

Originalas nebus siunčiamas

25



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

SIA „Novartis Baltics“ Lietuvos filialas

2018-11-05

Nr. (122) 2R
3236

ramune.lauciuviene@novartis.com

Kopija:

I 2018-05-21

Nr. (1.2.10.3-25)10-3993

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos
priemonių kompensavimo komisijai

**SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO
TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS**

1. Bendroji informacija

1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas

RYDAPT (*midostaurinas*), 25 mg minkštosios kapsulės.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Rydapt skirtas:

- vartoti derinyje su įprastine indukcinė chemoterapija daunorubicinu ir citarabinu bei konsoliduojančia chemoterapija didelėmis citarabino dozėmis, pacientams, kuriems pasiekta pilna remisija, vėliau tęsiant palaikomąjį gydymą vien Rydapt, suaugusiems pacientams, kurie serga naujai diagnozuota ūmine mieloidine leukemija (UML) ir kuriems nustatyta FLT3 mutacija;
- monoterapijai agresyvia sisteminė mastocitoze (ASM), sisteminė mastocitoze su susijusiu kraujodaros naviku (SM-SKN) arba putliųjų ląstelių leukemija (PLL) sergantiems suaugusiems pacientams gydyti.

1.3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (TLK-10-AM kodai)

Ūminė mieloidinė leukemija (UML). TLK-10-AM kodas C92.0.

1.4. Siūlomi apribojimai

Nesiūloma.

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

2.1. Vaistinio preparato grupė, veikimo mechanizmas ir reikšmė gydant siūlomą ligą

Farmakoterapinė grupė: priešnavikiniai preparatai, proteinkinazių inhibitoriai, ATC kodas – L01XE39

Veikimo mechanizmas

Midostaurinas slopina daugelio receptorių tirozinkinazes, įskaitant FLT3 ir KIT kinazes.

Midostaurinas slopina FLT3 receptoriaus reguliuojamą signalų perdavimo mechanizmą ir sutrikdo leukeminių ląstelių, ekspresuojančių FLT3 ITD arba TKD mutavusius receptorių arba per stipriai ekspresuojančių FLT3 laukinio tipo receptorių, dalijimosi ciklą bei skatina jų apoptozę.

In vitro atliktų tyrimų duomenys rodo, kad midostaurinas slopina D816V mutaciją turinčios KIT receptorių, kai jo koncentracija būna tokia kaip ir pacientams pasiekama ekspozicija (vidutinė pasiekama ekspozicija yra didesnė nei IC₅₀). In vitro atliktų tyrimų duomenys rodo, kad susidarant tokioms koncentracijoms KIT laukinio tipo receptoriai slopinami žymiai mažesniu laipsniu (vidutinė pasiekama ekspozicija yra mažesnė nei IC₅₀). Midostaurinas sąveikauja su pakitusiais KIT D816V – keičia signalų perdavimą ir slopina putliųjų ląstelių augimą, išgyvenamumą ir histamino išskyrimą. Be to, midostaurinas slopina keleto kitų receptorių tirozinkinazių, pavyzdžiui, veikiančias trombocituose esančio augimo faktoriaus receptorių (angl. platelet-derived growth factor receptor – PDGFR) ar kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus receptorių 2 (angl. vascular endothelial growth factor receptor 2 – VEGFR2), o taip pat serino/ treonino kinazių šeimos PKC fermentus (proteinkinazę C). Midostaurinas prisijungia prie katalizuojančiosios šių kinazių srities ir slopina atitinkamų mitozę skatinančių ląstelės augimo faktorių signalų perdavimo mechanizmą, tokiu būdu sutrikdydamas navikų augimą.

Midostaurinas derinyje su chemoterapijos vaistiniais preparatais (citarabinu, doksorubicinu, idarubicinu ir daunorubicinu) sukėlė sinergistinį poveikį slopinant FLT3-ITD ekspresuojančių ŪML ląstelių linijų augimą.

Dozavimas

Prieš pradėdant vartoti midostaurino ŪML sergantiems pacientams naudojant patvirtintus tyrimo metodus turi būti nustatyta FLT3 mutacija (vidinė sudvejinta dublikacija [angl. *internal tandem duplication* – ITD] arba tirozinkinazės srities [angl. *tyrosine kinase domain* – TKD] mutacija).

Rekomenduojama dozė yra po 50 mg du kartus per parą, vartojant per burną.

Vaistas skiriamas 8-21-ąją indukcinės ir konsoliduojančiosios chemoterapijos ciklų dienomis, o vėliau palaikomajam gydymui pacientams, kuriems pasiekta pilna remisija, vartojamas vienas vaistinis preparatas kasdien, kol pasireikš ligos atkrytis, iki 12 ciklų, kurių kiekvieno trukmė yra 28 dienos. Pacientams, kuriems atliekama kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija (KKLT), Rydapt vartojimą reikėtų nutraukti likus 48 valandoms prieš paskiriant paruošiamąjį gydymą iki KKLT.

