

Rekomendacja nr 64/2021

z dnia 2 czerwca 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją leku Xospata (gilterytytib) w ramach programu lekowego: „Leczenie nawrotowej lub odpornej ostrej białaczki szpikowej gilterytytibem (ICD-10 C92.0)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją leku leku Xospata (gilterytytib) w ramach programu lekowego: „Leczenie nawrotowej lub odpornej ostrej białaczki szpikowej gilterytytibem (ICD-10 C92.0)”

Uzasadnienie rekomendacji

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

Analizę kliniczną wnioskodawca oparł o randomizowane badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo gilterytytibu względem chemioterapii ratunkowej. W ramach którego wykazano wyższość gilterytytibu m.in. w zakresie przeżycia całkowitego oraz odpowiedzi na leczenie.

Jednakże nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących lub pozwalających na porównanie pośrednie wnioskowanej interwencji ze schematem CLAG-M (kladrybina + cytarabina + G-CSF + mitoksantron). Schemat ten był wymieniany wśród terapii stosowanych w Polsce przez [redacted]

[redacted] w związku z czym jego pominięcie w analizie klinicznej wydaje się być znacznym ograniczeniem.

Dodatkowo, istnieje także znaczna niepewność dotycząca wpływu leczenia gilterytytibem na jakość życia pacjentów – zgodnie z wyżej wymienionym badaniem jakość życia wg EQ 5D 5L mierzona w skali VAS nie uległa zmianie. Niepewność tę podkreślono także w rekomendacjach kanadyjskich (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2020) i niemieckich (Gemeinsame Bundesausschuss 2020). Z kolei zgodnie z rekomendacjami refundacyjnymi National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2020 oraz Haute Autorité de Santé (HAS) 2020 na podstawie powyższego badania nie można ocenić użyteczności leczenia podtrzymującego za pomocą gilterytytibu po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek

macierzystych (HSCT), ze względu na brak wystarczających danych dotyczących populacji leczonej GIL po HSCT. W niemieckich rekomendacjach refundacyjnych G-BA 2020 zwrócono także uwagę na szereg ograniczeń związanych z badaniem ADMIRAL, m.in. wskazano, że poza przeżyciem całkowitym, wszystkie oceniane punkty końcowe badania są związane z niepewnością, w szczególności ze względu na krótki okres obserwacji w grupie kontrolnej oraz z powodu dużej ilości brakujących danych i cenzurowania, zwłaszcza w ramieniu kontrolnym.

Analiza ekonomiczna przedstawiona przez wnioskodawcę bazowała na wynikach wyżej przytoczonego badania, także jego ograniczenia przekładają się również na wiarygodność analizy ekonomicznej.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Xospata (gilteritinibi fumaras), tabletki powlekane, 40 mg, 84 tabl., kod EAN: 05909991426460, dla którego proponowana cena zbytu netto [redacted].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Ostra białaczka szpikowa (AML – ang. *acute myeloblastic leukemia*) jest nowotworem złośliwym układu białokrwinkowego. Charakteryzuje się obecnością klonu transformowanych komórek, wywodzących się z wczesnych stadiów mielopoety. Komórki te dominują w szpiku i we krwi oraz tworzą nacieki w różnych narządach. Klon białaczkowy powstaje w wyniku transformacji komórki macierzystej lub wczesnych komórek progenitorowych. Wskutek zablokowania procesu różnicowania i dojrzewania może on wykazywać dużą różnorodność cech morfocytochemicznych, immunofenotypowych, cytogenetycznych i molekularnych.

Gen FLT3 koduje błonowe białko należące do III klasy receptorów kinazy tyrozynowej i bierze udział w proliferacji, różnicowaniu i apoptozie prekursorów komórek krwiotwórczych. Najczęściej występujące typy mutacji tego genu to: wewnętrzna tandemowa duplikacja (ang. internal tandem duplication, ITD).

Ostre białaczki szpikowe stanowią około 80% wszystkich ostrych białaczek występujących u dorosłych. Zapadalność na AML na świecie u osób rasy białej wynosi średnio 3,66/100 000 mieszkańców/rok i zwiększa się znacząco wraz z wiekiem (10/100 000/rok u osób > 60. r.ż. oraz 25/100 000/rok u osób > 80. r.ż.). Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety (4,56 vs. 3,0/100 000/rok). Mutacje FLT3 zdarzają się w około 30% przypadków AML.

Nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 miesięcy od rozpoznania, najczęściej wśród objawów infekcji lub szczyki krwotocznej małopłytkowej. U chorych otrzymujących standardowe leczenie indukujące odpowiedź całkowitą (ang. complete response, 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.

Stwierdzenie mutacji 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 (ang. stem cell transplantation, SCT).

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskowaną populację stanowią dorośli pacjenci z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową z mutacją FLT3. W analizowanej populacji chorych nie opracowano dotychczas jednego, stosowanego powszechnie schematu leczenia.

stosowanie:

- schematów:
 - FLAG-IDA (cytarabina + fludarabina + G-CSF + idarubicyna);
 - MEC (mitoksantron + etopozyd + cytarabina);
 - FLAG-M (kladrybina + cytarabina + G-CSF + mitoksantron);
- AZA – azacytydyny;
- LDAC (niskie dawki cytarabiny).

Wymione schematy są rekomendowane przez wytyczne kliniczne oraz są aktualnie finansowane ze środków publicznych.

Opis wnioskowanego świadczenia

Fumaran gilterytynybu jest inhibitorem FLT3 i AXL. Gilterytynyb hamuje szlak sygnałowy receptora FLT3 i proliferację w komórkach z egzogenną ekspresją zmutowanych FLT3, w tym FLT3-ITD, FLT3-D835Y i FLT3-ITD-D835Y, a także indukuje apoptozę w komórkach białaczkowych z ekspresją FLT3-ITD.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Xospata jest wskazana w monoterapii nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczki szpikowej (ang. acute myeloid leukaemia, AML) z mutacją FLT3 u dorosłych pacjentów.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zarejestrowanym.

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.

Analizę kliniczną oparto na randomizowanym badaniu (RCT – ang. *randomized clinical trial*), porównującym skuteczność i bezpieczeństwo gilterytynybu (GIL) oraz chemioterapii ratunkowej (ADMIRAL, opisane na podstawie 8 publikacji) do którego włączono 371 pacjentów. Mediana okresu obserwacji wynosiła 17,8 msc.

Przedstawiono dodatkowo dwa badania:

- CHRYSALIS – jednoramienne badanie I/II fazy oceniające bezpieczeństwo i tolerancję GIL, do którego włączono 252 pacjentów (194 z mutacjami FLT3);
- Yilmaz 2020 – retrospektywne badanie obserwacyjne w ramach którego zbierano dane w okresie: listopad 2006 – grudzień 2019. W badaniu wydzielono dwie kohorty:
 - Kohorta 1: pacjenci, którzy otrzymali FLT3i w pierwszej linii leczenia, po której nastąpiła terapia ratunkowa (n=56)
 - Kohorta 2: pacjenci, którzy otrzymywali FLT3i w ramach terapii ratunkowej (n=183)

Zgodnie z oceną wnioskodawcy badanie ADMIRAL charakteryzuje się niskim ryzykiem błędów systematycznego we wszystkich ocenianych domenach. Jednakże biorąc pod uwagę brak zaślepienia w badaniu ADMIRAL, dla domen „zaślepienie badaczy i pacjentów” oraz „zaślepienie oceny efektów” zasadnym wydaje się wskazanie, iż ryzyko błędów jest niejasne.

Badanie jednoramienne (CHRYSALIS) oceniono zgodnie ze skalą NICE na 7/8 (brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno). Badanie obserwacyjne (Yilmaz 2020) oceniono w skali NOS dla badań kohortowych. Przyznano 4 gwiazdki w zakresie doboru próby, dwie w zakresie porównywalności oraz jedną w zakresie oceny efektów zdrowotnych.

