

Opinia nr 42/2018

z dnia 5 października 2018 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Rydapt (midostaurin), kapsułki miękkie á 25 mg we wskazaniu agresywna mastocytoza z obecnością mutacji cKIT D816V (ICD10: C96.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Rydapt (midostaurin), kapsułki miękkie á 25 mg we wskazaniu agresywna mastocytoza z obecnością mutacji cKIT D816V (ICD10: C96.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe uważa, za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Rydapt (midostauryna) we wskazaniu agresywna mastocytoza z obecnością mutacji cKIT D816V (ICD10: C96.2).

Z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych, ocenę skuteczności i bezpieczeństwa midostauryny przeprowadzono na podstawie dwóch jednoramiennych badań (Gotlib 2016, DeAngelo 2017) przeprowadzonych w populacji pacjentów z zaawansowaną mastocytozą, w tym z agresywną postacią choroby (ASM). Odsetek pacjentów z mutacją cKIT D816V wynosił odpowiednio 82% i 73% populacji ogólnej.

Wyniki badania Gotlib 2016 dla pacjentów z ASM, opublikowane w europejskim raporcie z oceny produktu Rydapt (European Public Assessment Report, EPAR) wskazują, że mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 51,1 mies. Natomiast w badaniu DeAngelo 2017 nie osiągnięto mediany OS w okresie obserwacji od 1,2 do 134,6 mies. Zgodnie z publikacją Gotlib 2016 pierwszy rok obserwacji przeżyło 93% pacjentów, 2 lata 86% pacjentów, natomiast 3 lata 69%. Ponadto według publikacji EPAR 5 lat przeżyło 34,8% pacjentów. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w badaniu Gotlib 2016 wyniosło 28,7 mies.

W badaniach nie raportowano wyników dla ocenianej subpopulacji z ASM z obecnością mutacji KIT D816V. Natomiast w populacji ogólnej, analizowanej w publikacji Gotlib 2016, tj.

pacjenci z zaawansowaną mastocytozą w tym pacjenci z ASM, odpowiedź na leczenie obserwowano zarówno u pacjentów z mutacją KIT D816V jak i KIT D816V typu dzikiego lub z nieznanym statusem mutacji. PFS u pacjentów z mutacją KIT D816V wyniosło 33,9 miesiąca vs 10 miesięcy u pacjentów z mutacją KIT D816V typu dzikiego i nieznanym statusem mutacji.

W badaniu Gotlib 2016 i DeAngelo 2017 podczas trwania badania zmarło odpowiednio 15 i 19% pacjentów. Główną przyczyną zgonów była progresja choroby. Konieczność zmniejszenia dawki leku wystąpiła u 23% pacjentów w badaniu DeAngelo 2017 i 31% pacjentów biorących udział w badaniu Gotlib 2016.

Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze, że w badaniu Gotlib 2016 jedynie około 41% pacjentów stosowało leki przeciwnowotworowe przed włączeniem do badania, zaś w badaniu DeAngelo 2017 przynajmniej jedną wcześniejszą terapię stosowało 80% pacjentów. Natomiast zgodnie z ocenianym wnioskiem wykorzystano wszystkie możliwe opcje leczenia, jakie są obecnie dostępne i refundowane w Polsce. Zatem populacja uwzględniona w badaniach może nie odpowiadać w pełni analizowanemu wskazaniu.

