



Daurismo (glasdegibum)

**we wskazaniu:
leczenie dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną
ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*,
AML) występującą *de novo* lub wtórną, których nie można
podać standardowej chemioterapii indukującej**

Opracowanie analityczne **oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego**
006/2020

Data ukończenia: 19.02.2021 r.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHD	Choroba układu krwiotwórczego (ang. <i>Antecedent Hematologic Disease</i>)
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
alloHCT	Transplantacja allogenicznych komórek krwiotwórczych (ang. <i>Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation</i>)
alloHSCT	Allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. <i>Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant</i>)
AML	Ostra białaczka szpikowa (ang. <i>Acute Myeloid Leukaemia</i>)
ARR	Bezwzględne zmniejszenie ryzyka (ang. <i>Absolute Risk Reduction</i>)
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AZA	Azacytydyna
BMB	Blasty w szpiku kostnym (ang. <i>Bone Marrow Blasts</i>)
BSC	Najlepsza opieka podtrzymująca (ang. <i>Best Supportive Care</i>)
CAD	Dolar kanadyjski
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CEA	Analiza kosztów-efektywności (ang. <i>Cost Effectiveness Assessment</i>)
CER	Wskaźnik kosztu i efektu (ang. <i>Cost Effectiveness Ratio</i>)/ ang. <i>Control Event Rate</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChT/CTH	Chemioterapia
CI	Przedział ufności
CK	Kinaza keratynowa
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>Cost-Minimisation Analysis</i>)
CMML	Przewlekła białaczka mielomonocytowa (ang. <i>Chronic Myelomonocytic Leukemia</i>)
CR	Remisja całkowita (ang. <i>[morphologic] Complete Remission</i>)
Cr	Kreatynina
CRc	Całkowita odpowiedź cytogenetyczna (ang. <i>Complete Cytogenetic Response</i>)
CRi	Remisja całkowita z niepełną regeneracją hematologiczną (ang. <i>CR with incomplete blood count recovery</i>)
CRm	Całkowita odpowiedź molekularna (ang. <i>Molecular Complete Response</i>)
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>)
CYP3A4/5	Cytochrom P450 3A4 to – enzym występujący głównie w wątrobie i jelicie, utlenia małe obce cząsteczki organiczne, takie jak toksyny lub leki, dzięki czemu można je usunąć z organizmu
DALY	Lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i>)
DW	Współczynnik wagowy choroby (ang. <i>Disability Weight</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EER	ang. <i>Experimental Event Rate</i>
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>Event Free Survival</i>)
EKG	Elektrokardiografia

ELN	<i>European LeukemiaNet</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	Raport EMA (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
EU	Unia Europejska (ang. <i>European Union</i>)
EUR	Euro – nazwa waluty wprowadzonej w większości państw Unii Europejskiej
FAB	Klasyfikacja francusko-amerykańsko-brytyjska (ang. <i>French-American-British</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FL T3	Receptorowa kinaza tyrozynowo-białkowa
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
GGN	Górna granica normy (ang. <i>Upper Limit of Normal</i>)
GLAS	Glasdegib
GLI	Czynnik transkrypcyjny <i>Glioma-Associated Oncogene</i>
GO	Gemtuzumab ozogamycin
GUS	Główny Urząd Statystyczny
Hh	Szlak sygnałowy <i>Hedgehog</i>
HMA	Leki hipometylujące (ang. <i>Hypomethylating Agents</i>)
HR	Hazard względny (ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <i>ICD-10-CM International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> , wykorzystywana przez NFZ
ICER	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej (ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> (ang. <i>Institute for Quality and Efficiency in Health Care</i>)
KE	Komisja Europejska
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LD-Ara-C	Małe dawki Ara-C (<i>Low-Dose Ara-C</i>)
LDAC/L-DAC/L- Ara-C	Cytarabiną w niskiej dawce (ang. <i>Low-Dose Cytarabine</i>)
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
LSC	Białczkowa komórka macierzysta (ang. <i>Leukaemic Stem Cell</i>)
LVEF	Fracja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>Left Ventricle Ejection Fraction</i>)
LY	Lata życia (ang. <i>Life Years</i>)
LYG	Zaoszczędzone lata życia (ang. <i>Life Years Gained</i>)
MDS	Zespół mielodysplastyczny (ang. <i>Myelodysplastic Syndromes</i>)
MLFS	Stan morfologiczny wolny od białaczki (ang. <i>Morphologic Leukemia-Free State</i>)
mOS	Mediana przeżycia całkowitego (ang. <i>median Overall Survival</i>)
MPN	Nowotwór mieloproliferacyjny (ang. <i>Myeloproliferative Neoplasm</i>)
MR	Odpowiedź minimalna/mniejsza (ang. <i>Minor Response</i>)

MRD	Minimalna choroba resztkowa (ang. <i>Minimal Residual Disease</i>)
MUGA	Skan akwizycji wielobramkowej
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NBP	Narodowy Bank Polski
NCCN	<i>The National Comprehensive Cancer Network</i>
ND	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNT	Liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec zdarzeniu (ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
Odds	Szansa wystąpienia zdarzenia
Odstęp QT/QTc	Fragment zapisu elektrokardiograficznego od początku załamka Q do końca załamka T, obejmujący wspólny czas trwania zespołu QRS, odcinka ST i załamka T
OR	Iloraz szans (ang. <i>Odds Ratio</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i>)
PALG	Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PLN	Złoty – podstawowa jednostka monetarna w Polsce
PR	Remisja częściowa (ang. <i>Partial Remission</i>)
PRI	Remisja częściowa z niepełną regeneracją hematologiczną (ang. <i>PR with incomplete blood count recovery</i>)
PS	Stan ogólny chorego (ang. <i>Performance Status</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	Lata życia skorygowane jakością (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
QALYG	Dodatkowe lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Years Gained</i>)
QTcF	QTc według wzoru Fridericia
R/R	<i>Relapsed/Refractory</i>
RAEB-2	Niedokrwistość oporna na leczenie z nadmiarem blastów (ang. <i>Refractory Anemia with Excess of Blasts</i>)
RCT	Randomizowane kontrolowane badania kliniczne (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
RIC	Schemat kondycjonujący o zmniejszonej intensywności (ang. <i>reduced-intensity conditioning</i>)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>Relative Risk</i>)
RRR	Względne zmniejszenie ryzyka (ang. <i>Relative Risk Reduction</i>)
RWE	Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>Real World Evidence</i>)
SD	Choroba stabilna (ang. <i>Stable Disease</i>)
SMO	Transbłonowe białko <i>Smoothened</i>
STC/ITC	Porównanie metodą symulacji (ang. <i>Simulated Treatment Comparison</i>)/Porównanie pośrednie (ang. <i>Indirect Treatment Comparison</i>)
TdP	Częstoskurcz typu <i>Torsade de Pointes</i>
UN	Niezaspokojona potrzeba (ang. <i>Unmet Need</i>)

USD	Dolar amerykański
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
YLL	Utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i>)
Zorginstituut Nederland	<i>Care Institute Netherlands</i>

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	6
1. Kluczowe informacje/podsumowanie	8
2. Przedmiot analizy	13
3. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	14
3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego	14
3.1.1. Informacje ogólne	14
3.1.2. Kryteria populacji docelowej	16
3.1.3. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)	18
3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej	19
3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	23
3.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	24
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych wymienionych w obwieszczeniu MZ.....	24
3.4.2. Dostępność opcji finansowania nieuwzględnionych w obwieszczeniu	24
3.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	25
4. Wielkość populacji docelowej	26
4.1. Szacowanie wielkości populacji	26
4.2. Podsumowanie szacowania liczebności populacji.....	27
5. Jakość dowodów naukowych	28
5.1. Opis badań rejestracyjnych leku	28
5.1.1. Aktualnie prowadzone badania dla ocenianego leku	35
5.1.2. Opis komparatora	37
5.1.3. Punkty końcowe	37
5.1.4. Ocena jakości badania	37
5.1.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	38
5.1.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania	38
5.2. Podsumowanie jakości materiału dowodowego	39
6. Ocena siły interwencji.....	40
6.1. Ocena skuteczności klinicznej	40
6.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania	42
6.3. Podsumowanie siły interwencji	42
7. Ocena farmakoekonomiczna	44
7.1. Dane wejściowe do modelu i założenia	44
7.1.1. Analiza kliniczna	44
7.1.2. Analiza ekonomiczna	45
7.2. Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	46
7.3. Wyniki modelu farmakoekonomicznego	47

