



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 38/2020 z dnia 6 lipca 2020 roku
w sprawie oceny leku Vyxeos liposomowy
(daunorubicyna/cytarabina) we wszystkich zarejestrowanych
wskazaniach na dzień wydania decyzji

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leku Vyxeos liposomowy (daunorubicyna/cytarabina), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, kod EAN 00368727109827, we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj.: w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej zależnej od terapii (ang. therapy-related acute myeloid leukaemia, t-AML) lub ostrej białaczki szpikowej z cechami zależnymi od mielodysplazji (ang. acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes, AML-MRC) u osób dorosłych, w ramach chemioterapii, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, zbliżającego koszt do terapii alternatywnych.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Ostra białaczka szpikowa: ICD-10 92.0

Oceniany problem zdrowotny dotyczy dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową, zależną od terapii oraz pacjentów z ostrą białaczką szpikową z cechami zależnymi od mielodysplazji.

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, ztransformowanej 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).



Ostra białaczka szpikowa zależna od terapii rozwija się jako następstwo wcześniejszego leczenia (głównie przeciwnowotworowego). Kluczowe znaczenie w patogenezie t-AML mają chemioterapeutyki, ale również procedura autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych i radioterapia.

t-AML rozpoznaje się z częstością 10–36% wszystkich przypadków AML, zależnie od grupy wiekowej. Częściej występuje u kobiet, natomiast w przypadku AML de novo rozkład wśród płci jest zrównoważony. t-AML może rozwinąć się po 12-24 miesiącach po autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT). Ryzyko rozwoju t-AML po 5 latach od przeprowadzenia auto-HSCT wynosi 1,1–24,3%.

Ostra białaczka szpikowa z cechami zależnymi od mielodysplazji (AML-MRC) obejmuje przypadki ostrej białaczki szpikowej, w których dodatkowo występuje jedna z poniższych cech klinicznych: udokumentowana historia MDS lub MDS/MPN, kariotyp wykazujący określone nieprawidłowości współdzielone z MDS, związane z gorszym rokowaniem, z wyjątkiem del(9q), dysplazja wieloliniowa, pod warunkiem braku amputacji NPM1 lub biallelicznej mutacji CEBPA.

Zgodnie z przeglądem literatury przeprowadzonym przez wnioskodawcę, odsetek chorych określonych jako AML-MRC waha się od 11,5% do 18,7%. Częstość zachorowania na AML-MRC oraz t-AML rośnie wraz z wiekiem i jest znacznie wyższa u pacjentów powyżej 60 roku życia w porównaniu z pacjentami poniżej 60 roku życia.

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. Prognozy dla pacjentów na t-AML są niekorzystne. Wyniki leczenia chorych na t-AML poddanych chemioterapii są znacznie gorsze niż u pacjentów ze spontanicznie rozwijającymi się ostrymi białaczkami szpikowymi.

AML-MRC charakteryzuje się niekorzystnym rokowaniem według South-West Oncology Group (SWOG) i z niekorzystnym rokowaniem według European Leukemia Net.

Mediana przeżycia całkowitego nie przekracza 6 miesięcy, szczególnie w przypadku pacjentów starszych.

Zgodnie z opinią eksperta, szacowana liczba dorosłych chorych z nowo rozpoznaną t-AML lub AML-MRC, kwalifikujących się do leczenia intensywnego, wynosi obecnie w Polsce 60.

Problem decyzyjny dotyczy wprowadzenia refundacji leku Vyxeos liposomowy (daunorubicyna/cytarabina), w ramach katalogu chemioterapii, stosowanej u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową zależną od terapii oraz pacjentów z ostrą białaczką szpikową z cechami zależnymi od mielodysplazji, umożliwiając zastosowanie u pacjentów z nowo rozpoznanymi t-AML lub AML-MRC kwalifikującymi się do intensywnego leczenia alternatywną terapią wobec obecnie stosowanych schematów chemioterapeutycznych DA (daunorubicyna + cytarabina) oraz DAC (daunorubicyna + cytarabina + kladrybina).