Odnalezione wytyczne kliniczne rekomendują zastosowanie midostauryny w leczeniu agresywnej mastocytozy, jednak bez wskazania linii leczenia.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Rydapt (midostaurin), kapsułki miękkie á 25 mg we wskazaniu: agresywna mastocytoza z obecnością mutacji cKIT D816V (ICD10: C96.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Mastocytoza jest chorobą charakteryzującą się patologiczną akumulacją komórek tucznych – mastocytów. Jest to heterogenna grupa chorób nowotworowych, w ramach której można m.in. wyróżnić postać układową – mastocytoza układowa (ang. systemic mastocytosis SM). Mastocytoza układowa jest klonalną chorobą komórki progenitorowej szpiku polegającą na nagromadzeniu się w jednym lub wielu narządach nieprawidłowych mastocytów. Agresywna mastocytoza układowa (Aggressive systemic mastocytosis – ASM) to ciężka postać mastocytozy układowej. W przebiegu agresywnej postaci mastocytozy występują zaawansowane objawy związane z intensywnym uwalnianiem mediatorów i inwazją komórek tucznych: spadek ciśnienia tętniczego/wstrząs, nawracające zaczerwienienia, objawy choroby wrzodowej, biegunka, ból głowy, powiększenie wątroby i śledziony, powiększenie węzłów chłonnych, cytopenia, złamania patologiczne, zespół złego wchłaniania, cechy niewydolności wątroby.

Mastocytoza jest chorobą rzadką. Agresywna mastocytoza dotyczy mniej niż 10% pacjentów z mastocytozą, a jej rozpowszechnienie szacuje się na 1/400 000 do 1/250 000 osób.

Rokowanie w agresywnej mastocytozie jest negatywne. Średni czas przeżycia szacowany jest na 3,5 roku. U części pacjentów występuje szybka progresja choroby i zgon w okresie 12-24 miesięcy.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych obecnie w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD10 C96.2 refundowane są następujące substancje czynne: bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, kładrybina,

cyklofosamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, idarubicyna, ifosmamid, interferon alfa 2a, merkaptopuryna, metotreksat, tioguanina, winblastyna, winkrystyna, winorelbina.

Należy jednak zauważyć, iż rozpoznanie C96.2 obejmuje szerszą grupę chorób określonych wspólną nazwą guzy złośliwe z komórek tucznych, stąd z powyższych informacji nie można wywnioskować, które z wyżej wymienionych leków są stosowane u pacjentów z agresywną mastocytozą.

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne jako potencjalne alternatywne technologie dla terapii midostauryną w populacji pacjentów z ASM z mutacją cKIT D816V można wskazać przede wszystkim kladrybinę oraz interferon alfa, a także polichemioterapię, które obecnie są refundowane w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu określonym kodem ICD-10 C96.2. W związku z powyższym nie mogą one stanowić komparatora dla terapii ratunkowej. Co więcej należy zaznaczyć, iż zarówno kladrybina, jak i interferon zgodnie z przedłożonym zleceniem zostały już zastosowane we wcześniejszych liniach leczenia.

Należy również zauważyć, iż przeszczepienie alloSCT również nie zostało uwzględnione jako komparator dla analizowanej technologii, ze względu na fakt, iż jedynie część młodszych pacjentów może zostać poddana tego typu zabiegom, a także fakt, iż przeprowadzenie przeszczepienia wymaga odnalezienia odpowiedniego dawcy. Stąd dostępność do tego typu terapii dla wielu pacjentów jest ograniczona.

W związku z powyższym jako komparator dla midostauryny stosowanej u pacjentów z agresywną mastocytozą w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych przyjęto najlepszą terapię wspomagającą, obejmującą leczenie objawowe.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Midostauryna hamuje liczne receptory o aktywności kinaz tyrozynowych, w tym FLT3 i kinazę KIT. Midostauryna 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. Ponadto, midostauryna hamuje kilka innych receptorów o aktywności kinaz tyrozynowych, takich jak PDGFR (receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu) lub VEGFR2 (receptor naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu 2), a także członków rodziny PKC (kinazy białkowej C) należących do kinaz serynowo-treoninowych.