7.3.1. Analiza kliniczna	47
7.3.2. Analiza ekonomiczna	49
7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	51
7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	53
7.6. Dyskusja analiz farmakoekonomicznych	54
8. Ocena niepewności wnioskowania	55
8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego	55
8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability).....	55
8.3. Niepewność założeń modelu ekonomicznego	55
8.3.1. Ocena niepewności statystycznej.....	55
8.4. Niepewności związane z modelowaniem.....	57
8.5. Niepewność dodatkowych danych	57
9. Wnioski	58
9.1. Jakość materiału dowodowego	58
9.2. Siła interwencji	58
9.3. Analiza farmakoekonomiczna	58
9.4. Niepewności wnioskowania	58
10. Piśmiennictwo	59
11. Załączniki	61
11.1. Cennik technologii lekowych	61
11.2. Strategie wyszukiwania publikacji.....	61
11.3. Strategia wyszukiwania analiz farmakoekonomicznych	61
11.4. Diagram selekcji analiz farmakoekonomicznych	62
11.5. Fragmenty EPAR dla leku Daurismo	63
11.6. Propozycja programu lekowego dla leczenia ostrej białaczki szpikowej preparatem Daurismo.....	63

1. Kluczowe informacje/podsumowanie

1. Charakterystyka technologii medycznej

□ Przedstawienie informacji o produkcie leczniczym

Daurismo (glasdegibum) 25 mg tabletki powlekane 60 tabl. w blistrze.

Daurismo (glasdegibum) 100 mg tabletki powlekane 30 tabl. w blistrze.

Kod ATC: L01XX63 – Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe.

Produkt leczniczy Daurismo ma status leku sierocego i onkologicznego.

Zalecana dawka to 100 mg glasdegibu raz na dobę w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce. Stosowanie glasdegibu należy kontynuować, dopóki pacjent odnosi korzyść kliniczną.

2. Ocena potrzeby zdrowotnej

□ Zdefiniowanie stanu klinicznego (oceniane wskazanie) przyjęte w opracowaniu

Produkt leczniczy Daurismo w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) występującą *de novo* lub wtórną, których nie można poddać standardowej chemioterapii indukującej. Kod ICD-10: C92.0 Ostra białaczka szpikowa.

Ostre białaczki szpikowe (AML) są nowotworami złośliwymi układu białokrwinkowego powstającymi wskutek proliferacji (niepodlegającej fizjologicznym mechanizmom regulacji) klonu stransformowanych komórek wywodzących się z wczesnych stadiów mielopojezy. Komórki te dominują w szpiku i we krwi, a także mogą tworzyć nacieki w różnych narządach, co upośledza ich czynność¹. AML może być rozpoznawana *de novo* (ok. 80% przypadków) lub jako wtórna ostra białaczka szpikowa². Wtórny charakter choroby jest związany z wcześniej przebyłym zespołem mielodysplastycznym (ang. *myelodysplastic syndrome*, MDS) lub zespołem mieloproliferacyjnym; może stanowić także konsekwencję wcześniej przebytej chemioterapii/radioterapii lub ekspozycji na karcynogeny występujące w środowisku^{3,4}.

□ Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

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 mieszkańców/rok u osób >60. r.ż. oraz 25/100 000 mieszkańców/rok u osób >80. r.ż.). Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety (4,56 vs. 3,0/100 000 mieszkańców/rok).

Zgodnie z dostępnymi danymi dla populacji polskiej, współczynnik zapadalności rejestrowanej na ostre białaczki szpikowe (AML) wyniósł w 2014 roku 4,1/100 tys., a wskaźnik chorobowości rejestrowanej — 10,9/100 tys.

Zgodnie z danymi NFZ w latach 2016–2018 populacja pacjentów ≥18 r.ż. z rozpoznaniem wg ICD-10: C92.0 wynosiła około 3,5 tys. osób rocznie.

Mediana wieku w chwili rozpoznania AML wynosi ok. 65 lat.

Zgodnie z danymi GBD 2019 średnie wagi niesprawności dla AML [waga (95% CI)] w zależności od fazy choroby wynoszą:

- diagnoza i pierwsza faza terapii ostrej białaczki szpikowej: 0,288 (0,193–0,399);
- faza przerzutowa ostrej białaczki szpikowej: 0,451 (0,307–0,6);
- terminalna/końcowa faza ostrej białaczki szpikowej: 0,54 (0,377–0,687);
- kontrolowana faza ostrej białaczki szpikowej: 0,049 (0,031–0,072).

Według danych GBD z 2019 roku wskaźniki dla utraconych lat życia (YYL) wraz z 95% przedziałem ufności dla Polski wynosiły (współczynnik na 100 tys.):

¹ Szczeklik 2019/20. Mały podręcznik, s. 1007.

² A. Murati, M. Brecqueville, R. Devillier, M.J. Mozziconacci i inni. Myeloid malignancies: mutations, models and management. „BMC Cancer”. 12, s. 304, 2012

³ Richard A. Larson, Is secondary leukemia an independent poor prognostic factor in acute myeloid leukemia?, Best Pract Res Clin Haematol, 2007, Mar; 20(1):29-37

⁴ [https://journals.viamedica.pl/hematologia/article/view/37131/34412#:~:text=Wt%C3%B3rna%20ostra%20bia%C5%82aczka%20szpikowa%20\(s.nowotworowej%20%5B1%2C%20%5D](https://journals.viamedica.pl/hematologia/article/view/37131/34412#:~:text=Wt%C3%B3rna%20ostra%20bia%C5%82aczka%20szpikowa%20(s.nowotworowej%20%5B1%2C%20%5D) [dostęp: 25.01.2021].

- ogółem: 81,93 (51,39; 100,83);
- kobiety: 71,13 (41,77; 92,66);
- mężczyźni: 93,43 (49,50; 123,34).

Mediana OS chorych zarejestrowanych w systemie NFZ w latach 2009–2015 z rozpoznaniem AML wynosiła 6 miesięcy, a szacowane 3- i 5-letnie OS osiągnęło odpowiednio 26,5% i 23,4% chorych.

Nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2–3 miesięcy od rozpoznania. 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.

□ **Wytyczne praktyki klinicznej**

Polskie wytyczne PTOK 2020 nie uwzględniają w zaleceniach stosowania ocenianej technologii. Wytyczne ESMO 2020 i NCCN 2021 wskazują, że w USA giasdegib w połączeniu cytarabiną w niskiej dawce (ang. *Low-Dose Cytarabine*, LDAC) jest zatwierdzony do stosowania u nowo zdiagnozowanych pacjentów z AML w wieku ≥ 75 lat lub z chorobami współistniejącymi, które wykluczają stosowanie intensywnej indukcyjnej chemioterapii oraz że w większości krajów europejskich terapie te oczekują na zatwierdzenie. Wytyczne NCCN 2021 rekomendują stosowanie giasdegibu w połączeniu z LDAC jako jedną z opcji terapii indukcyjnej o niższej intensywności, u pacjentów powyżej 60 r.ż. bez mutacji o istotnym znaczeniu, a także jako kontynuację leczenia tym schematem w terapii poindukcyjnej do czasu wystąpienia progresji.

Zastosowanie niskich dawek cytarabiny (LDAC) wg wytycznych PTOK 2020 jest jedną z opcji leczenia pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej terapii indukującej. W pierwszej linii leczenia dla populacji pacjentów zgodnej z ocenianą, wytyczne PTOK 2020 oraz ESMO 2020 wskazują na zastosowanie azacytydyny i decytabiny (leki hipometylujące, HMA). Zgodnie z wytycznymi PTOK 2020 i ESMO 2020, LDAC pozostaje alternatywą dla azacytydyny i decytabiny w leczeniu pierwszej linii pacjentów z AML, którzy nie kwalifikują się do leczenia indukującego i konsolidacyjnego z wykorzystaniem standardowej chemioterapii, z wyjątkiem pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym, gdzie LDAC ma bardzo słabą aktywność. Dodatkowo, wytyczne wskazują, że praktyczną zaletą LDAC jest dłuższa stabilność po rozpuszczeniu, co pozwala na podawanie leku w domu w przeciwieństwie do azacytydyny i decytabiny.

Pozostałe opcje terapeutyczne wymieniane w wytycznych to: wenetoklaks w skojarzeniu z HMA lub LDAC oraz BSC (*Best Supportive Care*) z zastosowaniem 6 merkaptopuryny lub małej dawki melfalanu bądź hydroksykarbamidu, jeśli nie ma dostępnych żadnych badań klinicznych.