Dowody naukowe

Wyniki analizy klinicznej pochodzą z badania randomizowanego III fazy Study 301, porównującego skuteczność i bezpieczeństwo terapii lekiem Vyxeos ze stosowaniem schematu DA we wnioskowanej populacji.

W ramach dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa, w porównaniu z DA, uwzględniono także dwa badania II fazy: Study 204, porównujące ww. interwencje w populacji z nowo rozpoznaną AML i Study 205, porównujące lek Vyxeos z indywidualnie dobraną terapią ratunkową, w populacji z nawrotową AML.

Ponadto, przeprowadzono rozszerzoną ocenę bezpieczeństwa leczenia, która oprócz badań Study 301, Study 204 i Study 205, uwzględniała dodatkowo badania: Study 206 oraz Study 101. Study 206, to badanie jednoramienne II fazy, oceniające wpływ produktu Vyxeos na repolaryzację serca i niewydolność nerek u pacjentów z AML i ALL (ostrą białaczką limfoblastyczną). W jednoramiennym badaniu I fazy - Study 101, określano maksymalną tolerowaną dawkę produktu leczniczego Vyxeos u chorych na AML i ALL. Wszystkie te badania zostały opisane w niepublikowanej metaanalizie Cortes 2018.

Do oceny skuteczności praktycznej produktu Vyxeos u pacjentów z t-AML i AML-MRC wykorzystano badanie IV fazy typu „expanded access” opisane w pełnotekstowej publikacji Roboz 2020 oraz dwa europejskie badania typu RWD (ang. real world data) opisane w formie abstraktów: Chice 2019, Guolo 2019.

Nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo Vyxeos vs DAC we wnioskowanym wskazaniu. W związku z powyższym, przeprowadzono porównanie pośrednie Vyxeos vs DAC, poprzez wspólny komparator – DA, wykorzystując do tego trzy badania DAC vs DA w populacji pacjentów z nowo rozpoznaną AML: Pluta 2017, Hołowiecki 2012, Hołowiecki 2004. Przeprowadzenie porównania pośredniego okazało się niemożliwe ze względu na znaczną heterogeniczność badań, przede wszystkim

ze względu na różnice populacji włączonej do badania Study 301 i badań dla schematu DAC (Pluta 2017, Hołowiecki 2012, Hołowiecki 2004). W żadnym z badań nie ograniczono populacji chorych pod względem typów AML, a jednocześnie kryteria włączenia do badań Hołowiecki 2012 i Hołowiecki 2004 uniemożliwiały udział chorych z t-AML.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS)

Wykazano istotną statystycznie przewagę produktu Vyxeos nad schematem DA w ocenie OS. Mediana OS dla pacjentów otrzymujących Vyxeos wynosiła 9,56 mies., a dla pacjentów otrzymujących DA 5,95 mies. Stwierdzono istotne statystycznie mniejsze ryzyko zgonu o 31% w grupie chorych stosujących ocenianą interwencję.

Remisja choroby

W badaniu Study 301 oceniono ogólną remisję choroby definiowaną jako łączny odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję (CR) lub całkowitą remisję bez całkowitej regeneracji neutrofilii lub płytek krwi (CRi).

Szansa na uzyskanie całkowitej remisji była o 69% większa u pacjentów przyjmujących produkt Vyxeos niż w ramieniu DA, natomiast szansa na uzyskanie ogólnej remisji była większa o 77%.

Według autorów badania, czasy trwania remisji były porównywalne w obu grupach, a ich mediany wynosiły (Vyxeos vs DA): 6,93 mies. vs 6,11 mies., $p=0,291$.

Przeżycie wolne od zdarzeń

Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) definiowano jako czas od momentu randomizacji do niepowodzenia indukcji, wznowy choroby po uzyskaniu remisji lub zgonu. Mediana EFS, uzyskana w grupie Vyxeos, była dłuższa niż mediana EFS w grupie DA (2,53 mies. vs 1,31 mies), a ryzyko wystąpienia zdarzenia było mniejsze o 26%.

