

# **MONOGRAFIA**

SINTESI

## **Medicinale RYDAPT (midostaurina)**

Leucemia Mieloide Acuta

## 1 SINTESI DELLA VALUTAZIONE

Il farmaco è ammesso alla rimborsabilità limitatamente alla seguente indicazione: *“in combinazione con chemioterapia standard di induzione con daunorubicina e citarabina e di consolidamento con citarabina ad alte dosi per pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi con mutazione FLT3 positiva”*.

### 1.1 SINTESI DELLE EVIDENZE

#### *Sintesi delle prove di efficacia e di sicurezza*

Sono disponibili i risultati di uno studio randomizzato di fase III (RATIFY, NCT00651261), in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico (225 centri di 17 paesi, 24 centri in Italia) su 717 pazienti con LMA di nuova diagnosi, con mutazione FLT3 e non precedentemente trattati con antineoplastici, randomizzati a ricevere midostaurina (n. 360) oppure placebo (n.357) in aggiunta alla chemioterapia standard di induzione (daunorubicina e citarabina) e consolidamento (citarabina ad alte dosi), e con una successiva fase di mantenimento con midostaurina in monoterapia oppure placebo.

Lo studio includeva solo pazienti di età inferiore ai 60 anni. Nel protocollo dello studio si afferma che la scelta di includere **solo pazienti con età inferiore a 60 anni** era motivata dalla tossicità correlata all'età delle alte dosi di citarabina nella fase di consolidamento. Erano esclusi pazienti con - elevati livelli di bilirubina, - leucemia promielocitica acuta (M3), - LMA secondaria, - insufficienza cardiaca congestizia, - pregressa sindrome mielodisplasica trattata con chemioterapici.

Il protocollo di studio non prevedeva il trapianto allogenico in caso di risposta completa, che era lasciato alla discrezione dello sperimentatore e della fattibilità; nel corso dello studio è stato eseguito in oltre il 50% dei pazienti. I pazienti che avevano ricevuto un trapianto non dovevano proseguire il trattamento con midostaurina/placebo.

L'età mediana dei pazienti era di 48 anni, e nella maggioranza dei casi (88%) il PS ECOG era di 0-1. Le caratteristiche cliniche della popolazione al basale erano bilanciate fra i due gruppi di trattamento, ad eccezione del sesso (le donne erano il 51,7% nel braccio midostaurina ed il 59,4% nel braccio placebo).

L'endpoint principale era la sopravvivenza globale (OS). Ad un follow-up mediano di 59 mesi, si è osservata una riduzione del rischio di morte del 22% per il gruppo in trattamento con midostaurina rispetto al gruppo placebo (HR:0,78, 95%CI:0,63-0,96, p=0.009). Il vantaggio assoluto di sopravvivenza a 4 anni è stato del 7,1% (51,4% per midostaurina e 44,3% per il gruppo placebo). La durata mediana del trattamento è stata di 3 mesi. Nelle analisi esplorative di sottogruppo della OS per genere si osserva un beneficio solo nel sesso maschile (HR 0.54, 95%CI 0.40-0.73), non in quello femminile (HR 1.00, 95%CI 0.75-1.33). Si è anche osservato un vantaggio per midostaurina sulla sopravvivenza libera da eventi (HR: 0,78, 95%CI: 0,66-0,93,p=0,002) e sulla sopravvivenza libera da malattia (p=0.01).

Non si sono osservate differenze significative tra i due bracci in termini di Remissione Completa (RC), pari a 59% per midostaurina e a 54% per il gruppo placebo (p=0.15).

Un trapianto allogenico nel corso della malattia è avvenuto nel 57% dei pazienti; la percentuale di pazienti che hanno ricevuto un trapianto era significativamente più alta nei centri non-Nord Americani (61.3%) rispetto a quelli Nord Americani (48.3%). Il tasso di trapianti **durante** la prima Remissione Completa è stato del 28% (101/360) nel braccio midostaurina e del 22.7% (81/357) nel braccio placebo (p=0.10). La mediana della OS dopo il trapianto durante la prima remissione completa non è stata raggiunta in entrambi i gruppi (midostaurina: IC95% 69,8 mesi- NR; Placebo: IC95% 21,8 mesi- NR, p=0,07). Tra i 227 pazienti che hanno ricevuto un trapianto **dopo** la prima RC, non si è osservato un effetto del trattamento (p=0.85). All'analisi di sensibilità per la OS con dati censurati al momento in cui il paziente ha effettuato il trapianto, non si osservano differenze significative tra i due gruppi (OS a 4 anni: midostaurina 63.4%, placebo 55.7%, p =0.08).

L'incidenza di eventi avversi combinati di grado 3-4-5 è stata paragonabile nei due gruppi, con l'eccezione di anemia (93% vs 88%) e rash (14% vs 8%), più frequenti nel gruppo midostaurina. Eventi avversi serious (da sito clinicaltrial.gov) sono stati riportati nel 44.2% nel gruppo midostaurina e nel 43.5% del gruppo placebo.

### *Sintesi delle valutazioni di agenzie di HTA e valutazioni economiche*

HAS-Francia (gennaio 2018): La Commissione per la trasparenza considera che Rydapt in associazione alla chemioterapia durante le fasi di induzione e di consolidamento e poi somministrato in monoterapia come trattamento di mantenimento apporti un miglioramento della capacità di cura (ASMR) di grado minore (ASMR IV, su una scala da I=massimo a V=nessuno) in rapporto alla sola chemioterapia e senza fase di mantenimento. Il giudizio espresso tiene anche conto, relativamente al trial:

- delle incertezze circa la quantità di effetto specifica di Rydapt, nella misura in cui i pazienti hanno potuto ricevere un trapianto nei due bracci in trattamento;
- dell'impossibilità di determinare in maniera robusta l'impatto di una strategia con Rydapt rispetto ad una strategia senza Rydapt sulla proporzione di pazienti sottoposti a trapianto (solo trattamento curativo) rispetto al disegno dello studio;
- dell'assenza di una valutazione della qualità di vita.