Ze względu na rekomendowaną w wytycznych terapię lekami hipometylującymi jako leczenie pierwszego wyboru dla ocenianej populacji, wątpliwości budzi wybór LDAC jako komparatora w badaniu rejestracyjnym (NCT01546038).

□ **Wcześniejsze oceny Agencji**

Przedmiotem oceny AOTMiT dotyczącej wskazania AML były dwie substancje czynne: venetoclaxum oraz azacytydyna.

W 2017 r. Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna), we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (AML) z $>30\%$ blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO, w grupie chorych powyżej 65. r.ż. z dużym ryzykiem cytogenetycznym, niekwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych, w ramach istniejącej grupy limitowej, jako leku stosowanego w ramach chemioterapii i wydawanie go bezpłatnie.

W 2020 r. wydano pozytywną opinię w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Venclxyto (venetoclaxum), we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

□ **Finansowane w Polsce opcje terapeutyczne**

Według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową występującą *de novo* lub wtórną, których nie można poddać standardowej chemioterapii indukującej refundacji nie podlega żadna substancja czynna.

Refundacji w zawężonym, jednak zbieżnym z ocenianym wskazaniem (w ramach chemioterapii) podlega azacytydyna.

Dodatkowo w ramach chemioterapii refundowane są następujące substancje czynne, rekomendowane przez wytyczne jako dodatkowe opcje terapeutyczne: cytarabina, hydroksykarbamid, melfalam oraz merkaptopuryna.

3. Wielkość populacji docelowej

Szacowana wielkość populacji

Oszacowano, że populacja w pierwszym roku będzie wynosić około 430 pacjentów, natomiast w drugim roku i kolejnych latach ok. 850 rocznie.

Ze względu na fakt, że choroba rzadziej dotyka osoby w młodszym wieku i w stosunkowo dobrym stanie ogólnym, liczba pacjentów kwalifikujących się do standardowej terapii intensywnej nie jest duża. Dodatkowo, osoby poddane takiemu leczeniu w przypadku jego nieskuteczności też mogłyby być kwalifikowane do terapii ocenianym lekiem.

4. Jakość dowodów naukowych

Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Zidentyfikowano 1 badanie rejestracyjne dla Daurismo (BRIGHT AML 1003 – NCT01546038) w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową występującą de novo lub wtórną, których nie można poddać standardowej chemioterapii indukującej.

Było to wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne fazy II z randomizacją, którego mediana czasu obserwacji wyniosła ok. 20 miesięcy dla dwóch ramion.

Skuteczność leczenia oceniano na podstawie wydłużenia czasu całkowitego przeżycia (liczonego od dnia randomizacji do zgonu pacjenta z dowolnej przyczyny) w grupie otrzymującej produkt Daurismo w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce (LDAC), w porównaniu z grupą otrzymującą cytarabinę w małej dawce w monoterapii.

W badaniu rejestracyjnym BRIGHT AML 1003 (NCT01546038) skuteczność leczenia oceniano na podstawie wydłużenia czasu całkowitego przeżycia (liczonego od dnia randomizacji do zgonu pacjenta z dowolnej przyczyny) w grupie otrzymującej produkt Daurismo w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce (LDAC), w porównaniu z grupą otrzymującą cytarabinę w małej dawce w monoterapii. W ramach drugorzędowych punktów końcowych (które są jednocześnie zastępczymi punktami końcowymi) badano wystąpienie remisji oraz odpowiedzi na leczenie, które oceniano przez badacza przy użyciu określonych kryteriów dla MDS i AML.

W badaniu nie raportowano wyników w zakresie jakości życia.

Do ograniczeń próby klinicznej należą przede wszystkim brak zaślepienia oraz nieliczna, zróżnicowana populacja wynikająca z rozpowszechnienia choroby (tj. jej rzadkości). Ponadto, wątpliwości budzi jakość randomizacji (nierówność kwalifikowanych kobiet i mężczyzn) – w raporcie EMA nie podano procentowych udziałów płci. Udział kobiet w ramieniu leku badanego był o połowę mniejszy niż w grupie komparatora.

W badaniu publikowano 80%CI zamiast 95% CI oraz nie podano przedziałów ufności dla analiz Kaplana-Meiera.

Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych, istnieje również niepewność związana z wyborem cytarabiny w małej dawce w monoterapii jako komparatora dla ocenianej technologii.

5. Ocena siły interwencji

Podsumowanie siły interwencji

Leczenie 78 pacjentów w badaniu rejestracyjnym BRIGHT AML 1003 nie dostarczyło dowodów statystycznych na występowanie różnic w medianach przeżycia obu ramion. Mediana OS dla LDAC wyniosła 4,3 mies. (95% CI: 1,9; 5,7), natomiast dla giasdegibu + LDAC 8,3 mies. (95% CI: 4,7; 12,2), HR = 0,463 (95% CI: 0,299; 0,717), p=0,0002.

W badaniu nie raportowano wyników w zakresie jakości życia.

Najczęściej ($\geq 20\%$) zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących produkt Daurismo były: niedokrwistość (45,2%), krwotoki (45,2%), gorączka neutropeniczna (35,7%), nudności (35,7%), zmniejszenie łaknienia (33,3%), zmęczenie (30,9%), skurcze mięśni (30,9%), małopłytkowość (30,9%), gorączka (29,7%), biegunka (28,5%), zapalenie płuc (28,5%), zaburzenia smaku (26,1%), obrzęk obwodowy (26,1%), zaparcia (25,0%), ból brzucha (25,0%), wysypka (25,0%), duszność (25,0%), wymioty (21,4%) i zwiększenie masy ciała (20,2%).

Liczbowo większy odsetek odpowiedzi całkowitych (CR) uzyskano u pacjentów z AML leczonych produktem Daurismo w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce (17,9% [95% CI: 9,4%; 26,5%]) niż u pacjentów leczonych samą cytarabiną w małej dawce (2,6% [95% CI: 0,0%; 7,7%]).

Analizy opisowe wykazały wyższe wskaźniki CRi (6,4% vs. 2,6%), MLFS (2,6% vs. 0%), PR (6,4% vs. 2,6%), PRi (1,3% vs. 0%) w ramieniu glasdegib + LDAC w porównaniu z samym LDAC, co może wyjaśniać mniejsze odsetki MR (6,4% vs. 10,5%) i SD (15,4% vs. 21,1%) w grupie leczonych produktem Daurismo w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce w porównaniu z ramieniem z cytarabiną w małej dawce w monoterapii.

8/78 pacjentów w ramieniu glasdegib + LDAC miało całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (vs. 0/38 w ramieniu LDAC w monoterapii), natomiast CR molekularną osiągnęło 12/78 pacjentów w ramieniu glasdegib + LDAC i 1/38 pacjentów w ramieniu z cytarabiną w małej dawce w monoterapii.

Zgromadzone dane sugerują, że pacjenci stosujący terapię lekiem Daurismo mogliby odnosić korzyści zdrowotne (brak jednoznacznych dowodów statystycznych). Natomiast wymienione zdarzenia niepożądane mogą wskazywać na istotne pogorszenie jakości życia, co nabiera szczególnego znaczenia przy stosowaniu leków u osób w starszym wieku. W przypadkach wielochorobowości możliwości zastosowania interwencji w związku z wystąpieniem działań niepożądanych mogą być ograniczone.

6. Ocena farmakoekonomiczna

□ Koszty terapii

Na podstawie danych z [redacted], obliczono średnie ceny za 1 mg poszczególnych technologii lekowych. Oszacowany roczny koszt leczenia wyniósł [redacted] dla interwencji oraz 460 PLN dla komparatora.

Tabela 1. Oszacowanie kosztów terapii

Wariant	Lek [PLN]	Komparator [PLN]	Różnica [PLN]
Minimalny (-20% GLAS)	[redacted]	460	[redacted]
Średni	[redacted]	460	[redacted]
Maksymalny (+20% GLAS)	[redacted]	460	[redacted]

Źródło: Opracowanie własne.

□ Ocena farmakoekonomiczna

Na podstawie analizy danych z badania rejestracyjnego BRIGHT AML 1003 (NCT01546038), przyjęto model oparty na przeżyciach. Oszacowań dokonano dla horyzontu badania i horyzontu dożywotniego.

Jako wiek wystąpienia choroby przyjęto 75 lat, będący średnią wieku pacjentów w grupie badanej i kontrolnej.