Bezpieczeństwo

Zgony

W badaniu Study 301 odnotowano 106 (69%) zgonów w grupie Vyxeos i 128 (85%) w grupie komparatora (DA). Ryzyko zgonu u pacjentów przyjmujących Vyxeos było mniejsze o 16% niż u przyjmujących schemat DA.

Zdarzenia niepożądane

W badaniu Study 301 nie stwierdzono różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych, prowadzących do przerwania leczenia. Odsetki wynosiły odpowiednio 2% i 1% w grupach Vyxeos i DA. W metaanalizie Cortes 2018 odsetek pacjentów, którzy doświadczyli zdarzeń niepożądanych prowadzących

do przerywania leczenia to 2% wśród stosujących Vyxeos i 1% u pacjentów należących do grup kontrolnych.

Odsetki zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia na podstawie badania Study 301 były porównywalne w obu grupach. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi ≥ 3 stopnia były zdarzenia niepożądane związane z infekcją (Vyxeos vs DA: 84% vs 86%), gorączka neutropeniczna (68% vs 71%), zapalenie płuc (20% vs 15%), niedotlenienie (13% vs 15%) i krwawienie (12% vs 9%).

Zgodnie z danymi z metaanalizy Cortes 2018, odsetki chorych, którzy doświadczyli zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 , wynosiły w obu grupach ok. 90%.

W metaanalizie Cortes 2018 porównano częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (97% i 93% dla Vyxeos i kontroli) i poważnych zdarzeń niepożądanych (50% i 39% dla Vyxeos i kontroli).

Autorzy publikacji Lancet 2018 nie przedstawili danych dla zdarzeń niepożądanych ogółem, natomiast, według danych zaprezentowanych przez autorów Cortes 2018, zdarzenia niepożądane w dowolnym stopniu nasilenia wystąpiły u wszystkich (100%) badanych w obu grupach.

Problem ekonomiczny

Stosowanie leku Vyxeos jest [redacted] niż leczenie schematami DA i DAC. Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) dla porównania Vyxeos vs DA wyniósł [redacted]

Są to wartości [redacted] aktualnego progu opłacalności (147 024 PLN) technologii medycznych w Polsce, co powoduje [redacted]

W perspektywie NFZ:

W wariantcie podstawowym, zakładającym przejęcie przez lek Vyxeos rynku jedynie od schematów DA 60 i DA 90, refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się do [redacted]:

– według wnioskodawcy: [redacted]

– według AOTMiT: [redacted]

W wariantcie dodatkowym ([redacted]), tj. w którym lek Vyxeos przejmuje również udziały schematu DAC, refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się do [redacted]:

– według wnioskodawcy: [REDAKTOWANE]

– według AOTMiT: [REDAKTOWANE].

Główne argumenty decyzji

Rady Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Vyxeos liposomowy (daunorubicyna/cytarabina) we wnioskowanym wskazaniu, pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka. Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotnie statystyczną różnicę na korzyść zastosowania terapii Vyxeos liposomowy nad schematem DA, w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego (OS) oraz szansy na uzyskanie remisji, przy braku stwierdzenia znaczących rozbieżności w wynikach osiągniętych w zakresie głównych punktów końcowych, takich jak mediana OS czy odpowiedź na leczenie przy porównaniu terapii produktem leczniczym Vyxeos liposomowy ze schematem DAC.

Pomimo, iż wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu użyteczności (ICUR) ocenianej terapii, w porównaniu ze schematem DA oraz w porównaniu ze schematem DAC, [REDAKTOWANE], wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka pozwoliłoby zmniejszyć obciążenie dla płatnika.

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.4332.1.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leku Vyxeos liposomowy (daunorubicyna/cytarabina) we wskazaniu: w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń”. Data ukończenia: 25 czerwca 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd. 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: Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd.