji docelowej oraz przejmowania rynku przez wnioskowaną technologię. Parametry te były testowane w ramach analizy wrażliwości, [REDAKTOWANE] miało największy wpływ na wyniki AWB, jednakże nie zmieniało wnioskowania z analizy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zdaniem analityków Agencji należy rozważyć zasadność wykonywania badania molekularnego w kierunku obecności transkryptu (obecność mutacji D816V) w genie KIT znajdującego się na liście badań diagnostycznych wykonywanych w ramach kwalifikacji do programu.

W opiniach ekspertów, ankietowanych przez Agencję:

- w kryteriach kwalifikacji brakuje wskazania kryteriów, według których należy rozpoznawać poszczególne postaci mastocytozy układowej;
- w kryteriach zakończenia udziału w programie nie uwzględniono przypadków, u których przeprowadzono transplantację hematopoetycznych komórek krwiotwórczych, nie wskazano czy midostauryna ma być stosowana jedynie do czasu wykonania przeszczepienia czy niezależnie od przeszczepienia i jego rezultatu;
- w przypadku badań przy kwalifikacji oraz monitorowania leczenia zamiast PT zaproponowano monitorowanie INR (jako współczynnika wystandaryzowanego);
- wskazana w programie częstotliwość przeprowadzania kontroli odpowiedzi na leczenie midostauryną (co 3 miesiące) w przypadku niektórych postaci choroby (np. MCL) jest zbyt mała.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 1 rekomendację pozytywną warunkową (HAS 2018) i 2 rekomendacje negatywne (SMC 2018, AWMSG 2017). W rekomendacji pozytywnej zwraca się głównie uwagę, że ogólny odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR) wynosi prawie 60%, jednocześnie wskazano na brak rozstrzygających danych dotyczących poprawy przeżycia całkowitego lub jakości życia. W rekomendacjach negatywnych wskazano na brak oświadczenia dotyczącego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu złożonego przez podmiot odpowiedzialny.

Dodatkowo odnaleziono niemiecki dokument IQWiG 2018, którym w związku z niespełnieniem przez MIDO wymagań koniecznych do przeprowadzenia pełnej oceny farmakologicznej dla leku sierocego przeprowadzono jedynie ocenę dokumentów otrzymanych od wnioskodawcy dotyczących szacowanej populacji docelowej oraz kosztów.

Ponadto, na stronach NICE oraz CADTH odnaleziono informacje o trwających pracach nad opracowaniem rekomendacji refundacyjnych dotyczących midostauryny w leczeniu agresywnej mastocytozą układowej, mastocytozy układowej z nowotworem układu krwiotwórczego lub białaczki mastocytarnej. Na stronie NICE wskazano, iż ocena MIDO w leczeniu ASM, SM-AHN lub MCL została zawieszona, zarekomendowano przeprowadzenie pełnego raportu HTA oceniającego skuteczność kliniczną i efektywność kosztową MIDO w porównaniu z obecnym standardem terapeutycznym.