NICE-UK (giugno 2018) e SMC-Scozia (maggio 2018): ne raccomandano/accettano l'uso, all'interno delle autorizzazioni di marketing, al prezzo concordato nel Patient Access Scheme di ogni Paese.

CADTH-Canada (dicembre 2017): la Commissione raccomanda il rimborso di midostaurina in combinazione con daunorubicina e citarabina standard come terapia di induzione, con citarabina ad alte dosi come terapia di consolidamento per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide acuta di nuova diagnosi positivi alla mutazione FLT3. Il rimborso dovrebbe essere riservato ai soli pazienti che sono ritenuti idonei a ricevere una chemioterapia standard di induzione e consolidamento. La raccomandazione non include la fase di terapia di mantenimento. La commissione riconosce l'assenza di dati sulla qualità di vita e che il trattamento con midostaurina è associato a una tossicità gestibile ma non insignificante.

Regione Emilia-Romagna, GreFo (2018): La CRF, dopo aver valutato e discusso le prove di efficacia e sicurezza del farmaco Midostaurina, lo inserisce in PTR per l'indicazione: "in combinazione con chemioterapia standard di induzione con daunorubicina e citarabina e di consolidamento con citarabina ad alte dosi [...] per pazienti adulti con Leucemia Mieloide Acuta (LMA) di nuova diagnosi con mutazione FLT3 positiva" secondo i criteri previsti da Registro AIFA.

AIFA (dicembre 2017): Sulla base dei risultati dello studio Ratify AIFA ha riconosciuto l'innovatività a midostaurina nell'indicazione "*in combinazione con chemioterapia standard di induzione con daunorubicina e citarabina e di consolidamento con citarabina ad alte dosi.... per pazienti adulti con Leucemia Mieloide Acuta (LMA) di nuova diagnosi con mutazione FLT3 positiva*"; tale valutazione è stata effettuata in considerazione della presenza di un bisogno clinico moderato, di un valore terapeutico aggiunto importante e di una qualità delle prove moderata.

Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment (LBI-HTA) – Report EUnetHTA (Novembre 2017): Nel report si afferma che midostaurina in combinazione con una chemioterapia standard di induzione e consolidamento è considerata più efficace della sola chemioterapia standard di induzione e consolidamento. I pazienti con più di 60 anni non sono ancora stati studiati in uno studio RCT, e la dimensione dell'effetto di midostaurina sulla OS è sconosciuto nella popolazione più anziana. Il profilo di sicurezza del trattamento con midostaurina in combinazione con la chemioterapia di induzione e consolidamento standard è considerata confrontabile con la chemioterapia di induzione e consolidamento standard. Tuttavia, dermatiti esfoliative di grado 3-4 e infezioni device-related si sono verificate più frequentemente nei pazienti che hanno ricevuto midostaurina. Inoltre, un prolungamento QT è stato osservato nei pazienti che hanno ricevuto midostaurina.

### *Stima dell'impatto economico a livello regionale*

Il costo del trattamento totale (induzione + 2 cicli di consolidamento) con midostaurina per singolo paziente è di circa € 16.000.

Tenuto conto del parere della Commissione circa l'uso appropriato di MIDOSTAURINA, si stima in Regione un totale massimo di circa 25 pazienti l'anno.

Pertanto l'impatto sul budget regionale rispetto all'associazione Daunorubicina + Citarabina è di circa € 340.00

## 1.2 PARERE RELATIVO ALL'UTILIZZO DEL FARMACO

Sulla base delle evidenze disponibili, tenendo conto delle indicazioni da Linee Guida e dei pareri espressi dalle agenzie di HTA e dalla discussione con gli esperti, la Commissione ritiene:

- che midostaurina in combinazione con chemioterapia standard di induzione con daunorubicina e citarabina e di consolidamento con citarabina ad alte dosi sia una opzione di trattamento per pazienti adulti con Leucemia Mieloide Acuta (LMA) di nuova diagnosi con mutazione FLT3 positiva, nel caso di pazienti che siano idonei ad un trattamento di chemioterapia intensiva, che si presentino con buon PS (0-1) e con caratteristiche simili ai pazienti inclusi nel trial registrativo di fase III;
- che al momento non ci sono risultati da studi randomizzati controllati circa l'efficacia e la sicurezza di midostaurina in combinazione con chemioterapia standard per i pazienti di età superiore ai 60 anni;
- che la necessità di disporre del risultato del test della mutazione FLT3 per iniziare il trattamento con midostaurina rende indispensabile che i laboratori rispondano in maniera tempestiva.

In accordo tra la Rete Oncologica Regionale e la Commissione Oncologica Regionale di seguito l'elenco delle Aziende abilitate alla prescrizione:

Centri HUB per le leucemie acute di cui alla DGR n. 51-2485 del 23/11/2015

- A.O.U. Maggiore della Carità di Novara
- A.O. Santa Croce e Carle - Cuneo
- A.O. SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo – Alessandria
- A.O. Ordine Mauriziano - Torino
- A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino – Presidio Molinette

Qualora vi fosse la necessità di demandare la terapia ai Centri Spoke, sarà cura dei Referenti Hub di Area effettuare la segnalazione alla Rete oncologica e alla Direzione Sanità per l'attivazione.