2.2. Farmakologinio naujoviškumo įvertinimas balais (pažymėti)

Vaistinio preparato farmakologinio naujoviškumo kriterijus	Balai
Veiklioji medžiaga jau kompensuojama, kai kitą vaistinio preparato formą, norima įrašyti į Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašą (A sąrašą)	2 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 <input checked="" type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais	5 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeneziškai gydyti	5 <input type="checkbox"/>

2.3. Midostaurinas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu ŪML, kuriai vaistiniai preparatai jau kompensuojami, gydyti.

3. Terapinės naudos vertinimas

3.1. Pateikti klinikiniai tyrimai ir jų kokybės vertinimas pagal Jadad kriterijus (maksimalus balų skaičius 5):

- Stone RMRSRS et al. Midostaurin Plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med* 2017; 377 (5): 454–64. doi:10.1056/NEJMoa1614359.
- Larson RA et al. An analysis of maintenance therapy and post-midostaurin outcomes in the international prospective randomized, placebo-controlled, double-blind trial (CALGB 10603/RATIFY) for newly diagnosed acute myeloid leukemia patients with FLT3 mutations. *Poster Presentation at American Society of Hematology - 59th Annual Meeting; December 9 - December 12, 2017; Atlanta, GA. Poster 145.*

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai							
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas		Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*	Balų suma
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
Stone et al., 2017	1			1			1	3
Larson et al., 2017	Stendinis pranešimas, įvertinti negalima							

* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balu.

** Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balu.

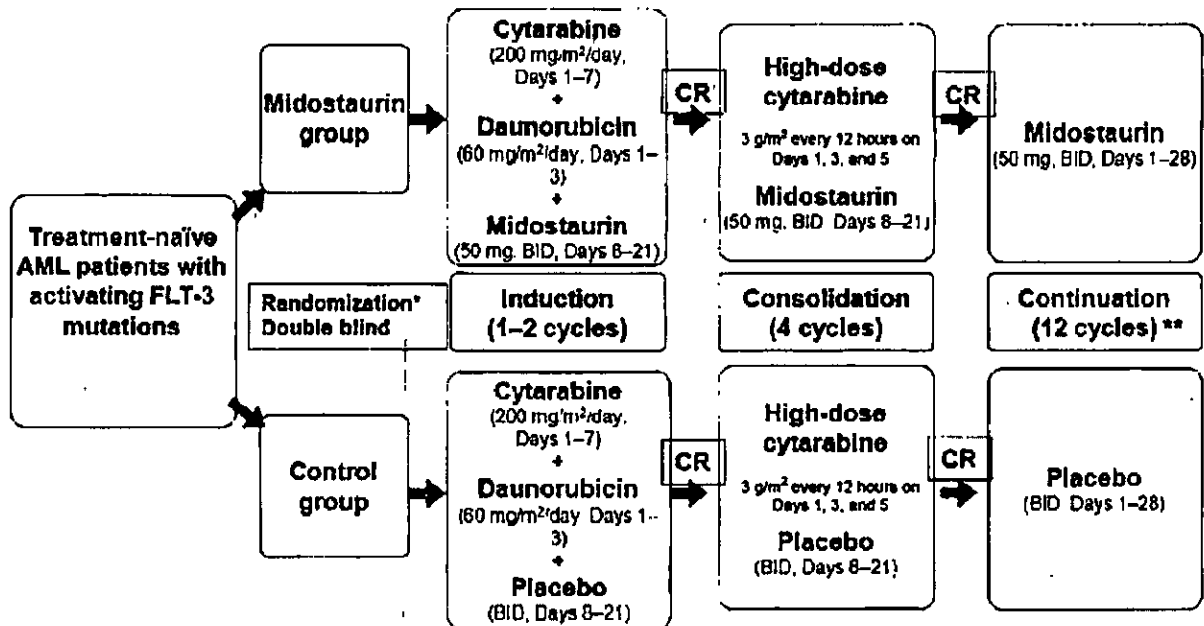
3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

3.2.1 Stone et al., RATIFY

Pateiktame straipsnyje aprašomas III fazės, daugiacentris, randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas. Tyrimo metu buvo vertinamas midostaurino poveikis naujai diagnozuota ŪML sergantiems pacientams, kuriems nustatyta *FLT3* mutacija, skiriant jo kartu su

įprastine indukcinė chemoterapija daunorubicinu ir citarabinu bei su konsoliduojančia didelių citarabino dozių chemoterapija (1 pav.). Visi pacientai gavo vienodą pradinį gydymą daunorubicinu ir citarabinu. Po pradinio gydymo tiems pacientams, kurie pasiekė remisiją, gydymas buvo tęsiamas midostaurinu arba placebo.