Na podstawie wykresu Kaplana-Meiera z badania rejestracyjnego, odczytano prawdopodobieństwo OS w wybranych punktach czasowych. Ze względu na niedojrzałość danych i nieliczne obserwacje w końcowym okresie obserwacji, za punkt odcięcia przyjęto 20. miesiąc.

Założono, że jakość życia w trakcie leczenia (ocenianą technologią i komparatorem) jest w przybliżeniu taka, jak w populacji generalnej (ICER=ICUR). Nie uwzględniono spadku jakości życia związanego z wystąpieniem działań niepożądanych i objawów choroby (np. obniżenie jakości życia w związku ze świadomością trwania choroby nowotworowej).

Założono, że różnice pomiędzy populacją badaną i populacją polską nie powinny istotnie wpływać na wyniki oszacowań dotyczących skuteczności leczenia czy utraconych lat życia.

Oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN) dotyczą populacji w wieku 75 lat, dla której przewidywane lata życia wynoszą 11,63 lat. UN oszacowano jako utracone lata życia spowodowane chorobą, które wyniosły 11,18 lat przy stosowaniu komparatora. Przewidywane lata życia pacjentów leczonych Daurismo oszacowano na 1,15 (10,48 utraconych lat życia związanych z chorobą), w porównaniu z 0,45 lat dla komparatora. Oszacowano, że dzięki zastosowaniu ocenianej interwencji pacjent zyska ok. 6% przewidywanej dla populacji generalnej długości życia.

Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie badania wyniósł:

- w wariacie oczekiwany: 0,39 LYG (95%CI: 0,31–0,37);
- w wariacie optymistycznym: 0,77 LYG;
- w wariant pesymistyczny: -0,09 LYG,

natomiast w horyzoncie dożywotnim:

- w wariacie oczekiwany: 0,70 LYG (95%CI: 0,34–0,78);
- w wariacie optymistycznym: 1,24 LYG;
- w wariant pesymistyczny: -0,12 LYG.

Należy zwrócić uwagę na wyniki analizy niepewności i konsekwencje modelowania wartości, dla których 95% przedziały ufności nachodzą na siebie – w wariacie pesymistycznym oceniany lek jest gorszy od komparatora.

Wyniki oszacowania AOTMiT są podobne do oszacowań CADTH (0,36 QALYG), choć należy zwrócić uwagę na to, że do oszacowań AOTMiT użyto optymistycznych założeń, z których najważniejszym jest założenie bardzo dobrej jakości życia w trakcie terapii. Wartość liczbowa zyskanych lat życia skorygowanych jakością (QALYG) jest zawsze niższa od liczby zyskanych lat życia (LYG), dlatego prawdopodobnie obliczenia Agencji przeszacowują korzyść zdrowotną wynikającą ze stosowania ocenianej technologii.

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER wyniósł: [redacted] w horyzoncie badania i [redacted] w horyzoncie dożywotnim, [redacted].

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie [redacted] w horyzoncie badania i [redacted]. W horyzoncie dożywotnim współczynnik ten mieścił się w zakresie [redacted].

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie [redacted] w horyzoncie badania ([redacted]) i [redacted] w horyzoncie dożywotnim ([redacted]).

Przeprowadzane analizy farmakoekonomiczne przez inne agencje [redacted] wskazują na brak efektywności kosztowej.

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne oraz analizy HTA

Produkt leczniczy Daurismo był oceniany w Kanadzie. Zgodnie z przeprowadzonymi analizami HTA, stosowanie GLAS + LDAC wiązało się z uzyskaniem ICER równego 177 065 CAD/QALY (515 260 PLN/QALY) [0,41 QALYG; inkr. koszt: 72 695 CAD (211 542 PLN)] w porównaniu z LDAC w monoterapii dla populacji głównej w analizie wnioskodawcy oraz ICER równego 229 622 CAD/QALY (668 200 PLN/QALY) [0,36 QALYG; inkr. koszt: 83 126 CAD (241 897 PLN)] w porównaniu z LDAC w monoterapii dla populacji głównej w analizie CADTH.

Przegląd rekomendacji refundacyjnych z innych krajów wskazuje, że w Kanadzie (CADTH) nie zaleca się refundacji produktu leczniczego Daurismo, NICE nie podjęło decyzji w sprawie refundacji, natomiast w Ontario, Niemczech i Niderlandach nadal trwa weryfikacja.

7. Ocena niepewności wnioskowania

Niepewności wnioskowania

Do głównych ograniczeń badania BRIGHT AML 1003 (NCT01546038) należała niepewność związana z wyborem cytarabiny w małej dawce jako komparatora, nieliczna, zróżnicowana populacja, wczesna faza badania (II faza) oraz brak oceny jakości życia pacjentów. Ponadto dane pochodzące z badania nie opierają się na istotnych statystycznie dowodach (brak znamienności statystycznej różnic OS, median).

W analizie ekonomicznej nie uwzględniono działań niepożądanych oraz możliwości przerywania leczenia przed śmiercią (prawdopodobnie czas leczenia będzie krótszy niż czas przeżycia). Nie uwzględniono również zmian jakości życia pacjentów w trakcie terapii oraz innych kosztów poza kosztami leków.

Dodatkowo, modelowanie ograniczono do okresu 20 miesięcy ze względu na małą populację osób pozostających w obserwacji po tym okresie. Oznacza to, że zastosowany model może niedoszacowywać efektu klinicznego.

Znaczenie tych niepewności mogłoby być zmniejszone w przypadku zastosowania stosownych mechanizmów RSS.

2. Przedmiot analizy

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Daurismo 25 mg tabletki powlekane, EAN: 05415062357385 (60 tabl. w blisterze) Daurismo 100 mg tabletki powlekane, EAN: 05415062357378 (30 tabl. w blisterze)
Substancja czynna	Glasdeg bum
Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy Daurismo w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (AML, ang. <i>acute myeloid leukaemia</i>) występującą <i>de novo</i> lub wtórną, których nie można poddać standardowej chemioterapii indukującej. Kod ICD-10: C92.0 Ostra białaczka szpikowa.
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.
Dawkowanie	Zalecana dawka to 100 mg glasdegibu raz na dobę w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce. Stosowanie glasdegibu należy kontynuować, dopóki pacjent odnosi korzyść kliniczną.
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania	Glasdeg b jest inhibitorem szlaku sygnałowego Hedgehog (Hh), który wiąże się z transbłonowym białkiem Smoothened (SMO), co prowadzi do zmniejszenia aktywności czynnika transkrypcyjnego Glioma-Associated Oncogene (GLI) i dalszego szlaku sygnałowego. Sygnalizacja szlaku Hh jest wymagana do utrzymywania populacji białaczkowych komórek macierzystych (LSC, ang. leukaemic stem cell), a zatem wiązanie glasdeg bu i hamowanie aktywności SMO zmniejsza stężenie czynnika transkrypcyjnego GLI1 w komórkach AML i potencjał komórek AML do inicjowania białaczki. Sygnalizacja szlaku Hh ma również wpływ na oporność na chemioterapię i terapię celowaną. W przedklinicznym modelu AML glasdegib w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce hamował wzrost guza nowotworowego w większym stopniu niż glasdegib lub cytarabina w małej dawce stosowane w monoterapii. Mechanizm działania tych produktów leczniczych w skojarzeniu nie jest jednak w pełni rozumiany.
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX63
Status leku sierocego	Decyzja wykonawcza KE z dnia 16.10.2017 r. na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady (C(2017)7056 (final)); EU/3/17/1923
Data dopuszczenia do obrotu	26.06.2020 r. Daurismo 25 mg tabletki powlekane: EU/1/20/1451/001; EU/1/20/1451/002 Daurismo 100 mg tabletki powlekane: EU/1/20/1451/003; EU/1/20/1451/004
Podmiot odpowiedzialny	Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgia

Źródło: ChPL Daurismo.

3. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1. Informacje ogólne

Ostra białaczka szpikowa (kod ICD-10: C92.0)

Ostre białaczki szpikowe (ang. *acute myeloblastic leukemia*, AML) są nowotworami złośliwymi układu białokrwinkowego powstającymi wskutek proliferacji (niepodlegającej fizjologicznym mechanizmom regulacji) klonu stransformowanych komórek wywodzących się z wczesnych stadiów mielopozy. Komórki te dominują w szpiku i we krwi, a także mogą tworzyć nacieki w różnych narządach, co upośledza ich czynność⁵.