Skuteczność kliniczna

W badaniu ADMIRAL wykazano statystycznie istotną wyższość GIL nad chemioterapią ratunkową w zakresie (przeprowadzono również analizę z cenzurowaniem chorych poddanych HSCT):

- przeżycia całkowitego:
 - analiza bez cenzurowania:
 - [redacted]
 - Perl 2019 – 9,3 msc vs 5,6; HR= 0,64 (95% CI: 0,49; 0,83);
 - analiza z cenzurowaniem:
 - [redacted]
 - Perl 2019 – 8,3 msc vs 5,3; HR= 0,58 (95% CI: 0,43; 0,76);

Prawdopodobieństwo osiągnięcia 6-, 12- i 24-miesięcznego OS przedstawione w publikacji EMA 2019 jest większe w grupie stosującej GIL, przy czym największą różnicę między GIL a ChT ratunkową odnotowano dla 12-miesięcznego OS (20,4% w analizie bez cenzurowania oraz 21,80 % z cenzurowaniem). Dla populacji bez cenzurowania [redacted]

- odpowiedzi na leczenie:
 - CR – (ang. complete remission) całkowita remisja – 21,1% vs 10,5%; OR=2,28 (95% CI: 1,19; 4,37);
 - CR/CRh– (ang. complete remission and complete remission with partial hematological recovery) całkowita remisja i całkowita remisja z częściową regeneracją hematologiczną – 34,0% vs 15,3%; OR=2,85 (95% CI: 1,63; 4,96);
 - CRc – (ang. composite complete remission) złożona odpowiedź na leczenie – 54,3% vs 21,8%; OR=4,26 (95% CI: 2,60; 6,99);
 - CRh – (ang. complete remission with partial hematological recovery) całkowita remisja z częściową regeneracją hematologiczną – 13,0% vs 4,8%; OR=2,93 (95% CI: 1,19; 7,20);

- CRi – (ang. complete remission with incomplete hematologic recovery) całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną – 25,5% vs 11,3%; OR=2,69 (95% CI: 1,44; 5,03);
- CRp – (ang. complete remission with incomplete platelet recovery) całkowita remisja z niepełną regeneracją płytek krwi – 7,7% vs 0,0%; OR=21,25 (95% CI: 1,27; 345,9);
- ORR – (ang. overall response rate) odsetek odpowiedzi na leczenie – 67,6% vs 25,8%; OR=6,00 (95% CI: 3,70; 9,72);
- PR – (ang. partial response/partial remission) częściowa odpowiedź – 13,4% vs 4,0%; OR=3,67 (95% CI: 1,40; 9,65);
- wskaźnika transplantacji – 25,5% vs 15,3%; OR=1,89 (95% CI: 1,07; 3,33);
- czasu trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentów z CR – 14,8 msc vs 1,8 msc; nie podano parametru HR.

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy GIL vs ChT w zakresie:

- przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS – ang. *event free survival*);
- czasu przeżycia wolnego od białaczki;
- częstości występowania zgonów.

Wskaźniki transfuzji oceniano wyłącznie w grupie stosującej GIL. Wśród 246 pacjentów włączonych do badania 49 było niezależnych od transfuzji (czerwonych krwinek i/lub płytek krwi), natomiast 197 było zależnych. Dla grupy pacjentów niezależnych od transfuzji obliczono wskaźnik utrzymania transfuzji (definiowany jako stosunek liczby chorych, którzy nie wymagali transfuzji po rozpoczęciu badania, do liczby chorych, którzy nie wymagali transfuzji na początku badania) – 59,2%, co oznacza, że 29 osób nadal nie potrzebowało przetoczeń. Natomiast w grupie pacjentów zależnych od transfuzji na początku badania obliczono wskaźnik konwersji transfuzji (definiowany jako stosunek liczby chorych, którzy nie wymagali transfuzji po rozpoczęciu badania, do liczby chorych, którzy wymagali transfuzji na początku badania) – 34,5%, co oznacza, że 68 pacjentów uniezależniło się od przetoczeń.

Dla jakości życia wg EQ 5D 5L mierzonej w skali VAS nie odnotowano zmian w grupie stosującej GIL, natomiast odnotowano spadek jakości życia o 3 pkt w grupie stosującej ChT ratunkową. Nie przedstawiono analizy statystycznej.

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (TEAE – ang. *treatment emergent adverse events*) odnotowano u wszystkich pacjentów w grupie GIL oraz u znacznej większości pacjentów w grupie ChT ratunkowej. W grupie GIL względem grupy ChT ratunkowej istotnie statystycznie częściej występowały:

- ciężkie TEAE prawdopodobnie związane z badanym lekiem – 35,8% vs 14,7%; OR=3,24 (95% CI: 1,79; 5,85), a NNH=5 (95% CI: 4; 9);
- TEAE prawdopodobnie związane z badanym lekiem prowadzących do wycofania terapii – 11,0% vs 4,6%; parametr OR nie był istotny statystycznie, a NNH=16 (95% CI: 9; 118);
- TEAE prawdopodobnie związane z badanym lekiem:
 - w stopniu dowolnym – 83,7% vs 65,1%; OR=2,76 (95% CI: 1,64; 4,63), a NNH=6 (95% CI: 4; 12);
 - prowadzące do redukcji dawki leku – 12,6% vs 0,0%; OR=32,01 (95% CI: 1,94; 528,0), a NNH=8 (95% CI: 6; 13);
 - prowadzące do przerwania terapii – 32,1% vs 2,8%; OR=16,71 (95% CI: 5,14; 54,30), a NNH=4 (95% CI: 3; 5);

- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE):
 - w stopniu ≥ 3 – 95,9% vs 86,2%; OR=3,77 (95% CI: 1,63; 8,68), a NNH=11 (95% CI: 7; 37);
 - prowadzące do zgonu – 28,9% vs 14,7%; OR=2,36 (95% CI: 1,30; 4,29), a NNH=8 (95% CI: 5; 19);
 - prowadzące do wycofania leczenia – 23,6% vs 11,9%; OR=2,28 (95% CI: 1,19; 4,36), a NNH=9 (95% CI: 6; 28);
 - prowadzące do redukcji dawki leku – 14,2% vs 0,9%; OR=17,91 (95% CI: 2,42; 132,54), a NNH=8 (95% CI: 6; 12);
 - prowadzące do przerwania terapii – 45,5% vs 4,6%; OR=17,39 (95% CI: 6,85; 44,14), a NNH=3 (95% CI: 3; 3);
 - występujące podczas HSCT – 12,6% vs 0,0%; OR=32,01 (95% CI: 1,94; 528,00), a NNH=8 (95% CI: 6; 13).

Dodatkowo w grupie GIL względem grupy ChT ratunkowej istotnie statystycznie częściej występowały:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: ogółem, w stopniu dowolnym i ciężkim, w tym zapalenie płuc, w stopniu dowolnym i ciężkim;
- nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy): ogółem, w stopniu dowolnym i ciężkim, w tym AML, w stopniu dowolnym i ciężkim;
- zaburzenia krwi i układu chłonnego: w tym niedokrwistość i małopłytkowość w stopniu dowolnym;
- zaburzenia układu immunologicznego: ogółem w stopniu dowolnym i ciężkim;
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: ogółem w stopniu dowolnym, w tym hipokalcemia w stopniu dowolnym i ciężkim, hipofosfatemia, hiponatremia, hiponatremia i hipoalbuminemia w stopniu dowolnym;
- zaburzenia psychiczne: ogółem, w stopniu dowolnym, w tym bezsenność w stopniu dowolnym;
- zaburzenia układu nerwowego: ogółem, w stopniu dowolnym i ciężkim, w tym ból głowy, zawroty głowy i zaburzenia smaku w stopniu dowolnym;
- zaburzenia w obrębie oka: ogółem, w stopniu dowolnym, w tym suche oko w stopniu dowolnym;
- zaburzenia serca: ogółem, w stopniu dowolnym i ciężkim;
- zaburzenia naczyniowe: ogółem, w stopniu dowolnym i ciężkim, w tym niedociśnienie w stopniu dowolnym i ciężkim;
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: ogółem, w stopniu dowolnym i ciężkim, w tym kaszel, duszności i krwawienie z nosa w stopniu dowolnym;
- zaburzenia żołądka i jelit: ogółem, w stopniu ciężkim, w tym zaparcia w stopniu dowolnym;
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: ogółem, w stopniu dowolnym i ciężkim;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: ogółem, w stopniu dowolnym;
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: ogółem, w stopniu dowolnym, w tym ból kończyn, ból mięśni i ból stawów w stopniu dowolnym;
- zaburzenia nerek i dróg moczowych: ogółem, w stopniu dowolnym;

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: ogółem, w stopniu dowolnym, w tym gorączka, zmęczenie i obrzęk obwodowy w stopniu dowolnym;
- zmiany w badaniach diagnostycznych: ogółem, w stopniu dowolnym, w tym wzrost ALAT, wzrost AspAT, wzrost ALP we krwi i wzrost CPK we krwi w stopniu dowolnym i ciężkim oraz wzrost kreatyniny we krwi w stopniu dowolnym;
- urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach: ogółem, w stopniu dowolnym, w tym upadek w stopniu dowolnym.

