

Rekomendacja nr 108/2019

z dnia 15 grudnia 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny 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)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego 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)” **pod warunkiem** wprowadzenia mechanizmów podziału ryzyka zabezpieczających niepewności dot. skuteczności terapii i maksymalnych wydatków płatnika, a także pozwalających na uzyskanie efektywności kosztowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Analizę kliniczną oparto na dwóch jednoramiennych badaniach dla midostauryny (MIDO) oraz trzech dla komparatorów (2 dla kladrybiny i 1 dla interferonu α).

W badaniach dla MIDO mediany przeżycia całkowitego wynosiły 28,7 mies. i 40 mies. (w populacji pacjentów z zaawansowaną mastocytozą). W przypadku kladrybiny mediana przeżycia wynosiła 13,8 mies (u pacjentów z agresywną mastocytozą układową). W przypadku przeżycia wolnego od progresji mediana uzyskana w badaniach dla MIDO wynosiła 14,1 mies oraz 41,0 mies. W badaniach dla komparatorów nie przedstawiono wyników PFS.

W ramach przedstawionych badań, u pacjentów stosujących MIDO większą lub częściową odpowiedź na leczenie osiągnęło 60% i 69% pacjentów ogółem. W żadnym z badań nie zaobserwowano całkowitej remisji. Odpowiedź na leczenie w badaniu dotyczącym kladrybiny obserwowano u 50% pacjentów. W żadnym badaniu dotyczącym kladrybiny nie raportowano całkowitej remisji.

Jakość życia oceniono jedynie w badaniu oceniającym MIDO. Poprawę jakości życia utrzymującą się ≥ 168 dni obserwowano u 39% ankietowanych pacjentów. U 19%

ankietowanych chorych zaobserwowano poprawę w domenie fizycznej, a u 6% w domenie zdrowia psychicznego.

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest fakt, iż 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).

Należy mieć jednak na uwadze, że tak jak w przypadku analizy klinicznej, kluczowym ograniczeniem jest brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami. Dodatkowo brak jest danych długookresowych, co skutkowało koniecznością ekstrapolacji danych na długi horyzont czasowy. Przeprowadzenie

Jednakże zgodnie z opinią jednego z ekspertów, ankietowanych przez Agencję, obecna liczba chorych z wnioskowanym wskazaniem, 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 oszacowany przez wnioskodawcę. W sytuacji gdy uwzględnimy powyższą opinię w ramach modelu wnioskodawcy, finansowanie wnioskowanej technologii będzie wiązać się

W ramach wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych midostauryna jest zalecana w leczeniu agresywnej mastocytozy układowej, mastocytozy układowej z towarzyszącym nowotworem hematologicznym, białaczki mastocytarnej.

Przedmiot wniosku

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

- Rydapt (midostauryna), kapsułki miękkie 25 mg, 112 kaps., kod EAN: 5909991341527 – proponowana cena zbytu netto
- Rydapt (midostauryna), kapsułki miękkie 25 mg, 56 kaps., kod EAN: 5909991353995 – proponowana cena zbytu netto

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, w ramach nowej grupy limitowej.

Problem zdrowotny

Mastocytoza układowa (SM – ang. *systemic mastocytosis*) obejmuje heterogenną grupę rzadkich, nabytych i przewlekłych złośliwych chorób hematologicznych, które związane są z nieprawidłową proliferacją i nagromadzeniem w tkankach nieprawidłowych komórek tucznych – mastocytów. Agresywna mastocytoza układowa (ASM – ang. *agressive systemic mastocytosis*), białaczka mastocytarna (MCL – ang. *mast cell leukemia*) oraz mastocytoza układowa z nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN – ang. *systemic mastocytosis with assoxiated hematological neoplasm*) 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 Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (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 2-12% pacjentów, mastocytozę układową z towarzyszącym nowotworem układu krwiotwórczego – u 4-40% pacjentów, a białaczkę mastocytową – u 1% pacjentów.

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.

