



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 317/2020 z dnia 23 listopada 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Xospata (gilteritynib) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FLT3+) (ICD10: C92.0)

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Xospata (gilteritynib), tabletki à 40 mg, 84 tabletki w opakowaniu, we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FLT3+) (ICD10: C92.0) – leczenie pomostowe do allotransplantacji.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Wniosek dotyczy zastosowania leku Xospata (gilteritynib), u pacjenta 27-letniego z rozpoznaniem odpornej ostrej białaczki szpikowej o wysokim ryzyku cytogenetyczno-molekularnym (FLT3+). Wcześniejsze leczenie: „chemioterapia: 3 x indukcja (DA, FLAG-M, FLAG-IDA) – na żadnym etapie nie uzyskano remisji. Procent blastów zmniejszył się o ok. 50% po zastosowaniu gilteritynibu, którego pierwsze opakowanie pacjent zakupił ze środków własnych. Na drugie opakowanie leku pacjent otrzymał indywidualną zgodę Ministerstwa Zdrowia w ramach importu docelowego. W kwietniu 2020 roku chory zakwalifikowany do ratunkowego alloprzeszczenia komórek macierzystych układu krwiotwórczego (Hematopoietic Stem Cell Transplantation; HSCT). Z uwagi na brak zgodnego dawcy rodzinnego, zdecydowano o przeszczepieniu HSCT od matki. U ww. pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Kontynuacja gilteritynibu stwarza choremu szansę dalszej redukcji blastów i w konsekwencji lepsze przygotowanie do zaplanowanej transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.

Ostre białaczki szpikowe (Acute Myeloid Leukemia; AML) są nowotworami złośliwymi układu białokrwinkowego. Nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 miesięcy od rozpoznania, najczęściej wśród objawów infekcji lub skazy krwotocznej małopłytkowej. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby zależy



głównie od grupy ryzyka cytogenetycznego AML. Mutacja FLT3 pogarsza rokowanie i jest wskazaniem do intensyfikacji leczenia, pozwala zastosować jeden z nowych inhibitorów receptora FLT3 oraz kwalifikuje do szybkiego wykonania transplantacji komórek krwiotwórczych.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Zastosowanie gilteritynibu u pacjentów z oporną białaczką FLT3+ ma udowodnioną skuteczność terapeutyczną i u ww. pacjenta okazało się skutecznym sposobem redukcji blastów (o około 50%). Efektywność kliniczną i bezpieczeństwo gilteritynibu udowodniono w badaniu rejestracyjnym ADMIRAL wieloośrodkowym, otwartym randomizowanym badaniu klinicznym 3. fazy (Perl 2019) oraz retrospektywnym badaniu terapii sekwencyjnej inhibitorami FLT3, w tym gilteritynibem (Yilmaz 2020). –u dorosłych pacjentów z AML. Nie odnaleziono żadnych badań, w których gilteritynib był stosowany jako leczenie pomostowe do allotransplantacji, jednakże w badaniu ADMIRAL ok. 80% pacjentów włączonych do badania nie miało wcześniej przeprowadzonego HSCT, a w badaniu Yilmaz 2020 nie wskazano, że włączani do badania pacjenci mieli wcześniej HSCT.

W badaniu ADMIRAL przeżycie całkowite (OS) wynosiło 9,3 miesiąca u pacjentów otrzymujących gilteritynib i 5,6 miesiąca u otrzymujących chemioterapię. Remisję całkowitą (CR) osiągnęło 21,1% pacjentów w grupie gilteritynibu i 10,5% pacjentów w grupie kontrolnej. Natomiast całkowitą remisję z częściową regeneracją hematopoezy (CRh) osiągnęło 13% pacjentów stosujących gilteritynib oraz 4,8 % pacjentów otrzymujących chemioterapię. Ogólnie remisję osiągnęło 68% pacjentów w grupie gilteritynibu i 26% pacjentów z grupy kontrolnej.

W badaniu Yilmaz 2020, spośród 183 pacjentów CR uzyskało 75% pacjentów leczonych gilteritynibem w ramach I zastosowania inhibitorów FLT3, 37% w ramach II zastosowania inhibitorów FLT3 oraz 100% pacjentów leczonych gilteritynibem w ramach III zastosowania inhibitorów FLT3.

Według autorów abstraktu Canaani 2016, przedstawione przez nich korzystne wyniki sugerują, iż z terapii inhibitorami FLT3 w leczeniu pomostowym do HSCT mogą szczególnie skorzystać pacjenci oporni na początkowe leczenie indukcyjne.

Bezpieczeństwo stosowania

W populacji, w której oceniano bezpieczeństwo w badaniu rejestracyjnym ADMIRAL (355 pacjentów) odnotowano 251 zgonów, w tym 170 zgonów wśród 246 pacjentów (69,1%) w grupie gilteritynibu i 81 zgonów wśród 109 pacjentów (74,3%) w grupie chemioterapii. W populacji ITT śmiertelność po 30 dniach i po 60 dniach wynosiła odpowiednio 2,0% i 7,7% w grupie otrzymującej gilteritynib oraz odpowiednio 10,2% i 19,0% w grupie chemioterapii. Najczęstszymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi, które uznano

za związane z leczeniem gilteptynybem, była gorączka neutropeniczna, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej. Zdarzenia niepożądane związane z lekiem, prowadzące do przerwania leczenia gilteptynybem, wystąpiły u 11,0% pacjentów.

Zgodnie z ChPL, do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych gilteptynybu należą: zawroty głowy, niedociśnienie tętnicze, kaszel, duszność, biegunka, nudności, zaparcia, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, ból kończyny, ból stawów, ból mięśni, zmęczenie, obrzęki obwodowe oraz astenia.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Xospata (gilteptynyb) jest wskazany w monoterapii nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczki szpikowej (AML) z mutacją FLT3 u dorosłych pacjentów, zatem można przyjąć, że oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym przez EMA, a korzyści płynące ze stosowania preparatu Xospata przewyższają ryzyko.

Konkurencyjność cenowa

Przy założeniu 3-miesięcznej terapii leczenie gilteptynybem kosztować będzie [REDAKTOWANE] zł brutto (cena na podstawie wniosku MZ).

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ze względu na brak danych dotyczących liczby pacjentów z oporną na leczenie AML, zakwalifikowanych do allotransplantacji, nie można ocenić liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty stosowania gilteptynybu u jednego pacjenta przez 3 miesiące wynoszą [REDAKTOWANE]

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania

nr: OT.422.144.2020 „Xospata (gilterytynib) we wskazaniach: ostra białaczka szpikowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno - molekularne, FLT3+) (ICD - 10: C92.0) – leczenie pomostowe do allotransplantacji ostra białaczka szpikowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno - molekularne, FLT3+) (ICD-10: C92.0) – leczenie pomostowe do allotransplantacji u pacjenta, u którego występują przeciwwskazania do zastosowania chemioterapii arabinozydem cytozyny”, data ukończenia 19 listopada 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Astellas PharmaEurope B.V.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Astellas PharmaEurope B.V. 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: Astellas PharmaEurope B.V.