1 pav. Pacientų priskyrimo grupėms schema



AML = ūminė mieloidinė leukemija; bid = du kartus per dieną; CR = pilna remisija.

* Centrinė atsitiktinė trisluoksnė atranka: FLT3-TKD, FLT3-ITD su alelių santykiu $\geq 0,7$; FLT3-ITD su alelių santykiu $< 0,7$

** Iki 12 ciklų Šaltinis: doi:10.1056/NEJMoa1614359.

Į tyrimą buvo įtraukti ≥ 18 ir < 60 metų amžiaus pacientai, kuriems nustatyta neabejotina ŪML diagnozė (> 20 proc. blastų kaulų čiulpuose, remiantis Pasaulio sveikatos organizacijos klasifikacija, atmetant pacientus, kuriems, diagnozuota ūminė promielocitinė leukemija, įtraukiant pacientus, kuriems patvirtinta *FLT3* mutacija (*ITD* arba *TKD*), pagal patvirtintą *FLT3* atrankos laboratorijos protokolą, kuriems anksčiau netaikyta jokia leukemijos ar mielodisplazijos chemoterapija, išskyrus gelbstinčiąją leukaferzę, neatidėliotą leukocitozės gydymą hidroksiurea 5 ar mažiau dienų ir/ar taikyta tik viena kranialinės spindulinės terapijos dozė dėl centrinės nervų sistemos leukostazės, palaikomasis gydymas augimo faktoriais/ citokiniais).

Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kuriems pasireiškė CNS leukemija (pasireiškus neurologiniams simptomams buvo atliekama juosmeninė punkcija ir likvoro radus ŪML blastų, pacientai nebuvo įtraukiami į tyrimą). Taip pat nebuvo įtraukti pacientai, kuriems buvo diagnozuota ŪML, atsiradusi po ankstesnio kitos lokalizacijos vėžio ar kitos būklės spindulinio gydymo ar chemoterapijos; pacientai, kuriems diagnozuota ŪML ir kuriems anksčiau yra buvęs mielodisplazinis sindromas, gydytas citotoksine terapija (azacitidinu ar decitabinu) ir kurie sirgo kitomis sunkiomis ligomis (jiems buvo diagnozuotas simptominis stazinis širdies nepakankamumas; bendras bilirubino kiekis $\geq 2,5$ karto viršijantis viršutinę normos ribą).

Pacientai santykiu 1:1 randomizuoti į dvi grupes, taikant blokinę randomizaciją (po 6): (1) standartinės chemoterapijos ir midostaurino (M) arba (2) standartinės chemoterapijos ir placebo (P). Pacientai buvo stratifikuoti pagal *FLT3* mutacijos pobūdį: *TKD*, *ITD* su alelių santykiu $< 0,7$ ir *ITD* su alelių santykiu $\geq 0,7$.

Pacientams taikytas standartinis indukcinis chemoterapinis gydymas. Tiems, kurie pasiekė visišką remisiją po indukcijos, taikyta konsoliduojanti chemoterapija, o vėliau tęstas palaikomasis gydymas iki 12 papildomų ciklų (kiekvienas ciklas truko 28 dienas) midostaurinu arba placebo tiems pacientams, kuriems visiška ligos remisija išliko po konsoliduojančios chemoterapijos.

Būklė vertinta kaip visiška remisija, kai vėliausiai 60 klinikinio tyrimo dieną kaulų čiulpuose ar kituose audiniuose (esant ekstramedulinei leukemijai) rasta mažiau nei 5% blastų, daugiau nei 1000/ML neutrofilų absoliučiais skaičiais, daugiau nei 100 000/ μ L trombocitų bei nenustatyta blastų periferiniame kraujyje.

Taikytas gydymas:

- Indukcinė chemoterapija daunorubicinu (60 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto, greita intraveninė infuzija vieną kartą per dieną 1, 2, 3 dienomis) ir citarabinu (200 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto tęstinė intraveninė infuzija vieną kartą per dieną 1 – 7 dienomis) bei midostaurinu (50 mg vartojant per burną du kartus per dieną, 8 – 21 gydymo dienomis) arba placebo.
- Konsoliduojanti chemoterapija (keturi 28 dienų ciklai, pasiekus visišką remisiją po indukcinės chemoterapijos) didelėmis citarabino dozėmis (3000 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto, intraveninė infuzija per 3 valandas kas 12 valandų vieną kartą per dieną 1, 3, 5 dienomis) kartu su midostaurinu (50 mg vartojant per burną 2 kartus per dieną, 8 – 21 gydymo dienomis) arba placebo.
- Palaikomajam gydymui pacientams, kuriems pasiekta visiška remisija, vartojamas tik midostaurinas (50 mg 2 kartus per dieną kasdien, kol pasireikš ligos atkrytis, iki 12 ciklų, kurių kiekvieno trukmė 28 dienos) arba placebo.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (angl. *overall survival* – OS), kuris apibūdintas kaip laikas nuo randomizacijos iki mirties dėl bet kokios priežasties.

Svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis: išgyvenimas be įvykių (angl. *event free survival* – EFS). EFS buvo apibrėžtas kaip nepasiekta visiška remisija per 60 dieną nuo tiriamojo vaistinio preparato vartojimo pradžios pagal tyrimo protokolą arba ligos atkrytis, arba mirtis dėl bet kokios priežasties.

Kitos antrinės vertinamosios baigtys: išgyvenamumas be ligos (angl. *disease free survival*, DFS) ir visiškos remisijos dažnis.

Į tyrimą įtrauktų pacientų amžiaus mediana buvo 48 metai (18 – 60 m.). Placebo grupėje buvo daugiau moterų ($n = 212$, 59,4%) palyginus su midostaurino grupe ($n = 186$, 51,7%) ($p = 0,04$). FLT3 mutacijų potipiai buvo vienodai pasiskirstę tarp abiejų tiriamųjų grupių. Daugumos midostaurino grupės pacientų (90%, 323 iš 360) būklė pagal ECOG kriterijus buvo įvertinta 0 arba 1. Placebo grupėje ši dalis buvo 87% (310 iš 357). Daugumos likusių pacientų būklė atitiko 2 funkcinę klasę pagal ECOG. Rezultatai vertinti ITT populiacijoje. OS įvertintas praėjus mažiausiai 3,5 metų po paskutinio paciento randomizacijos. Tarp 359 pacientų, kurie išgyveno, stebėjimo laiko mediana buvo 59 mėnesiai.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pasiekta ir įvertinta (necenzūruojant dėl kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacijos (KKLT)). Bendrojo išgyvenamumo mediana midostaurino grupėje buvo 74,7 mėn. (95% PI [31,5 – nepasiekta]), placebo grupėje 25,6 mėn. (95% PI [18,6 – 42,9]), $p = 0,009$. Nustatytas 23% santykinės rizikos sumažėjimas midostaurinu gydytiems pacientams (rizikos santykis (RS) 0,774 (95% PI 0,629-0,953, $p=0,0078$)). Po maždaug trejų metų stebėjimo OS *Kaplan-Meier* kreivėse matomas plato (labai nedaug mirčių tiek M, tiek P grupėse įvyko po 3-ųjų stebėjimo metų), dėl kurio ir susidaro itin didelis OS trukmės medianos skirtumas. Placebo grupėje apie pusę mirčių įvyko iki 3-ųjų stebėjimo metų. Todėl svarbu įvertinti ir vidutinį OS, kuris buvo 47 mėn. M grupėje ir 41 mėn. P grupėje.

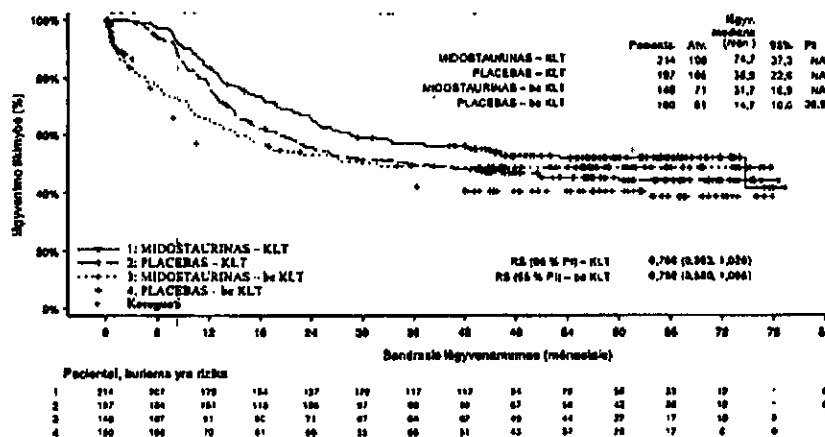
Didelei pacientų daliai tyrime buvo atlikta KKLT (viso 57% pacientų, pirmos visiškos remisijos (VR1) metu ji buvo atlikta 28,1% pacientų midostaurino grupėje ir 22,7% pacientų placebo grupėje).

KKLT dažnis tarp grupių nesiskyrė. Bendro išgyvenamumo rezultatai buvo cenzūruoti dėl KKLT. Apskaičiuotas mirties rizikos santykis tarp dviejų grupių buvo palankesnis midostaurinui (RS 0,75 [95% PI 0,54-1,03]; $p = 0,0373$).