AML może być rozpoznawana *de novo* (ok. 80% przypadków) lub jako wtórna ostra białaczka szpikowa⁶. Wtórny charakter choroby jest związany z wcześniej przebyłym zespołem mielodysplastycznym (ang. *myelodysplastic syndrome*, MDS) lub zespołem mieloproliferacyjnym; może stanowić także konsekwencję wcześniej przebytej chemioterapii/radioterapii lub ekspozycji na karcynogeny występujące w środowisku^{7,8}.

AML stanowią około 80% wszystkich ostrych białaczek diagnozowanych u osób dorosłych. Zapadalność 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)⁹. Mediana wieku w chwili rozpoznania AML wynosi ok. 65 lat¹⁰.

Zgodnie z dostępnymi danymi dla populacji polskiej, współczynnik zapadalności rejestrowanej na ostre białaczki szpikowe (AML) wyniósł w 2014 roku 4,1/100 tys., a wskaźnik chorobowości rejestrowanej — 10,9/100 tys. Mediana OS chorych zarejestrowanych w systemie NFZ w latach 2009–2015 z rozpoznaniem AML wynosiła 6 miesięcy, a szacowane 3- i 5-letnie OS osiągnęło odpowiednio 26,5% i 23,4% chorych. W grupie chorych z rozpoznaniem AML w 2014 roku udział mężczyzn (53%) i kobiet (47%) był zbliżony. Mediana wieku chorych sprawozdawanych z użyciem kodów AML wynosiła 65 lat (zakres 18–101 lat) i była podobna u kobiet (mediana 65 lat, zakres 18–98 lat) i u mężczyzn (mediana 64 lat, zakres 18–101 lat)¹¹.

Do niekorzystnych czynników prognostycznych należą m.in. zespół mielodysplastyczny lub nowotwór mieloproliferacyjny (ang. *myeloproliferative neoplasm*, MPN) poprzedzające wystąpienie AML, wcześniejsze leczenie środkami cytotoksycznymi (tzw. AML zależna od terapii), a także brak remisji po pierwszym cyklu leczenia indukującego¹².

Nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2–3 miesięcy od rozpoznania, najczęściej wśród objawów infekcji lub skazy 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 krwotoczna¹³.

⁵ Szczekliki 2019/20. Mały podręcznik, s. 1007.

⁶ A. Murati, M. Brecheville, R. Devillier, M.J. Mozziconacci i inni. Myeloid malignancies: mutations, models and management. „BMC Cancer” 12, s. 304, 2012

⁷ Richard A. Larson, Is secondary leukemia an independent poor prognostic factor in acute myeloid leukemia?, Best Pract Res Clin Haematol, 2007, Mar; 20(1):29-37

⁸ [https://journals.viamedica.pl/hematologia/article/view/37131/34412#:~:text=Wt%C3%B3rna%20ostra%20bia%C5%82aczka%20szpikowa%20\(s.nowotworowej%20%5B1%2C%20%5D](https://journals.viamedica.pl/hematologia/article/view/37131/34412#:~:text=Wt%C3%B3rna%20ostra%20bia%C5%82aczka%20szpikowa%20(s.nowotworowej%20%5B1%2C%20%5D) [dostęp: 25.01.2021].

⁹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/273/RPT/273_OT.422.144.2020_Xospata_AML_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 13.01.2021].

¹⁰ Szczekliki 2019/20. Mały podręcznik, s. 1007.

¹¹ B. Budziszewska i wsp., Zachorowalność i chorobowość na nowotwory układu krwiotwórczego w Polsce (2009–2015) określone na podstawie analizy danych Narodowego Funduszu Zdrowia wykorzystanych w projekcie „Mapy potrzeb zdrowotnych— baza analiz systemowych i wdrożeniowych, Hematologia, 2017, tom 8, nr 2, 89–104

¹² http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/zalaczenia_PTOK_tom2_1.10.Ostra_bialaczka_szpikowa_200520.pdf [dostęp: 13.01.2021].

¹³ http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/zalaczenia_PTOK_tom2_1.10.Ostra_bialaczka_szpikowa_200520.pdf [dostęp: 13.01.2021].

Zgodnie z danymi NFZ w latach 2016–2018 populacja pacjentów ≥ 18 r.ż. z rozpoznaniem wg ICD-10: C92.0 wynosiła około 3,5 tys. osób rocznie¹⁴.

W 2008 roku WHO wprowadziła klasyfikację ostrych białaczek szpikowych. Graniczna wartość blastozy w szpiku, powyżej której rozpoznaje się ostrą białaczkę, a poniżej której zespół mielodysplastyczny (MDS), to 20%. Dodatkowo potwierdzenie obecności określonych zaburzeń cytogenetycznych w komórkach białaczkowych zostało powiązane z niektórymi postaciami morfologicznymi AML. Klasyfikacja ostrych białaczek szpikowych wg WHO¹⁵:

1. Ostre białaczki z powtarzalnymi zmianami cytogenetycznymi (wyosobnione z całej grupy FAB);
 - 1.1. AML z t(8:21)(q22;q22);(RUNX1:RUNX1T1);
 - 1.2. AML z inv(16)(p13:1q22) lub t(16:16)(p13.1;q22);(CBFB-MYH11);
 - 1.3. ostra białaczka promielocytowa z t(15:17)(q22;q12); (PML-RAR α);
 - 1.4. AML ze zmianami 11 q23 (MLL);t(9:11)(p22;q23); (MLLT3-MLL);
 - 1.5. AML z t(6:9)(q23;q34);(DEK-NUP214);
 - 1.6. AML z inv(3)(q21;q26.2)/t(3:3)(q21;q26.2); (RPN1-EVI1);
 - 1.7. AML megakardioblastyczna z t(1:22)(p13;q13); (RBM15-1MKL1);
 - 1.8. AML z mutacją NMP1 (włączone prowizorycznie w 2008 r.);
 - 1.9. AML z mutacją CEBPA (włączone prowizorycznie w 2008 r.);
2. AML związane z MDS;
3. AML związane z wcześniejszą chemio-/radioterapią;
4. AML bez specyfikacji innej niż morfologiczna (AML-NOS);
 - 4.1. AML mało zróżnicowana (dawniej FAB M0);
 - 4.2. AML bez cech dojrzewania (dawniej FAB M1);
 - 4.3. AML z dojrzewaniem (dawniej FAB M2);
 - 4.4. Ostra białaczka mielomonocytowa (dawniej FAB M4);
 - 4.5. Ostra białaczka monoblastyczna i monocytowa (dawniej FAB M5);
 - 4.6. Ostra białaczka erytroblastyczna (dawniej FAB M6);
 - 4.7. Ostra białaczka megakariocytowa (dawniej FAB M7);
 - 4.8. Ostra białaczka bazofilowa;
 - 4.9. Ostra panmieloza z mielofibrozą;
5. Mięsak mieloidalny (myeloid sarcoma);
6. Prolifercje mieloidalne związane z zespołem Downa;
7. Ostre białaczki wykazujące mieszane cechy liniowe (niezróżnicowane, AML z t(9:22), fenotyp mieszany B + mieloidalny, T + mieloidalny).

¹⁴ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/025/RPT/ot.422.11.2019_opracowanie_rdtl_evoltra_20.02.2019_bip.pdf [dostęp: 17.12.2020].

¹⁵ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/025/RPT/ot.422.11.2019_opracowanie_rdtl_evoltra_20.02.2019_bip.pdf [dostęp: 17.12.2020].

3.1.2. Kryteria populacji docelowej

Zgodnie z ChPL, produkt leczniczy Daurismo w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (AML) występującą *de novo* lub wtórną, których nie można poddać standardowej chemioterapii indukującej.

Kryteria określające pacjentów niekwalifikujących się do standardowej chemioterapii indukującej według *European LeukemiaNet* przedstawia Tabela 3.

Diagnostyka dotycząca kwalifikacji/ dyskwalifikacji pacjenta do intensywnej terapii indukującej jest wykonywana w ramach diagnostyki białaczki i nie jest swoista dla tego leku.