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 wskazanie mieści się w ramach drugiego spośród wyżej wymienionych. Przy czym wnioskowane wskazanie jest zawężone względem wskazania rejestracyjnego z uwagi na konieczność jednoczesnego wystąpienia mutacji cKIT D816V.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Odnaleziono 2 jednoramienne badania II fazy – Gotlib 2016 (badanie rejestracyjne), DeAngelo 2017 (badanie pomocnicze do badania Gotlib 2016) dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa midostauryny w leczeniu zaawansowanej mastocytozy w tym agresywnej postaci choroby (ASM),

mastocytozy układowej z nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN) oraz białaczki mastocytarnej (MCL):

- Gotlib 2016 (Gotlib 2016, EPAR Rydapt): badanie otwarte, wielośrodkowe; interwencja: midostauryna doustnie 100 mg 2 x dobę w monoterapii, w 4-tygodniowych cyklach; min. okres obserwacji dla analizy pierwotnej: 12 mies.; liczba pacjentów: 116 pacjentów uwzględniono w analizie ITT i analizie bezpieczeństwa; 113 pacjentów – w analizie post-hoc, 89 pacjentów włączono do pierwotnej oceny skuteczności, w tym 16 z ASM (zgodnie z EPAR do analizy włączono 15 pacjentów), 57 z AHN, 16 z MCL; Mutację KIT D816V odnotowano u 82% pacjentów.
- DeAngelo 2017: badanie kliniczne, wielośrodkowe; interwencja: midostauryna doustnie 100 mg/ dobę 2 x dziennie; mediana okresu obserwacji: 12 mies.; liczba pacjentów: 26, w tym 3 z ASM, 17 z SM-AHN, 6 z MCL. Mutację KIT D816V odnotowano u 19 z 26 pacjentów tj.: u 73% pacjentów.

Jakość badań została oceniona według skali NICE – zarówno badanie Gotlib 2016, jak i badanie DeAngelo 2017 otrzymało 7/8 pkt.

Skuteczność

Ocenę skuteczności midostauryny przeprowadzono dla punktów końcowych:

- przeżycie całkowite (OS)
 - Gotlib 2016 (EPAR) – mediana OS wyniosła 51,1 miesiąca (95% CI 34,7; nie oszacowano); mediana okresu obserwacji wynosiła 43 mies.
Przeżycie całkowite pacjentów oceniono w okresie 12, 24, 36 i 60 miesięcy. Według badania Gotlib 2016 pierwszy rok przeżyło 93% pacjentów, 2 lata 86% pacjentów, natomiast 3 lata 69%. Zgodnie z danymi pochodzącymi z publikacji EPAR 5 lat przeżyło 34,8% pacjentów;
 - DeAngelo 2017 – mediana OS nie została osiągnięta, okres obserwacji mieścił się w zakresie 1,2-134,6 mies.;
- przeżycie bez progresji choroby (PFS)
 - Gotlib 2016 – mediana PFS wyniosła 28,7 miesiąca (95% CI 24,8; nie oszacowano). Wskaźnik PFS w 1. roku i w 2. wyniósł 87%, w 3. – 46%;
 - DeAngelo 2017 – nie oceniano PFS;
- czas trwania odpowiedzi na leczenie DOR
 - Gotlib 2016 (EPAR) – mediana DOR wyniosła 36,8 miesiąca (95% CI 10,3; 36,8);
 - DeAngelo 2017 – nie oceniano DOR;
- odpowiedź na leczenie
 - Gotlib 2016 (EPAR) – odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie (ORR) oceniano na podstawie zmodyfikowanych kryteriów Valenta. Odpowiedź na leczenie mierzoną ww. parametrem uzyskało 12/16 pacjentów (ORR=75% 95% CI 48;93), odpowiedź większą odnotowano u 10/12, a częściową u 2/12 pacjentów. Mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 26 miesięcy (zakres: 12-54 mies.);

Biorąc pod uwagę fakt, iż w raporcie EPAR wykorzystano inny sposób oceny punktów końcowych oraz dłuższy czas obserwacji niż w publikacji Gotlib 2016 przedstawiono również wyniki przedstawione w ww. raporcie.