Pastaba

Pareiškejas pateiktams Pareiškos įrašyti vaistini preparatą į kompensavimo sąrašus forma prideda pateikia pavėkslą, kuriame parodo OS *Kaplan-Meier* kreivę pagal KKLT pogrūpius. Bendrojo išgyvenamumo mediana pacientams, kuriems nebuvo atlikta KKLT, M grupėje buvo 31,7 mėn. vs 14,7 mėn. P grupėje (RS 0,798, 95% PI 0,583 - 1,098).

2 pav. Bendrojo išgyvenamumo *Kaplan-Meier* kreivė pagal KKLT pogrūpius

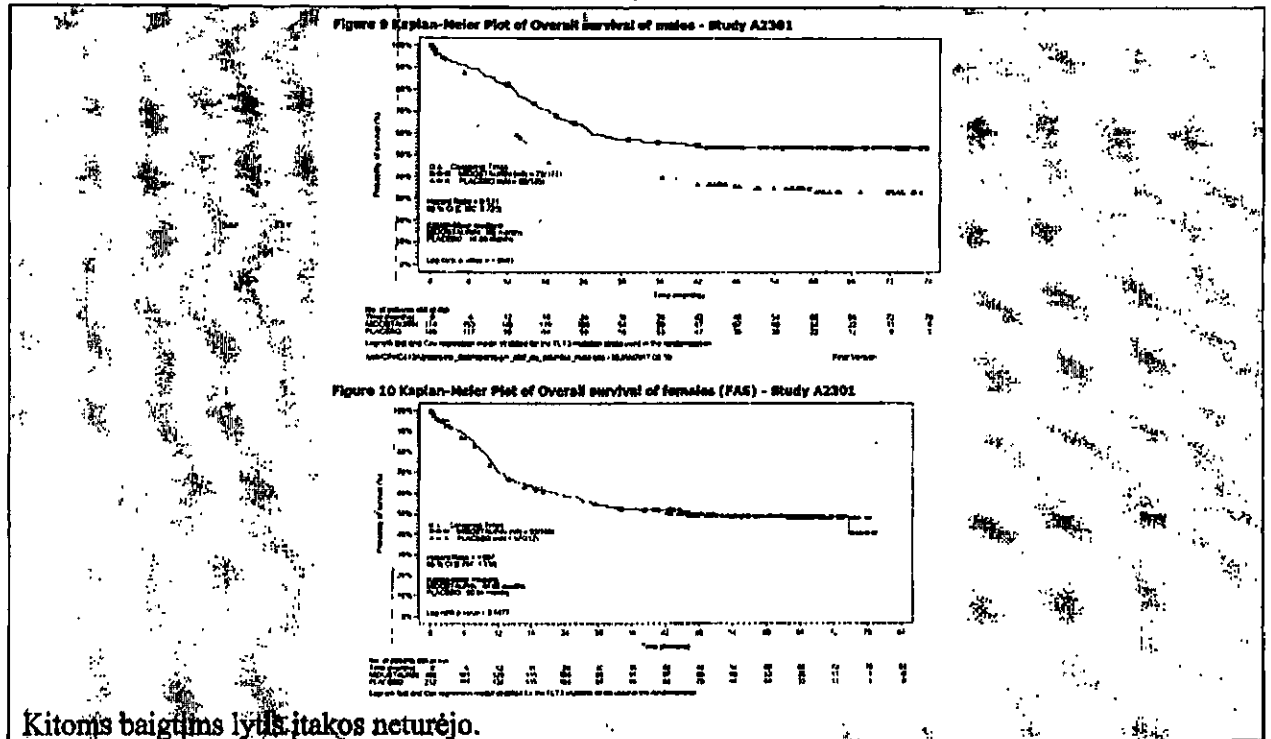


Pogrūpių analizė pagal šį požymį nebuvo iš anksto numatyta klinikinio tyrimo protokole. Šie duomenys yra įrašyti ir Europos viešame vaisto vertinimo protokole (angl. European public assessment report, EPAR)¹.

Vertinant OS tarp skirtingos lyties pacientų (analizė buvo numatyta klinikinio tyrimo protokole), nustatyta, jog OS moterims, gydytoms midostaurinu, nebuvo ilgesnis palyginti su placebo: vyrams RS 0,53, 95% PI: 0,39 - 0,72), moterims OS skirtumo gydant M ar P nustatyta nebuvo (RS 1,01, 95% PI: 0,76-1,34).

3 pav. Bendrojo išgyvenamumo *Kaplan-Meier* kreivės skirtingoms lytims

¹ European Public Assessment Report, Rydapt, Procedure No. EMEA/H/C/004095/0000



Kitoms baigtims lygis įtakos neturėjo.