Tabela 3. Kryteria definiujące chorych niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii według *European LeukemiaNet* (ELN) 2017

Kryteria <i>unfit</i>
Wiek > 65 lat + 1 z poniższych: <ul style="list-style-type: none">• PS 3–4 wg ECOG (jeśli nie jest zależny od AML)• stężenie kreatyniny > 1,5–2 mg/dl (jeśli nie jest zależna od AML)• stężenie bilirubiny > 1,5–2 mg/dl (jeśli nie jest zależna od AML)• LVEF < 40–45%• chory <i>frail</i> — w kompleksowej ocenie geriatrycznej• niekorzystne ryzyko wg ELN*

* Chorzy z grupy niekorzystnego ryzyka wg ELN powinni być w pierwszej kolejności leczeni w ramach badań klinicznych; PS (*performance status*) — stan ogólny chorego; ECOG — *Eastern Cooperative Oncology Group*; AML (*acute myeloid leukemia*) — ostra białaczka szpikowa; LVEF (*left ventricular ejection fraction*) — frakcja wyrzutowa lewej komory.

Źródło: PTOK 2020, Ostra białaczka szpikowa; Dohner H., Estey E., Grimwade D. i wsp. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129: 424–447.

Populacja rzeczywista badania rejestracyjnego obejmowała pacjentów spełniających dodatkowo ściśle określone kryteria kwalifikacji dotyczące m.in.: wieku, wcześniejszych terapii, obciążenia chorobami współistniejącymi i sprawności ogólnej.

Kluczowe kryteria włączenia do badania rejestracyjnego^{16,17}:

- wiek ≥ 55 lat;
- nowo zdiagnozowana ostra białaczka szpikowa (AML) lub zespół mielodysplastyczny (MDS) wysokiego ryzyka RAEB-2 zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) 2008, wcześniej nieleczone;
- pacjenci z AML poprzedzoną inną chorobą układu krwiotwórczego (ang. *antecedent hematologic disease*, AHD) lub MDS mogli być poddani wcześniej 1 schematowi leczenia (np. azacytydyna lub decytabiną) w celu leczenia choroby hematologicznej; pacjenci mogli nie być poddani wcześniej żadnej terapii z powodu AML;
- znany profil cytogenetyczny w momencie włączenia do badania;
- pacjenci z AML (AML *de novo*, AML rozwijająca się z MDS lub innej AHD i AML po wcześniejszej terapii cytotoksycznej lub radioterapii (wtórna AML)):
 - w celu rozpoznania AML: 20% lub więcej blastów w szpiku kostnym;
 - w przypadku AML definiowanej przez aberracje cytogenetyczne t(8;21), inv(16) lub t(16;16) oraz w niektórych przypadkach erytroleukemii: odsetek blastów w szpiku kostnym mógł wynosić <20%;
 - w przypadku AML sklasyfikowanej wg FAB jako M6a: $\geq 20\%$ komórek innych niż erytroidalne w szpiku kostnym musiało być blastami białaczkowymi, a $\geq 50\%$ erytroidalnymi komórkami prekursorowymi;
 - w białaczkach z różnicowaniem monocytowym lub mielomonocytowym monoblasty i promonocyty, ale nie nieprawidłowe monocyty, były liczone jako ekwiwalent blastów białaczkowych;
- w celu rozpoznania wysokiego ryzyka MDS RAEB-2: 10–19% blastów w szpiku kostnym;
- stan sprawności wg ECOG: 0, 1 lub 2;
- brak możliwości zastosowania intensywnej chemioterapii, definiowany przez ≥ 1 z następujących kryteriów:

¹⁶ https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/daurismo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 17.12.2020].

¹⁷ <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000684-24/ES> [dostęp: 19.01.2021].

- wiek ≥ 75 lat;
- kreatynina w surowicy $> 1,3$ mg/dl;
- ciężka choroba serca (np. frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $< 45\%$, na podstawie akwizycji wielobramkowej (MUGA) lub echokardiografii podczas badania przesiewowego);
- stan sprawności wg ECOG = 2;
- prawidłowa funkcja wątroby i nerek (AspAT i AIAT $\leq 3 \times$ GGN lub AspAT i AIAT $\leq 5 \times$ GGN, jeśli zaburzenia czynności wątroby wynikają z choroby nowotworowej; stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy $\leq 2 \times$ GGN (z wyjątkiem pacjentów z udokumentowanym zespołem Gilberta); kreatynina w surowicy $\leq 1,5 \times$ GGN lub szacunkowy klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min;
- przerwanie wszystkich terapii przeciwnowotworowych (o ile nie określono) po upływie ≥ 2 tygodni od włączenia do badania, na przykład: celowana chemioterapia, radioterapia, leki badane, hormony, anagrelid lub cytokiny:
 - w celu opanowania szybko postępującej białaczki hydroksymocznik lub leukaferazę można stosować przed i przez 1 tydzień po pierwszej dawce glasdegibu;
 - pacjenci z kontrolowaną białaczką z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego (udokumentowaną dwiema kolejnymi ocenami zerowej liczby blastów w płynie mózgowo-rdzeniowym) otrzymujący terapię dooponową w momencie włączenia do badania kwalifikowali się do leczenia i kontynuowali terapię dooponową.

Kluczowe kryteria wykluczenia^{18,19}:

- ostra białaczka promielocytową z t(15;17);
- translokacja cytogenetyczna t(9;22);
- hiperleukocytoza (leukocyty $\geq 30 \times 10^9/l$) w momencie włączenia do badania; pacjenci mogli być włączeni do badania, gdy liczba leukocytów spadła poniżej $30 \times 10^9/l$, w efekcie zastosowania hydroksymocznika lub leukaferazy zgodnie z rutynową praktyką;
- oporność na transfuzje płytek krwi lub koncentratu krwinek czerwonych zgodnie z wytycznymi instytucjonalnymi lub odmowa przyjmowania preparatów krwiopochodnych;
- zawał mięśnia sercowego, wrodzony zespół długiego QT, częstoskurcz typu *torsade de pointes* (TdP) lub komorowe zaburzenia rytmu serca;
- QTc według wzoru Fridericia (odstęp QTcF) > 470 milisekund (ms);
- stosowanie w momencie rozpoczęcia badania lub przewidywane zapotrzebowanie na leki, które są silnymi induktorami CYP3A4/5;
- aktywny nowotwór złośliwy z wyjątkiem raka podstawnomórkowego, raka skóry innego niż czerniak, raka szyjki macicy *in situ*; inne wcześniejsze lub współistniejące nowotwory złośliwe rozpatrywane indywidualnie dla każdego przypadku;
- zajęcie ośrodkowego układu nerwowego;
- wcześniejsze leczenie inhibitorem szlaku Hedgehog lub innym badanym środkiem do leczenia chorób układu krwiotwórczego.

Jednocześnie należy wskazać, że w dniu 21.11.2018 r. FDA zatwierdziła Daurismo w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce w leczeniu nowo zdiagnozowanej ostrej białaczki szpikowej (AML) u pacjentów w wieku ≥ 75 lat lub z chorobami współistniejącymi uniemożliwiającymi zastosowanie intensywnej chemioterapii indukującej^{20,21}.

PODSUMOWANIE:

Biorąc pod uwagę częściową zgodność pomiędzy populacją objętą wskazaniem w ChPL a populacją badania rejestracyjnego oraz wskazaniem zatwierdzonym przez FDA, populacja docelowa powinna zostać ściśle określona kryteriami kwalifikacji, zgodnymi z badaniem rejestracyjnym, stanowiącym podstawę dopuszczenia do obrotu. Umożliwi to bezpośrednie porównanie wyników badania klinicznego i wyników RWE (*real world evidence*).

¹⁸ https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/daurismo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 17.12.2020].

¹⁹ <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000684-24/ES> [dostęp: 19.01.2021].

²⁰ <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-glasdegib-aml-adults-age-75-or-older-or-who-have-comorbidities> [dostęp: 20.01.2021].

²¹ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210656s000_bl.pdf [dostęp: 20.01.2021].

3.1.3. Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z przygotowanym przez Instytut Miar Zdrowia i Ewaluacji raportem dot. globalnego obciążenia chorobami (GBD, ang. *Global Burden of Disease*) w 2019 r. wagi niesprawności dla ostrej białaczki szpikowej zostały oszacowane w zależności od faz choroby i wynoszą od 0,288 dla nowo zdiagnozowanej AML do 0,54 dla terminalnej fazy AML. Średnie wagi niesprawności dla poszczególnych faz przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Wagi niesprawności w poszczególnych fazach AML wg GBD 2019 (0 – pełne zdrowie, 1 – zgon)

Faza choroby	Średnia waga niesprawności (95% CI)
Diagnoza i pierwsza faza terapii ostrej białaczki szpikowej (ang. <i>diagnosis and primary therapy phase of acute myeloid leukemia</i>)	0,288 (0,193–0,399)
Faza przerzutowa ostrej białaczki szpikowej (ang. <i>metastatic phase of acute myeloid leukemia</i>)	0,451 (0,307–0,6)
Terminalna/końcowa faza ostrej białaczki szpikowej (ang. <i>terminal phase of acute myeloid leukemia</i>)	0,54 (0,377–0,687)
Kontrolowana faza ostrej białaczki szpikowej (ang. <i>controlled phase of acute myeloid leukemia</i>)	0,049 (0,031–0,072)

Źródło: GBD 2019.