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.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Wszelkie niezgodności w odniesieniu do wytycznych HTA AOTMiT 2016 r. omówiono w poszczególnych rozdziałach niniejszej Analizy Weryfikacyjnej.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Barete 2015 Barete S., Lortholary O., Damaj G., Hirsch I., Chandesris M. O., Elie C., Hamidou M., Durieu I., Suarez F., Grosbois B., Limal N., Gyan E., Larroche C., Guillet G., Kahn J. E., i in. (2015) Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. *BLOOD* 126(8):1009–1016.
- Bohm 2010 Böhm A., Sonneck K., Gleixner K. V., Schuch K., Pickl W. F., Blatt K., Peter B., Herrmann H., Scherthaner G. H., Pehamberger H., Rabitsch W., Sperr W. R., Valent P. (2010) In vitro and in vivo growth-inhibitory effects of cladribine on neoplastic mast cells exhibiting the imatinib-resistant KIT mutation D816V. *Experimental Hematology* 38(9):744–755.
- Casassus 2002 Casassus P., Caillat-Vigneron N., Martin A., Simon J., Gallais V., Beaudry P., Eclache V., Laroche L., Lortholary P., Raphaël M., Guillemin L., Lortholary O. (2002) Treatment of adult systemic mastocytosis with interferon-alpha: results of a multicentre phase II trial on 20 patients. *British Journal of Haematology* 119(4):1090–1097.
- Chandesris 2016 Chandesris M. O., Damaj G., Canioni D., Brouzes C., Lhermitte L., Hanssens K., Frenzel L., Cherquaoui Z., Durieu I., Durupt S., Gyan E., Beyne-Rauzy O., Launay D., Faure C., Hamidou M., i in. (2016) Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med* 374(26):2605–2607.
- Chandesris 2017 Chandesris M. O., Damaj G., Lortholary O., Hermine O. (2017) Clinical potential of midostaurin in advanced systemic mastocytosis. *Blood and Lymphatic Cancer: Targets and Therapy* (7):25–35.
- DeAngelo 2017 DeAngelo D. J., George T. I., Linder A., Langford C., Perkins C., Ma J., Westervelt P., Merker J. D., Berube C., Coutre S., Liedtke M., Medeiros B., Sternberg D., Dutreix C., Ruffie P. A., i in. (2017) Efficacy and safety of midostaurin in patients with advanced systemic mastocytosis: 10-year median follow-up of a phase II trial. *Leukemia* 32(2):470–478.
- Gotlib 2016 Gotlib J., Kluijn-Nelemans H. C., George T. I., Akin C., Sotlar K., Hermine O., Awan F. T., Hexner E., Mauro M. J., Sternberg D. W., Villeneuve M., Huntsman Labed A., Stanek E. J., Hartmann K., Horny H. P., i in. (2016) Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med* 374(26):2530–2541.
- Hauswirth 2004 Hauswirth A. W., Simonitsch-Klupp I., Uffmann M., Koller E., Sperr W. R., Lechner K., Valent P. (2004) Response to therapy with interferon alpha-2b and prednisolone in aggressive systemic mastocytosis: report of five cases and review of the literature. *Leukemia Research* 28(3):249–257.
- Hennessy 2004 Hennessy B., Giles F., Cortes J., O'Brien S., Ferrajoli A., Ossa G., Garcia-Manero G., Faderl S., Kantarjian H., Verstovsek S. (2004) Management of patients with systemic mastocytosis: review of M. D. Anderson Cancer Center experience. *American Journal of Hematology* 77(3):209–214.
- Jawhar-MCL 2017 Jawhar M., Schwaab J., Meggendorfer M., Naumann N., Horny H. P., Sotlar K., Haferlach T., Schmitt K., Fabarius A., Valent P., Hofmann W. K., Cross N. C. P., Metzgeroth G., Reiter A. (2017) The clinical and molecular diversity of mast cell leukemia with or without associated hematologic neoplasm. *Haematologica* 102(6):1035–1043.
- Jawhar-SM 2017 Jawhar M., Schwaab J., Naumann N., Horny H. P., Sotlar K., Haferlach T., Metzgeroth G., Fabarius A., Valent P., Hofmann W. K., Cross N. C. P., Meggendorfer M., Reiter A. (2017) Response and progression on midostaurin in advanced systemic mastocytosis: KIT D816V and other molecular markers. *BLOOD* 130(2):137–145.
- Kluijn-Nelemans 2003 Kluijn-Nelemans H. C., Oldhoff J. M., Van Doormaal J. J., Van 't Wout J. W., Verhoef G., Gerrits W. B., van Dobbenburgh O. A., Pasmans S. G., Fijnheer R. (2003) Cladribine therapy for systemic mastocytosis. *BLOOD* 102(13):4270–4276.
- Lim 2009 Lim K. H., Pardanani A., Butterfield J. H., Li C. Y., Tefferi A. (2009) Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: Outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. *American Journal of Hematology* 84(12):790–794.
- Papayanidis 2014 Papayanidis C., Soverini S., De Benedittis C., Rondoni M., Abbenante M., Sartor C., Iacobucci I., Volpato F., Baldazzi C., Ottaviani E., Ferrari A., Guadagnuolo V., Conficoni A., Paolini S., Parisi S., i in. (2014) PKC412 (midostaurin) is safe and highly effective in systemic mastocytosis: Follow up of a single-center Italian compassionate use. *Journal of Clinical Oncology* 32(15):7113
- raport EMA 2017 European Medicines Agency, Assessment report – Rydapt, 2017 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004095/WC500237583.pdf (Dostęp: 28.11.2019).
- raport FDA 2017 Kasamon Y, U.S. Food and Drug Administration Clinical Review – Rydapt, 2017 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/207997Orig1Orig2s000MedR.pdf (Dostęp: 28.11.2019)
- Reiter 2017 Reiter A., Kluijn-Nelemans H. C., George T., i in. Pooled survival analysis of midostaurin clinical study data (D2201+A2213) in patients with advanced systemic mastocytosis compared with historical controls. 2017; *Haematologica*,102:321–322