Skirtingi FLT3 mutacijų potipiai reikšmingos įtakos bendram išgyvenamumui neturėjo.

Vertinant svarbiausia antrinę vertinamąją baigtį, nustatytas statistiškai reikšmingai geresnis EFS midostaurino grupėje lyginant su placebo grupe (atitinkamai 8,2 mėnesio ir 3,0 mėnesio). Midostaurino grupės pacientams buvo nustatyta 21,6 % mažesnė įvykių tikimybė (RS 0,78; 95% PI 0,66-0,93; $p = 0,002$ [vienpusė]).

DFS mediana midostaurino grupėje buvo 26,7 mėn. (19,4 - nenustatyta) ir placebo grupėje – 15,5 mėn. (11,3-23,5), RS 0,71 (95 % PI 0,55-0,92), $p = 0,0051$.

VR 60-ąją dieną nuo gydymo pradžios statistiškai patikimai tarp grupių nesiskyrė (58,9% midostaurino grupėje ir 53,5% placebo grupėje; $p = 0,073$). Laiko iki VR mediana tarp grupių nesiskyrė ir buvo 35 dienos (20 – 60 d.).

3.2.2 Larson et al.

Vertinti pateiktas standinis pranešimas

Autoriai atliko iš anksto neplanuotą aukščiau aprašytame tyrime dalyvavusių pacientų pogrupio analizę. Analizė autoriai norėjo įvertinti palaikomojo gydymo įtaką bendrosioms pacientų išeitimams. Tam atlikta DFS analizė tarp tų pacientų, kurie pradėjo palaikomąjį gydymą VR1 metu (analizė pagal iš anksto numatytą žymenį (angl. *landmark analysis*)).

Į analizę įtraukti pacientai, kurie per 60 dienų nuo tyrimo pradžios pasiekė VR ir pradėjo vartoti palaikomąjį gydymą midostaurinu arba placebo. Stebėjimo laiko po įtraukimo mediana buvo 59 mėnesiai. Pagal protokolą VR pasiekė 403 pacientai, vienodai abejose grupėse. Dar 101 pacientas pasiekė VR praėjus daugiau nei 60 dienų, tačiau jie nebuvo įtraukti į analizę.

Pacientų, kurie pradėjo palaikomąjį gydymą VR1 metu (I-oji grupė) ($n = 174$), ir likusių (kurie nepradėjo palaikomojo gydymo 60 tyrimo dieną ir/arba nepasiekė VR, $n = 543$) (II-oji grupė), amžius nesiskyrė, tačiau I-oje grupėje buvo daugiau moterų nei vyrų (atitinkamai 47% ir 58%, $p = 0,01$). Be to I-osios grupės pacientų būklė pagal FLT3 mutaciją ir citogenetinius duomenis buvo palankesnė nei II-osios grupės.

Toliau analizuoti pacientai, kurie pradėjo palaikomąjį gydymą VR1 metu ($n = 174$). Tarp jų, midostauriną vartojo 60% pacientų ($n = 105$), placebo: 40% ($n = 69$).

Vertinti su gydymo efektyvumu susiję įvykiai. Palaikomojo gydymo metu įvykių nustatyta 31 midostaurino grupės pacientui (30%; ligos atkrytis – 30, mirtis – 1 pacientui) ir 22 placebo grupės pacientams (32%, visi įvykiai – ligos atkryčiai).

Nustatyta, kad DFS tarp grupių nesiskyrė (RS=0,83 [95% PI 0,48-1,43]; p=0,49).

Klinikinio tyrimo palaikomojo gydymo dalies pabaigoje 60 pacientų (57%) tęsė gydymą midostaurinu ir 44 (64%) placebo.

Pacientų, pradėjusių palaikomąjį gydymą VR1 metu, bendrasis išgyvenamumas nesiskyrė nuo tų, kurie pradėjo jį vėliau (RS=0,96 [95% PI 0,58-1,59]; p=0,86).

3.3. Vaistinio preparato saugumas

3.3.1 Stone et al., RATIFY

Sunkių nepageidaujamų reakcijų (3-4-ojo laipsnio) dažnis midostaurino ir placebo grupės pacientams buvo panašus (78% ir 75,2%). Midostaurino grupės pacientams dažniau stebėta 3-5 laipsnio anemija (92,7% ir 87,8%, p = 0,03), taip pat 3-5-ojo laipsnio bėrimų (14,1% ir 7,6%, p = 0,008). Placebo grupės pacientams palyginti su midostaurino grupės pacientais statistiškai patikimai dažniau pasireiškė vėmimas (10 % ir 6%, p = 0,05).

