

Farmakoeconomická analýza pro léčivý přípravek

XOSPATA

k terapií relabující nebo refrakterní akutní myeloidní leukemie s mutací FLT3

Celý název přípravku: XOSPATA 40MG TBL FLM 84

Účinná látka: gilteritinib

mechanismus účinku: Inhibitor FLT3

Výrobce: Astellas Pharma s.r.o.

indikace dle SPC:

Přípravek Xospata je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů, kteří mají relabující nebo refrakterní akutní myeloidní leukemii (AML) s mutací FLT3.

Stav LP v ČR: registrovaný, stanovena **první dočasná úhrada** na 24 měsíců od 10.5.2021. Vyhodnocen jako **vysoce inovativní LP**.

Úhradové omezení:

Gilteritinib je hrazen jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s relabující akutní myeloidní leukemii s mutací FLT3 (typu FLT3-ITD nebo FLT3-TKD), v prvním relapsu onemocnění. Jedná se o pacienty o dobrém stavu výkonnosti, ECOG 0-1. Pacienti nesmějí vykazovat primární refrakteritu k předchozí léčbě (nedosažení odpovědi dostatečné pro provedení transplantace) a mutace FLT3 musí být prokázána před zahájením léčby gilteritinibem. Terapie je hrazena do progresse onemocnění, provedení transplantace hematopoetických kmenových buněk či do nepřijatelné toxicity dle toho, co nastane dříve¹.

Relevantní komparátory:

V současné době jedinou cílenou léčbou R/R AML s mutací FLT3 je gilteritinib. Pro účely srovnání lze použít mix dvou chemoterapeutických režimů, které lze podat v podmínkách ČR: **FLAG-IDA*** a **nízkodávkovaný cytarabin**. Tyto režimy byly zároveň použity v komparátorové větvi ve zdrojové studii ADMIRAL^{1,3,4,5}.

*FLAG-IDA: intenzivní režim, podává nárazově se Fludarabin, cytarabin, idarubicin a G-CSF

Specifikace analýzy:

- Byla realizována analýza typu **cost-effectiveness**
- Analýza byla realizována z perspektivy nemocnice
- Do této analýzy byly započítány pouze náklady na cenu léčiv, nebyly zahrnuty náklady na úpravu do finální lékové formy, náklady spojené aplikací a náklady spojené s prevencí a terapií nežádoucích účinků.

Výsledky:

Účinnost a bezpečnost:

Data o účinnosti a bezpečnosti byly čerpány ze studie ADMIRAL⁵.

Gilteritinib snižoval celkovou mortalitu o 36 % oproti kontrolnímu rameni, kde byly podávány dostupné chemoterapeutické režimy, medián celkového přežití zvýšil o 3,7 měsíce, což je prodloužení o cca 60 %.

SUKL stanovil v hodnotící zprávě přínos utilit pro terapií gilteritinibem na 1,83 QALY a pro chemoterapií 1,19 QALY³.

V otázce bezpečnosti není ve zdrojové studii uvedena celková četnost NÚ grade 3 a vyšší pro obě ramena. Autoři uvádí četnost nežádoucích účinků spojených s léčbou přepočtenou na jednoho pacienta na rok, a sice:

rameno gilteritinibu: 19,34, a
rameno chemoterapie 42,44.

Lze tedy říct, že gilteritinib je cca 2x příznivější z hlediska bezpečnostního profilu. Mezi nejčastější NÚ grade 3 a vyšší patří febrilní neutropenie, anemie a trombocytopenie.