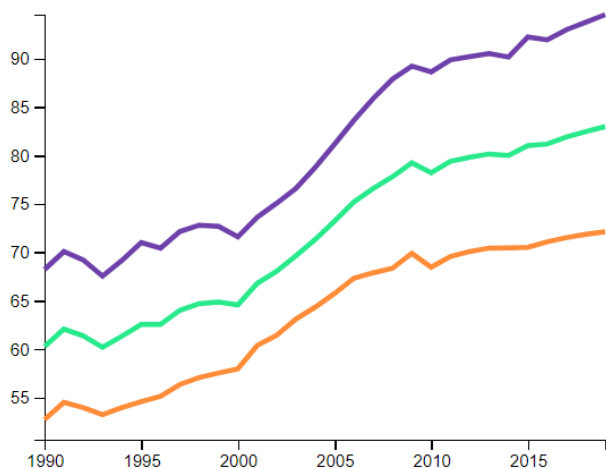
Przyjmując, że jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (HRQoL) jest odwrotnością wagi niesprawności stanu zdrowia, użyteczność dla AML może wynosić od 0,712 dla nowo zdiagnozowanej AML do 0,46 dla terminalnej fazy AML.

Według danych Global Burden of Disease (GBD) z 2019 r. wskaźniki dla ostrej białaczki szpikowej w Polsce wynoszą:

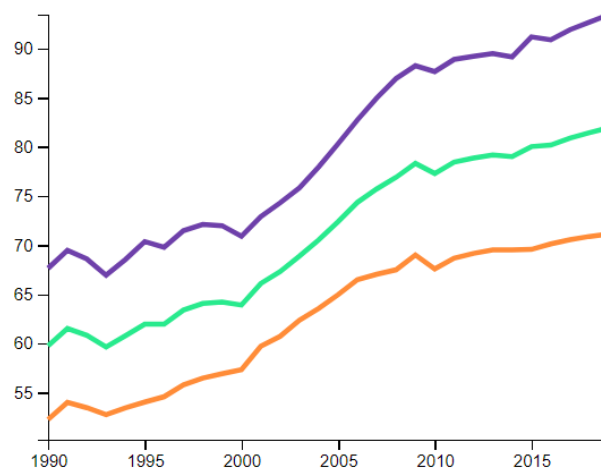
- YLLs – utracone lata życia (ang. *years of life lost*), współczynnik na 100 tys.:
 - ogółem: 81,93 (95%CI: 51,39; 100,83) [procent: 0,41 (95%CI: 0,26; 0,45)];
 - kobiety: 71,13 (95%CI: 41,77; 92,66) [procent: 0,46 (95%CI: 0,28; 0,51)];
 - mężczyźni: 93,43 (95%CI: 49,50; 123,34) [procent: 0,37 (95%CI: 0,26; 0,42)].
- DALYs – lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. *disability adjusted life-years*), współczynnik na 100 tys.:
 - ogółem: 82,96 (95%CI: 52,12; 102,04) [procent: 0,25 (95%CI: 0,16; 0,30)];
 - kobiety: 72,11 (95%CI: 42,26; 93,95) [procent: 0,25 (95%CI: 0,15; 0,31)];
 - mężczyźni: 94,51 (95%CI: 50,23; 124,48) [procent: 0,25 (95%CI: 0,14; 0,30)].

Rysunek 1. DALYs oraz LYs z powodu AML w Polsce w latach 1990–2019

DALYs (Disability-Adjusted Life Years), rate per 100k



YLLs (Years of Life Lost), rate per 100k



Legend

- Poland, Males, All Ages, Acute myeloid leukemia
- Poland, Females, All Ages, Acute myeloid leukemia
- Poland, Both sexes, All Ages, Acute myeloid leukemia

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp: 19.01.2021].

3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przegląd wytycznych praktyki klinicznej przeprowadzono w dniu 17.12.2020 r. W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 3 dokumenty – jeden opublikowany przez organizację polską oraz dwa dokumenty zagraniczne.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja	Data	Kraj/Region	Źródło	Rekomendowane interwencje
PTOK	20.05.2020	Polska	http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_1.10.Ostra_bialaczka_szpikowa_200520.pdf	<p>Wytyczne nie uwzględniają ocenianej technologii</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia u chorych na AML należy wykonać badania umożliwiające ocenę stanu chorego i ryzyko ciężkich powikłań związanych z CTH, a także szybkie zaplanowanie allo - HSCT. Postępowanie terapeutyczne w AML zależy od czynników prognostycznych, w tym głównie wieku pacjenta oraz ryzyka cytogenetyczno-molekularnego. W ramach standardowego leczenia AML wyróżnia się indukację remisji i leczenie po uzyskaniu remisji (poremisyjne); razem stanowią leczenie pierwszej linii.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie pierwszej linii. <p>Chorzy powyżej 60 r.ż.</p> <p>Chorzy zdyskwalifikowani z intensywnego leczenia indukującego ze względu na zaawansowany wiek lub współistnienie poważnych chorób przewlekłych powinni być leczeni za pomocą umiarkowanie intensywnej CTH. Przez wiele lat standardem leczenia były małe dawki Ara-C (LD-Ara-C, <i>low-dose Ara-C</i>). Alternatywą dla LD-Ara-C są obecnie HMA, w tym azacytydyna i decytabina. Wyniki randomizowanych badań wskazują, że terapia za pomocą HMA wydłuża OS starszych chorych w porównaniu z innymi opcjami terapeutycznymi. Szczególną korzyść z leczenia HMA odnoszą chorzy z grupy wysokiego ryzyka cytogenetycznego lub z białaczką z cechami zależnymi od mielodysplazji.</p>
ESMO	czerwiec 2020	Europa	https://eprints.elsevier.es/9P/B0180/fulltext	<p>Leczenie pierwszej linii pacjentów z AML, którzy nie kwalifikują się do leczenia indukującego i konsolidacyjnego z wykorzystaniem standardowej chemioterapii:</p> <p><i>First-line treatment of AML patients not eligible for standard induction and consolidation ChT:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leki hipometylujące (ang. <i>hypomethylating agents</i>, HMA), azacytydyna i decytabina, są obecnie lekami pierwszego wyboru u nowo zdiagnozowanych chorych na niekwalifikującą się do standardowego leczenia AML [II, B]. <i>The HMAs azacitidine and decitabine are currently the first choice in newly diagnosed unfit AML patients [II, B].</i> • Podczas gdy wenetoklaks w połączeniu z azacytydyną, decytabiną lub cytarabiną w niskiej dawce (ang. <i>low-dose cytarabine</i>, LDAC) jest zatwierdzony w Stanach Zjednoczonych i Izraelu, a glasdegib w połączeniu z LDAC jest zatwierdzony w Stanach Zjednoczonych dla nowo zdiagnozowanych pacjentów z AML w wieku ≥75 lat lub z chorobami współistniejącymi, które wykluczają stosowanie intensywnej indukcyjnej chemioterapii, w większości krajów europejskich terapie te oczekują na zatwierdzenie. Chociaż na podstawie obiecujących, wstępnych danych uważa się, że wenetoklaks w połączeniu z HMA lub LDAC jest lepszy od obecnie dostępnych metod leczenia pierwszej linii u pacjentów z AML, którzy nie kwalifikują się do standardowej, indukcyjnej chemioterapii, zanim będzie można z całą pewnością zalecić stosowanie tej terapii, oczekuje się na wyniki trwających badań z randomizacją [III, A]. <i>While venetoclax in combination with azacitidine, decitabine or low-dose cytarabine (LDAC) is approved in the United States and Israel,⁸³ and glasdegib in combination with LDAC is approved in the United States for newly diagnosed AML patients aged ≥75 years or those with comorbidities that preclude use of intensive induction ChT,⁸⁴ their approval is pending in most European countries. Although venetoclax in combination with an HMA or LDAC is considered to be superior to currently available first-line treatments for AML patients ineligible for standard induction ChT based on promising preliminary data, results of ongoing randomised trials are awaited before its use can be recommended with confidence [III, A].</i> • W prospektywnym badaniu z randomizacją, porównującym 5- i 10-dniowe leczenie decytabiną u nowo zdiagnozowanych pacjentów z AML, stwierdzono prawie identyczne wskaźniki CR, wczesnej śmiertelności,