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa oraz skuteczności

Mediana czasu przeżycia chorych w badaniu CHRYSALIS wyniosła 246 dni (ok. 8 mies.). Częstość występowania zgonów ogółem wyniosła 43 (76,8%). W podgrupie chorych, którzy wcześniej stosowali I linię leczenia odnotowano 12 (85,7%) zgonów, natomiast w podgrupie chorych stosujących wcześniej więcej niż 1 linię leczenia zaobserwowano 31 (73,8%) zgonów.

Prawdopodobieństwo 8-, 12-, 26- i 52-tygodniowego przeżycia wyniosło odpowiednio 87,5%, 82,1%, 65,7% i 31,0% dla chorych z pozytywnym wynikiem mutacji FLT3. U chorych z pozytywnym wynikiem na obecność mutacji FLT3 wskaźnik całkowitej odpowiedzi na leczenie wynosił 55,4%, w tym u 12,5% chorych odnotowano całkowitą remisję.

W badaniu CHRYSALIS zgon ogółem odnotowano u 37,7% chorych, w tym u 2,8% chorych odnotowano zgon z powodu zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem a u 1,6% chorych wystąpił zgon z powodu toksyczności limitującej dawkę.

Ciężkie działania niepożądane odnotowano u pojedynczych chorych stosujących GIL. Najczęściej występowała gorączka neutropeniczna i ostra niewydolność nerek (u 2,0% chorych). Pozostałe zdarzenia występowały nie częściej niż u 1,2% chorych.

Wśród działań niepożądanych w badaniu CHRYSALIS w grupie badanej odnotowano biegunkę (16,3% chorych), zmęczenie (u 14,7% chorych), zwiększone stężenie AspAT (13,1%) i zwiększone stężenie ALAT (9,5% chorych).

Do ciężkich zdarzeń niepożądane należały gorączka neutropeniczna (31,0% chorych), progresja choroby (17,1% chorych), posocznica (14,3% chorych), zapalenie płuc (10,7% chorych). Pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane u chorych stosujących GIL występowały nie częściej niż u 9,9% chorych.

W badaniu CHRYSALIS wśród TEAE w ramach kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze, u chorych stosujących GIL w badaniu CHRYSALIS najczęściej występowały posocznica o 4. stopniu nasilenia (9,1% chorych), bakteriemia o 3. stopniu nasilenia (5,2% chorych), zakażenie dróg moczowych o 3. stopniu nasilenia (4,8% chorych) i grzybicze zapalenie płuc o 3. stopniu nasilenia (4,4% chorych). Najczęstsze TEAE obejmowały zdarzenia z kategorii: zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń żołądka i jelit oraz zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych. Niedokrwistość o 3. stopniu nasilenia (21,8%), biegunka o 1. stopniu nasilenia (18,7%) oraz progresywna AML o 5. stopniu nasilenia (16,3%) wystąpiły u największego odsetka chorych.

Złożoną odpowiedź na leczenie (CRc) w badaniu Yilmaz 2020 odnotowano u 54,5 % chorych leczonych pierwszym inhibitorem FLT3 w ramach terapii ratunkowej. Wśród chorych stosujących GIL jako 1. inhibitor FLT3, 2. inhibitor FLT3 oraz 3. inhibitor FLT3 odpowiedź złożoną raportowano odpowiednio u 66,7%, 42,9% oraz 100,0% chorych.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem przedstawionej analizy jest fakt iż wnioskodawca nie uwzględnił schematu CLAG-M, który był wymieniany wśród terapii stosowanych w Polsce przez

w związku z czym jego pominięcie w analizie klinicznej wydaje się być znacznym

ograniczeniem. Jednakże nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących lub pozwalających na porównanie pośrednie wnioskowanej interwencji ze schematem CLAG-M.

Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników miały wpływ następujące aspekty:

- w badaniu CHRYSALIS fazy I/II, głównym celem była ocena bezpieczeństwa i tolerancji, w tym określenie maksymalnej dawki tolerowanej (MTD) gilterytynybu u chorych z nawrotową lub oporną na leczenie AML oraz określenie parametrów farmakokinetycznych leku. Analiza skuteczności stanowiła natomiast eksploracyjny punkt końcowy;
- w abstraktach konferencyjnych (ab. konf. Cella 2019, ab. konf. Cella 2019a) do badania ADMIRAL przedstawiono ocenę jakości życia jedynie dla grupy stosującej gilterytynyb. Dodatkowo, istnieje także niepewność dotycząca wpływu leczenia gilterytynybem na jakość życia pacjentów – zgodnie z badaniem ADMIRAL jakość życia wg EQ 5D 5L mierzona w skali VAS nie uległa zmianie. Niepewność tę podkreślono także w rekomendacjach kanadyjskich (CADTH 2020) i niemieckich (G-BA 2020). Z kolei zgodnie z rekomendacjami refundacyjnymi NICE 2020 oraz HAS 2020 na podstawie badania ADMIRAL nie można ocenić użyteczności leczenia podtrzymującego za pomocą gilterytynybu po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT), ze względu na brak wystarczających danych dotyczących populacji leczonej GIL po HSCT. W niemieckich rekomendacjach refundacyjnych G-BA 2020 zwrócono także uwagę na szereg ograniczeń związanych z badaniem ADMIRAL, m.in. wskazano, że poza przeżyciem całkowitym, wszystkie oceniane punkty końcowe badania są związane z niepewnością, w szczególności ze względu na krótki okres obserwacji w grupie kontrolnej oraz z powodu dużej ilości brakujących danych i cenzurowania, zwłaszcza w ramieniu kontrolnym.

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 155 514 zł (3 x 51 838 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 wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem przedstawionej analizy jest fakt iż w ramach analizy ekonomicznej pominięto schemat CLAG-M, który był wymieniany wśród terapii stosowanych w Polsce przez

Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników miały wpływ następujące aspekty:

- [redacted]
- ze względu na krótki okres obserwacji w badaniu wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy;
- istnieje niepewność dotycząca wpływu leczenia gilterytynibem na jakość życia pacjentów – zgodnie z badaniem ADMIRAL jakość życia wg EQ 5D 5L mierzona w skali VAS nie uległa zmianie. Niepewność tę podkreślono także w rekomendacjach kanadyjskich (CADTH 2020) i niemieckich (G-BA 2020).

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 2021 r., poz. 523 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 związku z przedstawieniem randomizowanego badania wykazującego wyższość GIL nad finansowanymi schematami, nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

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.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji gilterytynibu w monoterapii, w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową (AML, ang. acute myeloid leukaemia) z mutacją genu FLT3, przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej. Perspektywa wspólna (NFZ +pacjent) jest tożsama, gdyż w przypadku zakładanego sposobu finansowania produktu Xospata nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków;
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty hospitalizacji;
- koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego;
- koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty testu na obecność mutacji FLT3;
- koszty leczenia działań/zdarzeń niepożądanych;
- koszty HSCT (koszty procedury przeszczepienia oraz koszty doboru dawcy i badania zgodności tkankowej);
- koszty leczenia po HSCT (koszty leczenia GvHD oraz koszty monitorowania);
- koszty przetoczeń krwi;
- koszty po progresji (koszty leków);
- koszty leczenia paliatywnego.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Ograniczenia

Interpretując powyższe oszacowania należy mieć na względzie, że dla interwencji ocenianej jako alternatywne technologie medyczne wskazano następujące schematy terapeutyczne: FLAG-IDA, MEC, LDAC, azacytydyna, CLAG-M. W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących GIL z jednym z komparatorów – schematu CLAG-M (nie odnaleziono również badań pozwalających na porównanie pośrednie), w związku z czym w analizie ekonomicznej nie przeprowadzono względem ww. schematu porównania. W analizie wpływu na budżet natomiast uwzględniono wszystkie komparatory, a także dodatkowo inne schematy terapeutyczne: HiDAC, hydroksymocznik oraz BSC, które to zostały wskazane [REDAKTOWANE]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDAKTOWANE]

Uwagi do programu lekowego

Zapisy programu lekowego, podobnie jak ChPL Xospata, [redacted] [redacted] Należy przy tym zwrócić uwagę, że model stanowiący załącznik do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Xospata, [redacted]

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.