Bylo spočítáno „win ratio gilteritinib VS chemoterapie“ pro četnost NÚ grade 3 a vyšší v prvních 30 dnech léčby jako hodnota cca 0,5, dále pak za celou dobu sledování, kde došlo k obrácení poměru na hodnotu cca 2. V prvních 30 dnech je tedy gilteritinib „bezpečnější“, z hlediska delšího časového horizontu je „bezpečnější“ chemoterapie.

tab. č. 1: Nejdůležitější výsledky parametrů účinnosti ze studie ADMIRAL.

rameno	HR v parametru úmrtí gilteritinib VS chemoterapie	medián overall survival (měsíce)	Complete remission	Partial remission	Objective responsive rate
Gilteritinib	0,64 95% CI 0,49 - 0,83	9,3	21,1 %	13,4 %	67,6 %
Chemoterapie	1	5,6	10,5 %	4,0 %	25,8 %

Náklady:

Cena za jedno balení LP Xospata k datu 27.8.2021 je:

XOSPATA 40MG TBL FLM 84

386 687 Kč

Gilteritinib lze dávkovat ve dvou režimech. Ve standardním se podává 120 mg denně. Pokud nedojde po čtyřech týdnech k odpovědi na léčbu, lze dávku zvýšit na 200 mg denně. Užívání má pokračovat, dokud z něj má pacient klinický prospěch nebo do projevů nepříjemné toxicity². Předpokládaný počet pacientů vyžadujících tuto terapii je 1-5⁶.

Cena byla spočtena za půl roku terapie. Vzhledem k tomu, že režim FLAG-IDA se podává většině pacientů jednorázově⁵, přepočet ramena chemoterapie na jeden měsíc by mohl být zavádějící.

Režim	Cena za jeden měsíc terapie vč. DPH (FLAG-IDA 1 cyklus)	Cena za půl roku terapie vč. DPH (FLAG-IDA 1 cyklus)	Poměr cen vůči nejlevnějšímu
XOSPATA 40MG TBL FLM 84 standartní dávkování	420 199,87 Kč	2 521 199 Kč	203
XOSPATA 40MG TBL FLM 84 vyšší dávkování	657 367,89 Kč	3 944 207 Kč	318
CHEMOTERAPIE režim FLAG-IDA a low dose cytarabin v poměru 3:2	<i>Potenciálně zavádějící údaj</i>	12 413 Kč	1

Cena za chemoterapii byla spočtena následovně:

„Ramen“ chemoterapie je složeno ze dvou režimů – FLAG-IDA a nízkodávkovaný cytarabin. Ve studiích ADMIRAL bylo zastoupení high intensity a low intensity režimů v poměru 3:2. Tento poměr byl zohledněn i při výpočtu ceny v této analýze.

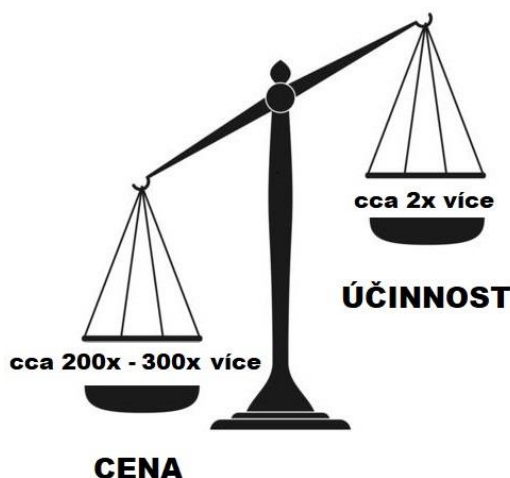
Dávkování režimu FLAG-IDA vychází ze studie Rubia et al⁷. publikované v roce 2002. Fludarabin 30 mg/m²/den po dobu čtyř dní, cytarabin 2 g mg/m²/den po dobu čtyř dní, idarubicin 10 mg mg/m²/den po dobu tří dní, G-CFS 300 ug/m²/den šest dní, a dále 263 ug/m²/den po dobu sedmi dní. Ve studiích ADMIRAL pouze 6 % pacientů z kontrolního ramena obdrželo druhý cyklus FLAG-IDA režimu. Toto množství bylo zohledněno při kalkulaci.

Nízkodávkovaný cytarabin byl počítán pro dávku 40 mg denně po dobu deseti dní každé čtyři týdny⁸. Každý den byla použita nová lahvička bez ohledu na zbylé množství.