Kitos dažniausios vaistinio preparato sukeltos nepageidaujamos reakcijos (NRV) midostauriną vartojusiems pacientams buvo febrili neutropenija (83,4 %), pykinimas (83,4%), eksfoliacinis dermatitas (61,6 %), vėmimas (60,7 %), galvos skausmas (45,9 %), petechijos (35,8 %) ir karščiavimas (34,5 %).

Dažniausios 3-4-ojo laipsnio NRV buvo febrili neutropenija (83,5 %), limfopenija (20,0 %), su medicinos prietaisu susijusi infekcija (15,7 %), eksfoliacinis dermatitas (13,6 %), hiperglikemija (7,0 %) ir pykinimas (5,8 %). Dažniausi 3-4-ojo laipsnių laboratorinių tyrimų pokyčiai buvo absoliutaus neutrofilų skaičiaus sumažėjimas (85,8 %), hemoglobino koncentracijos sumažėjimas (78,5 %), ALT koncentracijos padidėjimas (19,4 %) ir hipokalemija (13,9 %).

Dėl pasireiškusių bet kurios nepageidaujamos reakcijos tiriamojo vaistinio preparato vartojimą turėjo nutraukti 3,1 % midostauriną vartojusių pacientų, lyginant su 1,3 % placebo vartojusių pacientų. Dažniausiai pasireiškusi 3-4-ojo laipsnio NRV, dėl kurios prirėikė nutraukti midostaurino vartojimą buvo eksfoliacinis dermatitas (1,2 %).

Didesnei daliai midostauriną gydytų pacientų pasireiškė > 60 msec pailgėjęs QTc (18,4% midostaurino grupėje ir 10,7% placebo).

Palaikomojo gydymo fazės metu NRV dažniau pasireiškė midostauriną vartojusiems pacientams. NRV, kurių dažniau pasireiškė midostauriną vartojusiems pacientams palaikomojo gydymo metu buvo šios: pykinimas (46,4 %, lyginant su 17,9 %), hiperglikemija (20,2 %, lyginant su 12,5 %), vėmimas (19 %, lyginant su 5,4 %) bei QT intervalo pailgėjimas (11,9 %, lyginant su 5,4 %). Dėl NRV palaikomojo gydymo fazės metu midostauriną turėjo nutraukti 1,2 % pacientų .

3.3.2 Larsons et al.

Apie saugumą papildomų duomenų nepateikta.

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui	3 □
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda	6 □
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi	7 ■

nauju vaistiniu, pogrupiui	
Vaistinis preparatas suteikia pridėtine terapine naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtine terapine naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui***	9 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtine terapine naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 <input type="checkbox"/>

*Pridėtine terapine nauda – vaisto sukeliamas papildomas teigiamas poveikis, pvz., geresnis simptomų slopinimas, mažesnis nepageidaujamas poveikis.

**Reikšminga pridėtine terapine nauda – ligos išgydymas, sergamumo rodiklių mažėjimas, mirtingumo rodiklių mažėjimas, neįgalumo sumažinimas, darbingumo atkūrimas ir pan.

***Pacientų pogrupis – tam tikra liga sergančių pacientų dalis (kai vaisto indikacijai taikomi tam tikri apribojimai, pvz., lydinčios ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

4. Išvada

Terapinė vertė – 11 balų (18-60 metų vyrams)

Midostaurinas yra proteinkinazių inhibitorius. Tai nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu ŪML, kuriai vaistai jau kompensuojami, gydyti.

Pareiškėjas siūlo kompensuoti preparatą suaugusiems pacientams, kurie serga naujai diagnozuota ŪML ir kuriems nustatyta FLT3 mutacija, skiriant kartu su įprastine indukcinė chemoterapija daunorubicinu ir citarabinu bei konsoliduojančiąja chemoterapija didelėmis citarabino dozėmis; pacientams, kuriems pasiekta visiška remisija tęsiant palaikomąjį gydymą vien midostaurinu.

Midostaurino efektyvumas vertintas RATIFY klinikinio tyrimo metu. Jame pacientams taikytas gydymas įprastine chemoterapija, papildomai skiriant midostauriną arba placebą. Pastebėta, kad klinikiniame tyrime dalyvavo išskirtinai jauni pacientai, tuo tarpu klinikinėje praktikoje pacientai, kurie serga ŪML su FLT3 mutacija dažnai yra vyresnio amžiaus, nei tiriamieji klinikiniam tyrimui. Gana didelei pacientų, dalyvavusių tyrime, daliai buvo atlikta KKLT, ir klinikinėje praktikoje tokia dalis veikiausiai nebus pasiekta.

Vis dėl to, suaugusiems 18-60 metų pacientams, kurie serga naujai diagnozuota ŪML ir kuriems nustatyta FLT3 mutacija, midostaurino ir įprastinės indukcinės ir konsoliduojančios chemoterapijos derinys, yra veiksmingesnis nei vien tik įprasta indukcinė ir konsoliduojanti chemoterapija. Šis derinys statistiškai patikimai prailgina išgyvenamumą be ligos progresijos abiejų lyčių 18-60 metų pacientams, tačiau bendrąjį išgyvenamumą tik vyrams.