Alternatywna technologia medyczna

Według wytycznych klinicznych w ocenianych wskazaniach najczęściej wskazuje się kladrybinę, interferon, midostaurynę i polichemioterapię. Powyższe substancje refundowane są w ramach chemioterapii lub na podstawie odrębnego katalogu refundowanych substancji czynnych (daunorubicyna). W analizach wnioskodawcy jako komparatory w rozpoznaniach ASM i SM-AHN uwzględniono kladrybinę i interferon α , natomiast w MCL polichemioterapię (daunorubicyna z cytarabiną lub daunorubicyna z cytarabiną i kladrybiną).

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).

Opis wnioskowanego świadczenia

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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) 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).

Wnioskowane wskazane zawiera się w powyższych.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączyło 13 badań, w tym:

- 2 jednoramienne badania eksperymentalne dla MIDO:
 - Gotlib 2016 (Gotlib 2016, EPAR Rydapt): badanie przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii MIDO u pacjentów ze zdiagnozowaną zaawansowaną mastocytozą układową (AdvSM). Mediana obserwacji wynosiła 43 miesiące. Do badania włączono 89 pacjentów, w tym:
 - N ASM = 16
 - N SM-AHN = 57
 - N MCL = 16
 - DeAngelo 2017 – badanie przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii MIDO u pacjentów z AdvSM. Mediana obserwacji wynosiła 124 miesiące. Do badania włączono 26 pacjentów w tym:
 - ASM = 3;
 - SM-AHN = 17;
 - MCL = 6;
- 2 jednoramienne badania eksperymentalne dla 2 CdA:
 - Bohm 2010 – badanie przeprowadzone m.in. w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii 2-CdA u pacjentów ze zdiagnozowaną AdvSM. Do badania włączono 7 pacjentów w tym 7 z ASM. Okres badania to były 3-8 pełnych cykli (28 dni);
 - Kluin-Nelemans 2003 – badanie mające na celu oceny skuteczności 2-CdA u pacjentów ze zdiagnozowaną SM. Do badania włączono 10 pacjentów. Okres interwencji wynosił 6 pełnych cykli co 4–6 tygodni;

- 1 jednoramienne badanie dla IFN α :
 - Casassus 2002 – badanie jednoramienne przeprowadzone w celu oceny terapii IFN α u pacjentów z mastocytozą. Do badania włączono 20 pacjentów, w tym 16 z ASM. Czas leczenia wynosił 6 miesięcy;
- 8 badań dotyczących skuteczności praktycznej:
 - 4 dotyczące MIDO:
 - 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%),
 - 3 z MCL (11%).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%)
 - 2 z MCL (5%).
 - Papayanidis 2014 (abstrakt konferencyjny) – jednośrodkowe badanie w populacji pacjentów z ASM leczonych w ramach programu *compassionate use*. Uwzględniono 9 pacjentów z ASM.
 - Jawhar-MCL 2017 – jednośrodkowe badanie w populacji pacjentów z MCL (w tym chorzy z towarzyszącym nowotworem układu krwiotwórczego). Analizowano grupę 28 pacjentów.
 - Jawhar-SM 2017 – jednośrodkowe badanie jednoramienne w populacji pacjentów z AdvSM. Do badania zakwalifikowano:
 - 4 pacjentów z ASM (11%),
 - 27 z SM-AHN (77%)
 - 4 z MCL (11%).
 - 1 dotyczące 2-CdA:
 - Barete 2015 – wielośrodkowe badanie retrospektywne w populacji u pacjentów z SM. Czas trwania leczenia wynosił od 1 do 9 cykli. Analizowano grupę 68 pacjentów, w tym:
 - 14 z ASM,
 - 17 z SM-AHN (populacja uwzględniona w analizie).
 - 3 dotyczące INF α :
 - Hauswirth 2004 – obserwacyjne badanie jednośrodkowe w populacji pacjentów z AdvSM. Analizowano 5 pacjentów, w tym 3 z ASM i 2 z SM-AHN;