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AWMSG 2017 All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG): Midostaurin (Rydapt) capsule. Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. December 2017 file:///C:/Users/k.mucka/Downloads/midostaurin(Rydapt)3584SOA%20(3).pdf (dostęp dnia 18.11.2019 r.)

CADTH 2019	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH): Midostaurin (Rydapt) for Systemic Mastocytosis https://cadth.ca/midostaurin-rydapt-systemic-mastocytosis (dostęp dnia 18.11.2019 r.)
HAS 2018	Haute Autorité de santé (HAS). Rydapt (midostaurin), tyrosine kinase inhibitor. Transparency Committee Opinion Summary. June 2018
HAS 2018a	Haute Autorité de santé (HAS). Rydapt 25 mg, capsules molles. Commission de la Transparence. Avis 3 octobre 2018
IQWiG 2018	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte – Nr. 580. Midostaurin (neu diagnostizierte akute myeloische Leukämie, fortgeschrittene systemische Mastozytose) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Auftrag: G17-12; Version: 1.0; Stand: 09.01.2018
NCCN 2018	Gerds AT, et al., NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Systemic Mastocytosis, Version 1.2019 – September 7, 2018, National Comprehensive Cancer Network.
NCCN 2019	Gotlib J, et al., Clinical Practice Guidelines in Oncology, Systemic Mastocytosis, Version 2.2019, National Comprehensive Cancer Network.
NCPE 2018	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE): Midostaurin (Rydapt) for ASM http://www.ncpe.ie/drugs/midostaurin-rydapt-for-asm/ (dostęp dnia 18.11.2019 r.)
NEG 2016	Brosby-Olsen S, et al., Multidisciplinary Management of Mastocytosis: Nordic Expert Group Consensus, Acta Derm Venereol. 2016 Jun 15;96(5):602-12.
NICE 2019	National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Midostaurin for treating advanced systemic mastocytosis ID1573. Proposed [GID-TA10503]Expected publication date: TBC https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10503 (dostęp dnia 18.11.2019 r.)
PTD 2018	Lange M, et al., Mastocytosis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society, Dermatol Rev/Przegl Dermatol 2018, 105, 358–383
PTOK 2013	Lewandowski K, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – Mastocytoza, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, 2013.
SMC 2018	Scottish Medicines Consortium (SMC): Statement of Advice: midostaurin 25mg soft capsules (Rydapt). Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. SMC2100; 8 June 2018
WHO 2016	Valent P, Akin C, Metcalfe DD, Mastocytosis 2016: Updated WHO Classification and Novel Emerging Treatment Concepts, Blood. 2017 Mar 16;129(11):1420-1427.