Pareiškėjas turi pateikti paaiškinimą dėl bendrojo išgyvenamumo moterims, nes pagal pateikto klinikinio tyrimo duomenis, midostaurinas joms suteikia papildomą pasirinkimą su tokia pat kaip kontroliniai preparatai terapine nauda.

Lentelėje žemiau pateikiami kitų šalių HTA agentūrų sprendimai:

<p>CADTH (Kanada)</p>	<p>pERC recommends the reimbursement of midostaurin in combination with standard cytarabine and daunorubicin induction and cytarabine consolidation chemotherapy for the treatment of adult patients with newly diagnosed FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3)-mutated acute myeloid leukemia (AML). Reimbursement should be for patients who are deemed fit to receive standard induction and consolidation chemotherapy. The recommendation does not include the maintenance phase of therapy.</p> <p>The Committee made this recommendation because it was satisfied that there is a net clinical benefit of the addition of midostaurin in this patient population compared with placebo based on a statistically significant and clinically meaningful improvement in overall survival (OS). pERC made this recommendation even though it acknowledged that there were no data on quality of life and that treatment with midostaurin is associated with manageable but not insignificant toxicities.</p> <p>pERC agreed that midostaurin aligns with patient values of symptom control, disease control, and the need for an effective treatment option that prolongs survival.</p> <p>The Committee concluded that, based on the submitted economic analysis and at the submitted price, midostaurin in combination with standard cytarabine and daunorubicin induction and cytarabine consolidation chemotherapy is cost-effective in patients with newly diagnosed FLT3-mutated AML when compared with standard of care. However, pERC concluded that the market uptake may be greater than estimated; therefore the submitted budget impact of the addition of midostaurin to standard of care may be underestimated and the actual budget impact may be substantially greater.</p> <p>https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_midostaurin_rydapt_all_fn_rec.pdf</p>
<p>SMC (Škotija)</p>	<p>Midostaurin (Rydapt®) is accepted for use within NHS Scotland.</p> <p>Indication under review: In combination with standard daunorubicin and cytarabine induction and high-dose cytarabine consolidation chemotherapy, and for patients in complete response followed by midostaurin single agent maintenance therapy, for adult patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (AML) who are FMS like tyrosine kinase 3 (FLT3) mutation-positive.</p> <p>In a randomised, double-blind, phase III study of adults (aged <60 years) with FLT3 mutation positive AML, the addition of midostaurin to standard intensive chemotherapy regimen resulted in improved overall survival when compared with addition of placebo.</p> <p>This SMC advice takes account of the benefits of a Patient Access Scheme (PAS) that improves the cost-effectiveness of midostaurin. This advice is contingent upon the continuing availability of the PAS in NHS Scotland or a list price that is equivalent or lower.</p> <p>This advice takes account of views from a Patient and Clinician Engagement (PACE) meeting.</p> <p>https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/midostaurin-rydapt-for-aml-fullsubmission-133018/</p>

HAS (Prancūzija)	<p>Midostaurine is indicated: <...> In combination with standard chemotherapy for induction and consolidation followed by maintenance therapy with midostaurine monotherapy in adult patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) with mutation of the Fms-like tyrosine kinase receptor 3 gene (FLT3) who are eligible for intensive chemotherapy and for whom there is no appropriate therapeutic alternative."</p> <p>https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-11/cteval312_rydapt_atu_annexe_cd_2017_11_22.pdf</p>
NICE (Jungtinė Karalystė)	<p>Midostaurin is recommended, within its marketing authorisation, as an option in adults for treating newly diagnosed acute FLT3-mutation-positive myeloid leukaemia with standard daunorubicin and cytarabine as induction therapy, with high-dose cytarabine as consolidation therapy, and alone after complete response as maintenance therapy. It is recommended only if the company provides midostaurin with the discount agreed in the patient access scheme.</p> <p>https://www.nice.org.uk/guidance/ta523/chapter/1-Recommendations</p>
TLV (Švedija)	<p>In view of the fact that the disease is of a very high severity and that the cost is judged to be reasonable in relation to the benefit of treatment, TLV decides that the orphan drug Rydapt is subsidized and included in the high-cost protection.</p> <p>https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/generell-subvention/arkiv/2018-01-31-rydapt-ingar-i-hogkostnadsskyddet.html</p>
iQwig (Vokietija)	<p>[vaistas priskiriamas orfaniniams vaistams, todėl jo terapinė vertė Vokietijoje nėra vertinama]</p>

Viršininkas



Gintautas Barcys