- Hennessy 2004 – retrospektywna analiza postępowania terapeutycznego w grupie pacjentów z SM. Do badania zakwalifikowano 15 chorych z SM, w tym:
 - 8 z ASM
 - 1 z SM-AHN (populacja włączona do niniejszej analizy).
 - 1 dotyczące 2-CdA oraz IFN α :
 - Lim 2009 – jednoośrodkowe badanie retrospektywne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo różnych terapii cytoredukcyjnych w leczeniu SM. Zakwalifikowano 108 pacjentów, w tym:
 - 12 z ASM
 - 31 z SM-AHN (populacja uwzględniona w analizie).
- 10 pacjentów z ASM, 20 z SM-AHN otrzymywało IFN α w monoterapii lub skojarzeniu z prednizonem, pozostali stosowali 2-CdA w 2 godzinnych wlewach i.v. przez 5 dni.

Jakość badań została oceniona według skali NICE:

- Gotlib 2016 (MIDO) – 7/8 pkt
- DeAngelo 2017 (MIDO) – 7/8 pkt
- Bohm 2010 (2-CdA) – 5/8 pkt
- Kluin-Nelemans 2003 (2-CdA) – 5/8
- Casassus 2002 (IFN α) – 8/8.

W badaniach Gotlib 2016 i DeAngelo 2017 nie stwierdzono czy rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny. Ponadto jedno badanie było jednoośrodkowe, 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.

W ramach analizy uzupełniającej przedstawiono wyniki z abstraktu konferencyjnego Reiter 2017, w którym dokonano zestawienia wyników badań dostępnych dla MIDO z wynikami historycznej grupy kontrolnej.

Celem przedstawienia skuteczności badano następujące punkty końcowe:

- CR – ang. *complete response*, odpowiedź całkowita
- ORR – ang. *objective response ratio*, całkowity odsetek odpowiedzi
- OS – ang. *overall survival*, przeżycie całkowite
- PFS – ang. *progression free survival*, przeżycie wolne od progresji
- TTD – ang. *time to treatment discontinuation*, czas do przerwania leczenia.

W celu oceny jakości życia posłużono się:

- skalą MSAS (*Memorial Symptom Assessment Scale*) – mierzy ona 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.

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

Skuteczność

Przeżycie całkowite

W badaniu Gotlib 2016 mediana OS wyniosła:

- 28,7 mies. dla całej populacji PEP (N=89) AdvSM
- w grupie ASM mediany nie osiągnięto
- 20,7 miesiąca [95%CI: 16,0; 44,4] w grupie SM-AHN;
- 9,4 mies. [95%CI: 7,5; NE] w grupie MCL

Natomiast estymowane 3-letnie przeżycie wynosiło:

- 65% w grupie ASM;
- 44% w grupie SM-AHN;
- 26% w grupie MCL

W badaniu DeAngelo 2017 mediana OS wynosiła:

- 40 mies. [95%CI: 27,3–52,7] w grupie AdvSM,
- 40 mies. [95%CI: 24,2; 55,9] w grupie SM-AHN
- 18,5 mies. [95%CI: 0; 62,2] w grupie MCL
- w grupie 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 wolne od progresji choroby

W badaniu Gotlib 2016 mediana PFS wyniosła:

- 14,1 mies. dla całej populacji PEP (N=89) AdvSM
- 28,7 mies. w grupie ASM;
- 11,0 miesiąca [95%CI: 16,0; 44,4] w grupie SM-AHN;
- 11,3 mies. [95%CI: 7,5; NE] w grupie MCL

Natomiast estymowane 3-letnie PFS wynosiło:

- 46% w grupie ASM;
- 22% w grupie SM-AHN;
- 29% w grupie MCL

W badaniu DeAngelo 2017 mediana PFS wyniosła 41,0 mies. [95%CI: 4,4; 77,6].

W badaniach dla komparatorów nie przedstawiono wyników PFS.

Odpowiedź na leczenie

W badaniu Gotlib 2016 w ramach oceny odpowiedzi na leczenie wykazano, że większą lub częściową odpowiedź na leczenie MIDO osiągnęło 60% pacjentów ogółem, w tym:

- 75% w grupie ASM,

- 58% w gr. SM-AHN,
- 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,
- 67% w gr. MCL.