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające [redacted]

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 9 rekomendacji odnoszących się do leczenia AML:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2021;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2021;
- West Midland National Health System (WM NHS) 2021;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2020 (2017);
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2020;
- Pan London National Health System (NHS) 2020;
- Alberta Health Services (AHS) 2019;
- European Leukemia Net (ELN) 2017;
- Cancer Care Ontario (CCO) 2016.

Wszystkie wytyczne zalecają przede wszystkim udział w badaniach klinicznych, jeżeli pacjent się do nich kwalifikuje. Stosowanie poszczególnych terapii jest uzależnione od stanu klinicznego pacjenta oraz stwierdzonych mutacji (np. przy mutacjach FLT-3 wskazane jest stosowanie inhibitorów FLT3, m.in. gilterytynibu). GIL został wymieniony w 5 wytycznych (NICE 2021, NCCN 2021, WM NHS 2021, ESMO 2020, ELM 2017), jedno (Pan London NHS 2020) wskazuje na stosowanie inhibitorów FLT3 do których zalicza się GIL. Do terapii intensywnych należą m.in. schematy: HiDAC ± idarubicyna lub daunorubicyna

lub mitoksantron; klofarabina ± cytarabina ± idarubicyna; CLAG-M (kladrybina + cytarabina + G-CSF ± mitoksantron); CLAG-IDA (kladrybina + cytarabina + G-CSF ± idarubicyna); FLAG-IDA (fludarabina + cytarabina + G-CSF ± idarubicyna); MEC (etopozyd + cytarabina ± mitoksantron); FLAMSA-RIC (fludarabina, cytarabina, amsakryna + RIC-allo-HSCT); allo-HSCT. Do terapii mało intensywnych należą: środki hipometylujące (azacytydyna lub decytabina); LDAC; wenetoklaks + środki hipometylujące/LDAC. Jeżeli u pacjenta nie można zastosować innych terapii, należy stosować BSC, jeśli to możliwe z dodatkiem terapii cytotredukcyjnych.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych:

- 4 pozytywne:
 - Haute Autorité de Santé (HAS) 2020;
 - NICE 2020;
 - Scottish Medicines Consortium (SMC) 2020;
 - Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) 2020;
- 1 pozytywną warunkową:
 - pan-Canadian Oncology Drug Review/ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (pCORD/CADTH) 2020;
- 1 negatywną:
 - National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2021.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na skuteczność kliniczną gilterytynibu w analizowanej populacji pacjentów, natomiast w rekomendacji negatywnej wskazuje się na brak efektywności kosztowej gilterytynibu. Komitet pCORD warunkowo zaleca refundację gilterytynibu w leczeniu dorosłych chorych na AML z mutacją FLT3, u których doszło do nawrotu lub oporności na leczenie, w przypadku spełnienia następujących warunków:

- poprawa efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu;
- uwzględnienie wpływu refundacji gilterytynibu na budżet.

We wszystkich krajach

. Instrumenty podziału ryzyka

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.03.2021 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4500.1218.2020.10.AP) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją leku Xospata (gilterytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie nawrotowej lub odpornej ostrej białaczki szpikowej gilterytynibem (ICD-10 C92.0)”, 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 2021 r., poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 64/2021 z dnia 31 maja 2021 roku w sprawie oceny leku Xospata (gilteritinibi fumaras) w ramach programu lekowego: „Leczenie nawrotowej lub odpornej ostrej białaczki szpikowej gilterytynibem (ICD-10 C92.0)”

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 64/2021 z dnia 31 maja 2021 roku w sprawie oceny leku Xospata (gilteritinibi fumaras) w ramach programu lekowego: „Leczenie nawrotowej lub odpornej ostrej białaczki szpikowej gilterytynibem (ICD-10 C92.0)”
2. Raport nr OT.4231.11.2021. Wniosek o objęcie refundacją leku Xospata (gilterytynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie nawrotowej lub odpornej ostrej białaczki szpikowej gilterytynibem (ICD-10 C92.0)”. Analiza weryfikacyjna.