Odpowiedź na leczenie w podgrupie ASM uzyskało odpowiednio 9/15 pacjentów (ORR=60,0%, 95%CI 32,3; 83,7), spośród których 5 uzyskało częściową remisję, a 4 pacjentów poprawę kliniczną. Mediana czasu trwania obserwacji określona w raporcie wyniosła 43 miesiące (zakres: 29-70).

- DeAngelo 2017 – parametry odpowiedzi na leczenie oceniano na podstawie zmodyfikowanych kryteriów Valenta i Chesona. Odpowiedź na leczenie w podgrupie ASM uzyskał 1 spośród 3 pacjentów, u 1 pacjenta doszło do stabilizacji choroby. U 1 z 3 pacjentów doszło do progresji choroby. Mediana okresu obserwacji wynosiła 124 miesiące (zakres: 82-140).

Wyniki uzyskane dla pacjentów z obecnością mutacji KIT D816V w populacji ogólnej badania Gotlib 2016

W populacji ogólnej pacjentów z zaawansowaną mastocytozą układową (16/116 pacjenci z ASM) odpowiedź na leczenie obserwowano zarówno u pacjentów z mutacją KIT D816V (ORR=63%, 95%CI: 51; 74), jak i KIT D816V typu dzikiego lub z nieznanym statusem mutacji (ORR=43,8%, 95%CI: 20; 70). PFS u pacjentów z mutacją KIT D816V wyniosło 33,9 miesiąca (95%CI: 20,7; 42) vs 10 miesięcy (95%CI: 6,9; 17) u pacjentów z mutacją KIT D816V typu dzikiego i nieznanym statusem mutacji.

Bezpieczeństwo

Gotlib 2016

W okresie trwania leczenia midostauryną lub w ciągu 28 dni od zakończenia farmakoterapii odnotowano 17 zgonów w populacji włączonej do badania (ITT, 116 pacjentów). Jako główne przyczyny zgonów wskazano: progresję choroby (8 pacjentów), zatrzymanie akcji serca (2 pacjentów), niewydolność wielonarządową (2 pacjentów), sepsę (2 pacjentów), zapalenie płuc (1 pacjent), zaburzenia serca (1 pacjent), zastoinową niewydolność serca (1 pacjent). Liczba zgonów w grupie ASM w momencie odcięcia zbierania danych wyniosła 5/16 (31,3%).

Mediana okresu obserwacji w analizie bezpieczeństwa wyniosła 28 miesięcy (12-54). Leczenie kontynuowało 28% (32/116) pacjentów. Najczęstszą przyczyną przerwania terapii była progresja choroby (33%) lub zdarzenie niepożądane (22%, włączając 4% pacjentów z co najmniej 1 hematologicznym zdarzeniem niepożądanym).

Konieczność zmiany dawki leku w wyniku wystąpienia działań niepożądanych odnotowano u 31% pacjentów.

Pogorszenie lub wystąpienie neutropenii, anemii i trombocytopenii 3. lub 4. stopnia obserwowano odpowiednio u 24%, 41% i 29%.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych, występujących u więcej niż 10% pacjentów należały: nudności (79%), wymioty (66%), biegunka (54%), obrzęki obwodowe (40%) i uczucie zmęczenia (32%). Najczęściej notowanymi ADR stopnia 3/4 były: uczucie zmęczenia (9%) i biegunka (8%).

DeAngelo 2017

W okresie trwania badania i w fazie rozszerzonej odnotowano 5 zgonów w populacji 26 pacjentów włączonych do badania (w okresie leczenia lub w ciągu 28 dni od zakończenia farmakoterapii midostauryną) w wyniku sepsy (2 pacjentów), progresji choroby (2 pacjentów) i bakteryjnego zakażenia dróg moczowych (1 pacjent). Przyczyny śmierci uznano za niezwiązane z midostauryną.