Pro výpočet byly použity konkrétní LP dle aktuálního pozitivního listu: Fludarabin Teva 25MG/ML INJ/INF CNC SOL 1X2ML, Cytarabin accord 100MG/ML INJ/INF SOL 1X20ML, ZAVEDOS 5MG INJ PLV SOL 1, ZARZIO 30MU/0,5ML INJ/INF SOL ISP 5X0,5ML, Cytarabin accord 100MG/ML INJ/INF SOL 1X10ML

Nákladová efektivita:

Z údajů o účinnosti a bezpečnosti vyplývá, že gilteritinib je přibližně dvakrát tak účinnější a bezpečnější než chemoterapie. Na druhou stranu, cena je dvěstěkrát až třistakrát vyšší než chemoterapie – záleží na délce užívání gilteritinibu.



Obr. č. 1: Schématické znázornění nákladové efektivity gilteritinibu VS chemoterapie

Pokud by byl uvažován jako jediný parametr účinnosti HR pro celkové přežití, je použití gilteritinibu přibližně **130x nákladově méně efektivní** pro standardní dávkování a při vyšším dávkování **200x nákladově méně efektivní** než chemoterapie z hlediska **půlročního časového horizontu**.

Dle hodnotící zprávy LP XOSPATA dostupné na SUKL je ICUR **4 412 896 Kč/QALY** v porovnání s nízkodávkovaným cytarabinem a **4 301 313 Kč/QALY** oproti FLAG-IDA³. Aby LP získal trvalou úhradu, musí mít ICUR pod 1 200 000/QALY. V tuto chvíli je XOSPATA vyhodnocena jako **vysoce inovativní**.

Závěr:

Předmětem této farmakoekonomické analýzy léčivý přípravek XOSPATA 40 MG FLM TBL k terapií relabujících nebo refrakterní akutní myeloidní leukémie s mutací FLT3. Tento lék je v této chvíli jediný cíleně působící, další možnost léčby je pouze chemoterapie. Xospata je hodnocena jako vysoce inovativní LP, má stanovenou první dočasnou úhradu na 24 měsíců. Ve studii ADMIRAL (Perl et al., 2019) prokázal v porovnání s dostupnou chemoterapií přibližně dvakrát tak vyšší účinnost dvakrát tak lepší bezpečnostní profil. Výjimkou byla podskupina pacientů s primárně refrakterním typem, kteří nepodstoupili HSCT, u nichž nebyl žádný benefit z léčby. Na druhou stranu, půlroční terapie je cca 200krát až 300krát nákladnější než léčba dostupnou chemoterapií. Cena za jedno balení LP Xospata je momentálně v podmínkách FNOL 386 687 Kč vč. DPH. Podávání LP Xospata je tedy 130krát až 200krát méně nákladově efektivní než chemoterapie. SUKL stanovil průměrný ICUR 4 357 104 Kč/QALY.

Zdroje:

1. www.sukl.cz
2. SPC LP XOSPATA 40MG TBL FLM 84
3. Hodnotící zpráva LP XOSPATA 40MG TBL FLM 84, dostupné na <https://www.sukl.cz/modules/procedures/index.php?data%5Bspzn%5D=&data%5Bname%5D=xospata&data%5Bcode%5D=&data%5Batc%5D=&data%5Bsubstance%5D=&data%5Bstate%5D=all>
4. www.uptodate.com
5. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory *FLT3*-Mutated AML. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1728-1740. doi:10.1056/NEJMoa1902688
6. Žádost o schválení nového léčivého přípravku Xospata, FNOL
7. de la Rubia J, Regadera A, Martín G, et al. FLAG-IDA regimen (fludarabine, cytarabine, idarubicin and G-CSF) in the treatment of patients with high-risk myeloid malignancies. *Leuk Res*. 2002;26(8):725-730. doi:10.1016/s0145-2126(02)00003-6
8. Heiblig M, Elhamri M, Tigaud I, et al. Treatment with Low-Dose Cytarabine in Elderly Patients (Age 70 Years or Older) with Acute Myeloid Leukemia: A Single Institution Experience. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016;8(1):e2016009. Published 2016 Jan 1. doi:10.4084/MJHID.2016.009