



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 42/2020 z dnia 13 lipca 2020 roku
w sprawie oceny leku Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny)
w ramach programu lekowego: „Leczenie ostrej białaczki szpikowej
gemtuzumabem ozogamycyny (ICD-10 C92.0)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 5 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 05415062328576, w ramach programu lekowego: „Leczenie ostrej białaczki szpikowej gemtuzumabem ozogamycyny (ICD-10 C92.0)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Rada Przejrzystości zgłasza następujące uwagi do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka: w celu zwiększenia liczby pacjentów leczonych produktem leczniczym Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny), w ramach środków ujętych w całkowitym budżecie na refundację NFZ, Rada Przejrzystości proponuje zmianę instrumentu dzielenia ryzyka,

[redacted], na instrument dzielenia ryzyka, polegający na zapewnieniu przez wnioskodawcę dostaw po obniżonej cenie leku.

Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Ostra białaczka szpikowa: ICD-10 92.0

Oceniany problem zdrowotny dotyczy pacjentów w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD-33 de novo, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej oraz

Ostra białaczka szpikowa (AML, acute myeloid leukemia) jest chorobą, w której dochodzi do klonalnej proliferacji i kumulacji niedojrzałych morfologicznie



i czynnościowo komórek blastycznych, wywodzących się z prekursorowej, stransformowanej nowotworowo komórki mieloidalnej. Naciekanie szpiku przez komórki białaczkowe prowadzi do niewydolności prawidłowej hematopoezy i w konsekwencji do niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii.

Ostre białaczki szpikowe stanowią około 80% wszystkich ostrych białaczek występujących u dorosłych. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi ~65 lat. Zapadalność roczna wynosi 3-4/100 000 i wzrasta z wiekiem z ~1/100 000 osób w wieku 30-35 lat do >10/100 000 osób po 65 r.ż. Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety (4,56 vs. 3,0/100 000/rok).

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

Problem decyzyjny dotyczy wprowadzenia refundacji leku Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny), w ramach programu lekowego, stosowanego u pacjentów w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD-33 de novo, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej oraz

[redacted], umożliwiając zastosowanie u tych pacjentów alternatywnej terapii wobec obecnie stosowanych schematów chemioterapeutycznych DA (daunorubicyna + cytarabina) oraz DAC (daunorubicyna + cytarabina + kladrybina).

Produkt leczniczy Mylotarg jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną w leczeniu pacjentów w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD-33 (AML) de novo, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej (APL).

Zgodnie z europejską rejestracją leku Mylotarg, [redacted] jest wskazaniem [redacted].

Dowody naukowe

Wyniki analizy klinicznej pochodzą z pierwotnego badania z randomizacją – ALFA-0701. ALFA-0701 to otwarte, randomizowane badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo dodania gemtuzumabu ozogamycyny (GO) do schematu chemioterapii złożonej z cytarabiny (AraC) i daunorubicyny (DNR) w populacji chorych na AML de novo wcześniej nieleczonych (GO+AraC+DNR vs. AraC+DNR).

Łącznie, w badaniu ALFA-0701 poddano randomizacji 280 pacjentów, z czego 140 włączono do grupy poddawanej leczeniu indukującemu w schemacie 3+7 AraC+DNR + GO (3 dawki wynoszące 3 mg/m² pc.), a 140 chorych do grupy poddawanej samej chemioterapii w schemacie 3+7 AraC+DNR (schemat DA). Spośród tych pacjentów, 9 wykluczono z analizy ze względu na brak kopii zgody na udział w badaniu (populacja mITT). W każdej z grup leczenia pacjenci mogli być poddani drugiemu cyklowi leczenia indukującego w schemacie DA, ale bez podawania GO. Pacjenci z obu grup, którzy nie zostali poddani drugiemu cyklowi leczenia indukującego i u których nie uzyskano CR po zakończeniu leczenia indukującego, mogli zostać poddani cyklowi chemioterapii ratunkowej w schemacie idarubicyna + AraC + czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF). Pacjenci, u których uzyskano CR lub CRp, zostali poddani 2 cyklom leczenia konsolidującego w schemacie DNR i AraC ± GO, zgodnie z ich pierwotną randomizacją. Pacjenci, u których wystąpiła remisja, kwalifikowali się również do otrzymania przeszczepu allogenicznego. Pomiedzy podaniem ostatniej dawki GO a transplantacją zalecano zachowanie co najmniej 2-miesięcznej przerwy.