W grupie ASM zgodnie z danymi odczytanymi z wykresu zamieszczonego w publikacji 1 spośród 3 pacjentów zmarł w okresie pierwszych 12 miesięcy obserwacji.

W momencie daty odcięcia zbierania danych 24 spośród 26 (92%) pacjentów przerwało leczenie. Mediana czasu do przerwania terapii wyniosła 5 miesięcy (zakres 0,8 – 132,3 miesiące). Jako najczęstsze przyczyny przerwania terapii wskazano: niewystarczający efekt terapeutyczny w opinii badającego (31%), progresję choroby (27%) lub zdarzenia niepożądane (23%).

Występowanie reakcji niepożądanych na lek (ADR, ang. adverse drug reaction) w badaniu oceniano w ciągu pierwszych 12 cykli leczenia. Do najczęściej raportowanych ADR, występujących u więcej niż 10% pacjentów należały: nudności (88%), wymioty (69%), zaparcia (46%), uczucie zmęczenia (35%), obrzęki kończyn (35%), ból głowy (31%) i biegunka (27%). Zwiększenie aktywności lipaz (bezobjawowe), zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej (8%) oraz duszność (8%) stanowiły najczęściej notowane ADR stopnia 3. lub 4. W grupie najczęściej raportowanych zdarzeń hematologicznych wskazano wystąpienie anemii (27%), trombocytopenii (23%) i neutropenii (12%). Ciężkie zdarzenia niepożądane takie jak sepsa, neutropenia z gorączką, podwyższony poziom bilirubiny, hiperkalcemia, złamanie kości twarzy w wyniku upadku wystąpiły łącznie u 5 pacjentów.

Konieczność redukcji dawki wystąpiła u 6 (23%) badanych, ze względu na zdarzenia niepożądane: nudności lub wymioty (2 pacjentów), ból głowy (1 pacjent), biegunka (1 pacjent), trombocytopenię (1 pacjent), nadmierną aktywność lipaz (1 pacjent).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Rydapt bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Rydapt (100 mg dwa razy na dobę), podawanego w monoterapii pacjentom z agresywną mastocytozą układową (ASM), mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN) i białaczką mastocytarną (MCL) oceniano u 142 pacjentów w dwóch otwartych, wielośrodkowych badaniach z jedną grupą leczenia.

Według ChPL Rydapt do najczęściej występujących działań niepożądanych należą:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenie układu moczowego, zakażenie górnych dróg oddechowych,
- zaburzenia układu nerwowego: ból głowy, zawroty głowy,
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność, kaszel, wysięk opłucnowy, krwawienie z nosa,
- zaburzenia żołądka i jelit: nudności, wymioty, biegunka, zaparcie,
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: obrzęk obwodowy, uczucie zmęczenia, gorączka,
- w badania diagnostycznych (częstość oparta o wyniki badań laboratoryjnych): hiperglikemia (nie na czczo), zmniejszenie bezwzględnej liczby limfocytów, zmniejszenie ANC, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności amylazy.

W bazie VigiAccess odnaleziono 922 zgłoszenia działań niepożądanych. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożdanymi były: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (271), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (267), infekcje i infestacje (241) oraz zaburzenia krwi i układu limfatycznego (191).

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (m.in. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency - EMA oraz Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration – FDA) nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących preparatu Rydapt (midostaurin).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna. Należy jednak zaznaczyć, że wnioskowane wskazanie jest węższe od wskazania rejestracyjnego – wnioskowane wskazanie dotyczy jednoczesnego wystąpienia mutacji cKIT D816V.