Zarówno w badaniu Gotlib 2016 (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 miesiący [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).

Jakość życia

Jakość życia oceniono jedynie w badaniu oceniającym MIDO (Gotlib 2016). Poprawę jakości życia w skali MSAS utrzymującą się ≥ 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.

Bezpieczeństwo

Do analizy bezpieczeństwa włączono populację obejmującą 116 pacjentów z badania Gotlib 2016 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 (ZN) 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.

Zgodnie z 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).

Skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo

Przeżycie całkowite

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 choroby

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 INF α . W pozostałych przypadkach progresji nie raportowano przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 18 mies.

Odpowiedź na leczenie

W badaniu oceniającym MIDO (CEREMAST) ORR wyniósł:

- 72% w gr. AdvSM;
- 75% w gr. ASM
- 72% w gr. SM-AHN
- 67% w gr. MCL;

Natomiast, w publikacjach Jawhar 2017, ORR dotyczyło 51% grupy AdvSM, a w gr. MCL 38%.

Wyniki badań oceniających KLADR (Barete 2015, Lim 2009) wskazały, że odpowiedź na leczenie dotyczyła:

- od 42 do 54% pacjentów z AdvSM,
- od 43 do 50% pacjentów z ASM ;
- 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,
- od 45 do 100% z SM-AHN.

Zdarzenia niepożądane

Zgodnie z treścią publikacji dotyczących efektywności praktycznej:

- 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.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników jest fakt, iż brak jest badań bezpośrednio porównujących (typu *head-to-head*) efekty leczenia MIDO z wybranymi komparatorami (KLADR, INF α). Nie odnaleziono również badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną referencję.

Na niepewność przedstawionych powyżej wyników mają wpływ następujące aspekty:

- W ramach przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono danych dotyczących skuteczności klinicznej lub efektywności rzeczywistej polichemioterapii 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.
- IFN 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 odpowiedź 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.
- Dane dotyczące bezpieczeństwa komparatorów ograniczają się do wybiórczych informacji, nie jest możliwa prawidłowa ocena ryzyka związanego z przyjmowaniem ocenianych substancji.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł)

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

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności dla porównania MIDO z najlepszą opieką wspomagającą (SoC – *standard of care*). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika oraz wspólnej (płatnik+pacjent) w dożywotnim (66,6 lat) horyzoncie czasowym. W związku z niewielkimi kosztami ponoszonymi przez pacjentów odstąpiono od przedstawiania wyników analizy z perspektywy wspólnej.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne:

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

W jednokierunkowej analizie wrażliwości [redacted] w porównaniu z analizą podstawową. [redacted]

Najwyższy ICUR w wariancie [redacted] osiągnięto w trakcie testowania wariantu z [redacted] natomiast w wariancie [redacted] najwyższy ICUR [redacted]

Najniższy ICUR w wariancie [redacted] osiągnięto w trakcie testowania scenariusza, w którym [redacted]

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

Ograniczenia

Tak jak w przypadku analizy klinicznej, kluczowym ograniczeniem jest brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorami. Co więcej odnalezione dowody naukowe nie pozwoliły wnioskodawcy na przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego.

Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników miały wpływ następujące aspekty:

- brak jest danych długookresowych, co skutkowało koniecznością ekstrapolacji danych na długi horyzont czasowy. [redacted]

- Interferon α -2a nie znajduje się w aktualnym wykazie leków refundowanych. Na dzień złożenia wniosku był refundowany w ramach chemioterapii. W ramach obliczeń własnych Agencji uwzględniono brak finansowania interferonu alfa we wnioskowanym wskazaniu, jednak ta zmiana miała minimalny wpływ na wyniki oszacowań i nie wpływa w ogóle na wnioskowanie.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.);

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

W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, gdyż nie przedstawiono randomizowanego badania dowodzącego wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem.