Ogólnie mediana wieku pacjentów w badaniu ALFA0701 wynosiła 62 lata (zakres od 50 do 70 lat), a większość pacjentów (87,8%) przed rozpoczęciem leczenia miała stopień sprawności na skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) określony na 0 lub 1 punkt. U ok. 70% badanych w obu grupach występowała ekspresja CD33. Większość pacjentów (ok. 65%) w każdym z ramion wykazywało pośrednie ryzyko cytogenetyczne.

Nie odnaleziono badania, które w pełni odpowiadałoby

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS)

Dla daty odcięcia 30.04.2013 r. w populacji mITT mediana czasu przeżycia całkowitego była dłuższa w grupie GO+AraC+DNR w porównaniu do AraC+DNR (27,5 mies. vs. 21,8 mies.), przy czym różnica nie była znamienna statystycznie. Podobne wnioski uzyskano w podgrupie z korzystnym lub pośrednim ryzykiem cytogenetycznym (mediana OS 38,6 mies. vs. 26 mies.). Natomiast wśród chorych z niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym mediana OS była krótsza w ramieniu GO w porównaniu do grupy kontrolnej (12 mies. vs. 13,5 mies.), ale wynik także nie był istotny statystycznie.

Przeżycie wolne od zdarzeń, EFS

W badaniu ALFA-0701 odnotowano istotną statystycznie różnicę w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim było przeżycie wolne od zdarzeń, EFS. W ocenie niezależnej komisji dodanie GO do schematu AraC + DNR wiązało

się z 34% redukcją ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń (HR=0,66, [95%CI: 0,49; 0,89], p=0,006).

Odpowiedź na leczenie, CR/CRp

Analiza niezależnej komisji w populacji mITT wykazała, że ogólną odpowiedź na leczenie (CR+CRp) obserwowano częściej w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej, zarówno w populacji ogólnej, jak i w [redacted]. Obserwowane różnice nie były istotne statystycznie. Z kolei w ocenie badacza różnice znamienne statystycznie odnotowano w zakresie ogólnej odpowiedzi (CR+CRp) w grupie chorych [redacted] oraz w populacji ogólnej pod względem uzyskania całkowitej remisji z niepełną regeneracją płytek (CRp).

Przeżycie wolne od nawrotu choroby, RFS

Przeżycie wolne od nawrotu choroby było istotnie statystycznie dłuższe w grupie GO w porównaniu do grupy kontrolnej (mediana RFS odpowiednio 28 mies. oraz 11,4 mies.), co przełożyło się na 47% zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby w grupie badanej względem grupy kontrolnej.

Bezpieczeństwo

Zgony

W badaniu ALFA-0701 częstości występowania zgonów w wyniku zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem była wyższa w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej (z wyjątkiem zakażeń), przy czym różnice nie były istotne statystycznie.

W ramach analizy zgonów w czasie 30 dni oraz 60 dni od rozpoczęcia leczenia w zależności od ryzyka cytogenetycznego również nie wykazano różnic istotnych statystycznie w żadnej z wyodrębnionych podgrup. Wśród chorych z korzystnym ryzykiem cytogenetycznym nie odnotowano zgonów. W przypadku pacjentów z pośrednim oraz niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym odnotowany odsetek zgonów był nieznacznie wyższy w grupie kontrolnej.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)