Ograniczenia analizy

Za podstawowe ograniczenia przeprowadzonej analizy należy uznać następujące fakty:

- nie odnaleziono badań kontrolowanych (klinicznych i obserwacyjnych), w których porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji z komparatorami. Analizę oparto na badaniach jednoramiennych, co nie pozwala na pełną ocenę skuteczności klinicznej;
- w badaniach włączonych do analizy nie oceniano punktów końcowych dotyczących jakości życia u pacjentów z ASM. Ponadto nie przedstawiono odrębnie charakterystyki i wyników klinicznych uzyskanych przez pacjentów z AMS i mutacją cKIT D816V;
- liczba pacjentów włączonych do badań była niewielka. W badaniu DeAngelo 2017 liczba pacjentów z AMS wynosiła jedynie 3 osoby, natomiast w badaniu Gotlib 2016 – 16 osób (łącznie odnaleziono dowody naukowe dla 19 pacjentów). Przy czym należy zauważyć, iż agresywna mastocytoza jest chorobą rzadką;
- dla części pacjentów włączonych do badań Gotlib 2016, DeAngelo 2017 terapia midostauryną stanowiła terapię I linii. Natomiast w niniejszej analizie midostauryna oceniana jest jako terapia stosowana po wyczerpaniu innych możliwych do zastosowania terapii. Zatem populacja uwzględniona w badaniach może nie odpowiadać w pełni analizowanemu wskazaniu;
- w badaniu Gotlib 2016 odnotowano duży odsetek niekwalifikujących się pacjentów do analizy skuteczności (27/116) – ok. 31% (pierwotna analiza skuteczności została przeprowadzona dla 89 pacjentów z uszkodzeniem narządów przez mastocytozę);
- wyniki w zakresie oceny odpowiedzi na leczenie w badaniu Gotlib 2016 zostały ocenione m.in. poprzez komitet oceniający badania, co wskazuje, iż ocena mogła częściowo zostać przeprowadzona w sposób subiektywny;
- ze względu na znaczną heterogeniczność populacji włączanych do badań nie było możliwości syntezy danych.

Efektywność technologii alternatywnych

Nie zidentyfikowano możliwych do zastosowania aktywnych komparatorów. Zgodnie z informacją przedstawioną we wniosku, u pacjenta wyczerpano możliwe do zastosowania technologie medyczne, finansowane ze środków publicznych.

Ocena konkurencyjności cenowej

Z uwagi na fakt, iż nie zidentyfikowano alternatywnych technologii, które można stosować we wnioskowanym wskazaniu, w sytuacji wyczerpania innych możliwych do zastosowania w tym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych. Stąd należy uznać, iż komparatorem dla wnioskowanej technologii jest najlepsza dostępna terapia wspomagająca.

Cena zbytu netto analizowanego opakowania produktu leczniczego Rydapt, zawierającego 112 tabletek przedstawiona w zleceniu jest [REDAKTOWANE] od ceny zbytu netto dwóch mniejszych opakowań leku Rydapt, zawierających po 56 tabletek. Zasadność finansowania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Rydapt, opakowania zawierającego po 56 tabletek, była już przedmiotem

oceny Agencji we wskazaniu: ostra białaczka mieloblastyczna NPM1+, FLT3+. Cena zbytu netto leku Rydapt, zawierającego 56 tabletek, zgodnie z poprzednio ocenianym wnioskiem, dotyczącym stosowania midostauryny we wskazaniu ostra białaczka mieloblastyczna wynosiła [REDACTED] PLN. Zatem koszt dwóch opakowań zawierających łącznie 112 tabletek wynosi [REDACTED] PLN. Jest to koszt [REDACTED] o około [REDACTED] PLN niż cena obecnie analizowanego opakowania leku.

Zgodnie z ChPL Rydapt lek podawany jest pacjentom w monoterapii, stąd jego podanie nie wiąże się z dodatkowymi kosztami ponoszonymi na terapię towarzyszące.

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

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej:

- liczbę pacjentów z agresywną mastocytozą oszacowano na podstawie danych oprpha.net – od 96 do 154 pacjentów;
- odsetki pacjentów z mutacją KIT D816V przyjęto zgodnie z badaniem rejestracyjnym leku Rydapt – 82%.