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 dożywotnego 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:

-

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

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

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

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

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

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy liczba pacjentów stosujących wnioskowaną interwencję wynosić będzie:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

W analizie wpływu na budżet uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, tj.:

- leków (Rydapt, kladrybina, interferon alfa);
- leczenia polichemioterapią;
- podawania leków;
- monitorowania i diagnostyki;
- leczenia w kolejnej linii;
- opieki terminalnej;
- leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z powyższymi założeniami finansowanie wnioskowanej interwencji wiązać się będzie ze

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- 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. Takie założenie może nie odpowiadać warunkom polskim.
- Z powodu braku innych danych rozpowszechnienie preparatu Rydapt w scenariuszu nowym oszacowano na podstawie [REDAKTOWANE]. W analizie założono, że w obu latach 2-letniego horyzontu czasowego rozpowszechnienie preparatu Rydapt będzie na tym samym poziomie [REDAKTOWANE].
- Udziały pozostałych leków w populacji docelowej w scenariuszu istniejącym określono na podstawie opinii ekspertów. Z [REDAKTOWANE]
- 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.
- Zgodnie z opinią jednego z ekspertów, ankietowanych przez Agencję, obecna liczba chorych zwnioskowanym 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 oszacowany przez wnioskodawcę. Należy jednak zauważyć, iż są to szacunki własne eksperta.

Należy więc uznać, iż wszystkie ww. oszacowania charakteryzują się niepewnością.

Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych przeprowadzono oszacowania 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.

Zgodnie z powyższymi założeniami finansowanie wnioskowanej interwencji wiązać się będzie ze

[Redacted text block]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted text block] W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono randomizowanych badań dowodzących skuteczności wnioskowanej interwencji. W ramach analizy wpływu na budżet ze względu na brak dostępnych dokładnych epidemiologicznych, podstawą dokonanych oszacowań [Redacted text block]. Warto zauważyć, iż wartości liczebności populacji docelowej [Redacted text block] były znacznie niższe od liczebności populacji docelowej wskazanej przez eksperta ankietowanego przez Agencję, co dobrze obrazuje, iż oszacowania te charakteryzują się dużą niepewnością.

[Redacted text block]

Uwagi do programu lekowego

W ramach weryfikacji zapisów zaproponowanego programu uznano, że jest on w większości zgodny z ChPL Rydapt i odnalezionymi wytycznymi klinicznymi. 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 miałyby 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, należy rozważyć usunięcie ww. zapisu z listy badań diagnostycznych wykonywanych w ramach kwalifikacji do programu.

Dodatkowo ankietowani przez Agencję eksperci wskazali iż:

- 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.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

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.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 publikacji odnoszących się do postępowania w mastocytozie (głównie w mastocytozie układowej), w tym agresywnej mastocytozie układowej, mastocytozie układowej z towarzyszącym nowotworem hematologicznym oraz białaczkę mastocytarnej.

- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD) 2018
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013
- World Health Organization (WHO) 2016
- Nordic Expert Group Consensus (NEG) 2016
- National Cancer Comprehensive Network (NCCN) 2018 i 2019

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 imatynib, ale jedynie u chorych bez mutacji D816V genu KIT, w przypadku mutacji poza eksonem 17 genu KIT i mutacji FIP1L1/PDGFR α . 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.

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.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Rydapt (midostauryna) w opakowaniu zawierającym:

- 56 kapsułek jest finansowany w 3 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Holandia, Niemcy, Słowenia,
- 112 kapsułek jest finansowany w 10 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Austria, Dania, Finlandia, Grecja, Holandia, Niemcy, Słowenia, Szwajcaria, Szwecja, Włochy .

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. Mając powyższe na względzie Rydapt jest finansowany w 1 kraju o zbliżonym do Polski PKB *per capita*: Grecja.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.09.2019 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4600.3793.2018.RB; PLR.4600.3794.2018.RB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny 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)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 110/2019 z dnia 9 grudnia 2019 roku w sprawie oceny 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)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 110/2019 z dnia 9 grudnia 2019 roku w sprawie oceny 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)”
2. Raport nr OT.4331.55.2019. 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