W badaniu ALFA-0701 wykazano, iż dodanie GO do chemioterapii AraC+DNR istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, prowadzących do zaprzestania leczenia oraz zakażeń 3./4. stopnia i o ciężkim stopniu nasilenia. Ogółem ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowywano częściej w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej (61,1% vs. 51,1%). Do najczęściej raportowanych ciężkich TEAE w obu ramionach należały zakażenia (odpowiednio 38,2% i 33,6% w grupie GO oraz kontrolnej), przy czym różnica nie była znamienne statystycznie. Natomiast istotne statystycznie różnice na niekorzyść GO dotyczyły: TEAE prowadzących do przerwania leczenia (47,3% vs. 25,5%), zaburzeń krwi i układu chłonnego

(34,4% vs. 10,9%), w tym małopłytkowości (24,4% vs. 3,6%) oraz zaburzeń wątroby i dróg żółciowych (12,2% vs. 3,6%).

Problem ekonomiczny

Stosowanie gemtuzumabu ozogamycyny (GO) w skojarzeniu z AraC + DNR w miejsce AraC + DNR u pacjentów powyżej 15 roku życia z wcześniej nieleczoną AML z ekspresją antygenu CD-33 wiąże się z uzyskaniem wyższych efektów zdrowotnych oraz wyższych kosztów terapii. Stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce komparatora jest kosztowo użyteczne z RSS - ICUR na poziomie [REDACTED] PLN/QALY i [REDACTED] PLN/QALY (odpowiednio z perspektywy wspólnej i NFZ) - jednak nie jest efektywne kosztowo bez uwzględnienia RSS - ICUR na poziomie [REDACTED] PLN/QALY i [REDACTED] PLN/QALY.

Aktualna wysokość prognozy opłacalności wynosi 147 024 PLN.

Finansowanie produktu leczniczego Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) w ramach programu lekowego „Leczenie ostrej białaczki szpikowej gemtuzumabem ozogamycyny (ICD-10 C92.0)” [REDACTED]

- [REDACTED]

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji (HAS 2019, NICE 2018, IQWiG 2018, CADTH 2020, SMC 2018 oraz NCPE 2019), z czego 5 rekomendacji było pozytywnych. Większość rekomendacji odnosiła się do populacji chorych od 15 roku życia z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD33 de novo, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej (wyjątkiem jest jedynie CADTH, która oceniała populację osób dorosłych). Rekomendacja NICE 2018 oraz SMC 2018 jest warunkowana zastosowaniem u pacjentów z korzystnym, pośrednim lub nieznanym ryzykiem cytogenetycznym. Irlandzka instytucja NCPE jako jedyna nie rekomendowała finansowania GO, argumentując to brakiem efektywności kosztowej leku. Żadna z rekomendacji nie obejmuje pacjentów ze wznową AML.

Wnioskowana terapia jest obecnie w refundowana w [REDACTED]

Główne argumenty decyzji

Rady Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) w ramach programu lekowego „Leczenie ostrej

białaczki szpikowej gemtuzumabem ozogamycyny (ICD-10 C92.0)”, pod warunkiem:

- *zmiany zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka [redacted] na instrument dzielenie ryzyka polegający na zapewnieniu przez wnioskodawcę dostaw po obniżonej ustalonej w negocjacjach cenie leku,*
- *określenia w opisie do projektu programu lekowego [redacted].*

Wyniki analizy klinicznej wskazują na korzyść zastosowania leku Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) w terapii skojarzonej z AraC+DNR w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od zdarzeń, u pacjentów w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD-33 de novo, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu użyteczności (ICUR) ocenianej terapii, w porównaniu ze standardową terapią, z uwzględnieniem RSS, [redacted] (z perspektywy wspólnej i NFZ).

Zmiana instrumentu dzielenia ryzyka na RSS polegający na zapewnieniu przez wnioskodawcę dostaw po obniżonej ustalonej w negocjacjach cenie leku pozwoli na leczenie większej liczby pacjentów, w ramach środków NFZ ujętych w całkowitym budżecie na refundację.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4331.4.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leku Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) we wskazaniu: w ramach programu lekowego »Leczenie ostrej białaczki szpikowej gemtuzumabem ozogamycyny (ICD-10 C92.0)«”. Data ukończenia: 02.07.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Pfizer Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Pfizer Polska 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 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Pfizer Polska Sp. z o.o.