Na podstawie powyższych założeń roczną liczbę pacjentów z agresywną i mutacją KIT D816V oszacowano na 97 [min 79; max 126] osób.

Czas trwania terapii przyjęto zgodnie z wnioskiem – 3 cykle, tj. 6 opakowań leku/pacjenta. Przyjęto, że wszyscy pacjenci otrzymają 3 pełne cykle leczenia.

Zgodnie z wnioskiem cena brutto jednego opakowania leku Rydapt (112 tabl.) wynosi [REDACTED] PLN. Zatem koszt 3 cykli terapii 1 pacjenta produktem Rydapt dla płatnika publicznego wyniesie około [REDACTED] PLN.

Reasumując, oszacowany koszt terapii 97 pacjentów trwającej 3 cykle z perspektywy NFZ, związany z refundacją leku Rydapt, może wynieść około [REDACTED] PLN. Jednakże należy mieć na uwadze, że powyższe oszacowanie obarczone dużą niepewnością i zdaje się być znacznie zawyżone.

Główne ograniczenia powyższych oszacowań wynikają z następujących aspektów:

- brak danych epidemiologicznych dla Polski, duże rozbieżności w dostępnych publikacjach dotyczące rozpowszechnienia agresywnej postaci choroby (1/400 000-1/250 000), brak informacji od ekspertów, którzy w praktyce klinicznej stosowaliby lek Rydapt;
- przyjęcie założenia, iż wszyscy pacjenci będą stosowali lek Rydapt, ze względu na brak danych dotyczących odsetka pacjentów po niepowodzeniu terapii kładrybiną i interferonem;
- przyjęcie założenia, iż wszyscy pacjenci otrzymają 3 cykle terapii.
- przyjęcie założenia eksperta klinicznego (midostauryna jest terapią kolejnej linii – kilkanaście osób rocznie) powoduje, że w przypadku oszacowania liczebności populacji na 15 osób, przy pozostałych założeniach pozostawionych bez zmian, wydatki płatnika publicznego wyniosą około [REDACTED] PLN.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Zidentyfikowano cztery rekomendacje kliniczne odnoszące się do leczenia mastocytozy układowej:

- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD) 2018;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018;
- Nordic Expert Group Consensus (NEGC) 2016
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013;

Wszystkie wytyczne wskazują midostaurynę jako terapię stosowaną w leczeniu agresywnej mastocytozy.

Wytyczne NCCN 2018 jako terapie zalecane obok midostauryny wskazują kladrybinę, imatynib (jedynie u pacjentów bez mutacji KIT D816V lub z nieznanym statusem mutacji lub u pacjentów z eozynofilią z rearanżacją genu FIP1L1-PDGFR-alpha) i interferony (interferon alfa-2b, peginterferon alfa-2a lub peginterferon alfa-2b) ± prednizon. Wytyczne NEGC 2016 wskazują na zastosowanie midostauryny w przypadku braku odpowiedzi na leczenie interferonem- α lub kladrybiną. PTD 2018 wymienia midostaurynę wśród opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu SM o ciężkim przebiegu (ASM, SM-AHN, MCL). Na możliwość zastosowania midostauryny w terapii mastocytozy wskazują również wytyczne PTOK 2013. PTD 2018 i NEGC 2016 zakładają również możliwość przeprowadzenia allogenicznego przeszczepienia.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.08.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.4201.2018.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Rydapt (midostaurin), kapsułki miękkie á 25 mg we wskazaniu: agresywna mastocytoza z obecnością mutacji cKIT D816V (ICD10: C96.2), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 264/2018 z dnia 1 października 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Rydapt (midostaurin) we wskazaniu: agresywna mastocytoza z obecnością mutacji cKIT D816V (ICD10: C96.2) oraz raportu nr: OT.422.39.2018 „Rydapt (midostaurin) we wskazaniu: agresywna mastocytoza z obecnością mutacji cKIT D816V (ICD10: C96.2)”. Data ukończenia: 26 września 2018 r.