Pozostałe publikacje

ChPL Rydapt	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rydapt
Cohen 2014	Cohen SS, et al., Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark, Br J Haematol. 2014 Aug;166(4):521-8
Cohen 2014	Cohen S.S., et al.: Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. British Journal of Haematology. 2014; 166(4): 521–528.
CPI za 2013 r.	Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych - styczeń-grudzień 2013r. stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5464/2/20/4/chu_inflacja_cpi_01-12_2013.zip (dostęp dnia: 7.11.2019 r.)
CPI za 2014 r.	Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2014 r. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2014-r-,2,33.html (dostęp dnia: 7.11.2019 r.)
CPI za 2015 r.	Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2015 roku. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2015-roku,2,49.html (dostęp dnia: 7.11.2019 r.)
CPI za 2016 r.	Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2016 roku. http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2016-roku,2,62.html (dostęp dnia: 7.11.2019 r.)
CPI za 2017 r.	Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2017 roku. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2017-roku,l2,74.html (dostęp dnia: 7.11.2019 r.)
Hematologia 2011	Dmoszyńska A, Wielka Interna – Hematologia, Medical Tribune Polska, Warszawa 2011.
Informator o umowach NFZ	NFZ - Informator o zawartych umowach. http://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/ (dostęp dnia: 7.11.2019 r.)
Ługowska 2012	Ługowska I., Wysoki P., Barszcz E.: Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. Journal of Health Policy & Outcomes Research. 2012; (2): 41–47.
Obwieszczenie MZ z dnia 23 października 2019 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019 r.

Obwieszczenie MZ z dnia 29 sierpnia 2018 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 r.
OPA 1/2018	Opinia nr 1/2018 z dnia 18 stycznia 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Rydapt (midostauryna) we wskazaniu ostra białaczka szpikowa NPM1+, FLT3+, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej
OPA 42/2018	Opinia nr 42/2018 z dnia 5 października 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Rydapt (midostaurin), kapsułki miękkie á 25 mg we wskazaniu agresywna mastocytoma z obecnością mutacji cKIT D816V (ICD10: C96.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej
ORP 264/2018	Opinia Rady Przejrzystości nr 264/2018 z dnia 1 października 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Rydapt (midostaurin) we wskazaniu: ostra białaczka mieloblastyczna NPM1+, FLT+ (ICD10: C92.0)
ORP 9/2018	Opinia Rady Przejrzystości nr 9/2018 z dnia 15 stycznia 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Rydapt (midostaurin) we wskazaniu: agresywna mastocytoma z obecnością mutacji cKIT D816V (ICD10: C96.2)
Orpha ASM	https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=pl&Expert=98850 (dostęp: 28.11.2019 r.)
Orpha MCL	https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=98851 (dostęp: 28.11.2019 r.)
Orpha SM	https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=PL&data_id=887&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Systemic-mastocytosis&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease%28s%29/group%20of%20diseases=Systemic-mastocytosis&title=Systemic%20mastocytosis&search=Disease_Search_Simple (dostęp 28.11.2019 r.)
RP 21/2019	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)”
RSK 2019	Zbiory Danych: Rejestr Systemów Kodowania, Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorów i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (pl), https://dane.gov.pl/dataset/27.rejestr-systemow-kodowania/resource/10569 (dostęp: 29.10.2019 r.)
SRP 23/2019	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)”
statystyki JGP za 2016 rok	Statystyki JGP. https://statystyki.nfz.gov.pl/ (dostęp dnia: 7.11.2019 r.)
Szczeklik 2017	Gajewski P (red.), Interna Szczeklika 2017, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018, 1778-1782.
Tremblay 2015	Tremblay D, et al., Systemic Mastocytosis: Clinical Update and Future Directions, Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2015 Dec;15(12):728-38
Zarządzenie Nr 119/2017/DSO Z Prezesa NFZ	Zarządzenie Nr 119/2017/DSO Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2017r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1192017dsoz,6695.html (dostęp dnia: 7.11.2019 r.)
Zarządzenie Nr 127/2017/DSO Z Prezesa NFZ	Zarządzenie Nr 127/2017/DSO Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2017r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1272017dsoz,6708.html (dostęp dnia: 7.11.2019 r.)
Zarządzenie Nr 22/2018/DSOZ Prezesa NFZ	Zarządzenie Nr 22/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2018r. w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-222018dsoz,6739.html (dostęp dnia: 7.11.2019 r.)
Zarządzenie Nr 56/2018/DGL Prezesa NFZ	Zarządzenie Nr 56/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 25 czerwca 2018r. w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-562018dgl,6775.html (dostęp dnia: 7.11.2019 r.)
Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ	Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-642018dsoz,6786.html (dostęp dnia: 7.11.2019 r.)
Zarządzenie Nr 83/2017/DSOZ Prezesa NFZ	Zarządzenie Nr 83/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 września 2017r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-832017dsoz,6637.html (dostęp dnia: 7.11.2019 r.)