				<p>EFS i OS w obu ramionach, co rozszerzyło się także na podgrupę pacjentów z mutacją TP53. Dlatego też, w przypadku wyboru decytabiny, zaleca się przestrzeganie 5-dniowego harmonogramu leczenia [II, B].</p> <p><i>A prospective randomised study comparing 5- and 10-day decitabine treatment in newly diagnosed AML patients found almost identical CR and early mortality rates, EFS and OS between the two arms, which also extended to the subgroup of TP53mut patients.⁸⁵ Thus, if decitabine is chosen, it is recommended to follow the 5-day schedule [II, B].</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie są znane żadne markery predykcyjne, które zalecałyby jeden lek HMA zamiast drugiego. Leczenie HMA jest zwykle kontynuowane do progresji choroby lub nietolerancji terapii, ale można je przerwać po co najmniej 4 kolejnych cyklach, jeśli pacjent nie zareaguje lub nie odniesie korzyści klinicznej. Biorąc pod uwagę umiarkowane skutki HMA, LDAC pozostaje alternatywą dla HMA w leczeniu pierwszej linii pacjentów z AML, którzy nie kwalifikują się do leczenia indukującego i konsolidacyjnego z wykorzystaniem standardowej chemioterapii, z wyjątkiem pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym, gdzie LDAC ma bardzo słabą aktywność [II, B]. <p><i>No predictive markers are known to recommend one HMA over the other. HMA treatment is usually continued until disease progression or intolerance but may be terminated after at least 4 consecutive cycles if the patient has not responded or derived clinical benefit. Given the moderate effects of HMAs, LDAC remains an alternative to HMAs in the first-line treatment of AML patients who are ineligible for standard induction and consolidation ChT, except in patients with adverse-risk cytogenetics, where LDAC has very poor activity [II, B].</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie pierwszej linii LDAC skutkuje pięciomiesięczną medianą przeżycia całkowitego pacjentów (ang. <i>median overall survival</i>, mOS). Praktyczną zaletą LDAC jest jego dłuższa stabilność po rozpuszczeniu, co pozwala na podawanie go w domu w przeciwieństwie do azacytydyny i decytabiny. Pacjenci z MDS (ang. <i>myelodysplastic syndromes</i>, zespoły mielodysplastyczne) postępującą do AML podczas leczenia azacytydyną stanowią istotne wyzwanie terapeutyczne. Obecne dowody wskazują, że 21%–43% pacjentów z AML leczonych wcześniej HMA oraz HMA i wenetoklaksem uzyskało odpowiedź na leczenie. Pacjenci z MDS z progresją do AML w leczeniu HMA mogą być podobnie uwrażliwieni na HMA poprzez dodanie do niego wenetoklaksu [III, B]. <p><i>First-line treatment with LDAC results in mOS of w5 months.⁸⁶ A practical benefit of LDAC is its longer stability after being dissolved, allowing administration at home unlike azacitidine and decitabine. Patients with MDS progressing to AML during treatment with azacitidine constitute a significant therapeutic challenge. Current evidence shows that 21%–43% AML patients pretreated with HMAs and who received HMA and venetoclax achieved a response.^{87,88} MDS patients progressing to AML under HMA treatment may be similarly sensitised to HMA by the addition of venetoclax [III, B].</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • LDAC lub najlepsza opieka wspomagająca z 6 merkaptopuryną lub małą dawką melfalanu bądź hydroksykarbamidu to pozostałe opcje, jeśli nie ma dostępnych żadnych badań klinicznych [III, C]. <p><i>LDAC or best supportive care with either 6-mercaptopurine or low-dose melphalan or hydroxycarbamide are remaining options, if no clinical trial is available [III, C].</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjentów należy leczyć przez co najmniej 4 cykle, a w przypadku uzyskania korzyści klinicznej – do progresji lub nietolerancji terapii. Pacjenci odpowiadający na wstępne leczenie powinni zostać ponownie ocenieni pod kątem ich zdolności do poddania się alloHCT (transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych) z zastosowaniem schematu kondycjonującego o zmniejszonej intensywności (ang. <i>reduced-intensity conditioning</i>, RIC), który może wyleczyć część tych pacjentów. <p><i>Patients should be treated for at least 4 cycles and, in case of clinical benefit, should continue until progression or intolerance. Patients responding to initial treatment should be re-evaluated regarding their ability to undergo alloHCT using RIC, which may cure a proportion of these patients.</i></p>
--	--	--	--	--

NCCN 2021	grudzień 2020	USA	https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx	<p>Postępowanie w przypadku ostrej białaczki szpikowej u pacjentów powyżej 60 r.ż. <i>Management of AML in Patients Older Than 60 Years</i></p> <p>Pacjenci nie będący kandydatami lub odmawiający terapii indukującej remisję <i>Not a Candidate for or Declines Intensive Remission Induction Therapy</i></p> <p>AML bez mutacji o istotnym znaczeniu <i>AML without actionable mutations</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Glasdeg b w kombinacji z niską dawką cytarabiny jest obecnie zatwierdzony przez FDA do leczenia nowo zdiagnozowanych pacjentów z AML w wieku przynajmniej 75 lat lub starszych lub, którzy mają choroby współistniejące, uniemożliwiające zastosowanie intensywnej chemioterapii indukującej. <i>Glasdegib in combination with low-dose cytarabine is currently approved by the FDA for the treatment of newly diagnosed AML in older adults at least 75 years or older, or in patients who have comorbidities that preclude use of intensive induction chemotherapy.</i> Opcje leczenia obejmują badanie kliniczne lub terapię o niższej intensywności w oparciu o obecność lub brak mutacji o istotnym znaczeniu. Preferowane schematy leczenia obejmują wenetoklaks w połączeniu z HMA (azacytydyna [kategoria 1] lub decytabina). Inne zalecane opcje obejmują wenetoklaks w połączeniu z niską dawką cytarabiny [L-DAC] lub glasdegib w połączeniu z LDAC. <i>Treatment options include a clinical trial, or lower-intensity therapy based on the presence or absence of actionable mutations. The preferred regimens include venetoclax combined with HMAs (azacitidine [category 1] or decitabine). Other recommended options include venetoclax combined with low-dose cytarabine [L-DAC] or glasdegib combined with LDAC.</i> <p>Wcześniejsza terapia o niższej intensywności: <i>Previous Lower-Intensity Therapy</i></p> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali terapię o niższej intensywności, należy zbadać szpik w celu udokumentowania stanu remisji w czasie zależnym od zastosowanej terapii. W przypadku zaobserwowania odpowiedzi można rozważyć allogeniczny HCT u wybranych pacjentów. Alternatywnie, terapie niskodawkowe stosowane w leczeniu indukcyjnym z wykazaną skutecznością mogą być kontynuowane do progresji, w tym wenetoklaks plus HMA; wenetoklaks plus mała dawka cytarabiny; enasidenib (dla AML z mutacją IDH2); ivosidenib (dla IDH1mutated AML); glasdegib plus niska dawka cytarabiny; lub HMA same lub w połączeniu z sorafenibem (dla AML z mutacją FL T3); lub GO sam (zalecenie kategorii 2B). W przypadku braku odpowiedzi lub progresji zaleca się badanie kliniczne, terapię R/R AML lub najlepszą opieką podtrzymującą. <i>For patients who previously received lower-intensity therapy, a marrow to document remission status upon hematologic recovery should be performed, with the timing dependent on the therapy used. If a response is observed, allogeneic HCT may be considered for select patients. Alternatively, low-dose therapies used in induction with demonstrated efficacy may be continued until progression, including venetoclax plus HMAs; venetoclax plus low-dose cytarabine; enasidenib (for IDH2-mutated AML); ivosidenib (for IDH1mutated AML); glasdegib plus low-dose cytarabine; or HMAs alone or combined with sorafenib (for FL T3-mutant AML); or GO alone (a category 2B recommendation). If no response or progression is seen, a clinical trial, therapies for R/R AML (see Management of Relapsed/Refractory AML), or best supportive care are recommended treatment options.</i>
-----------	---------------	-----	---	---

PODSUMOWANIE:

Standardowe leczenie ostrej białaczki szpikowej (AML) dzieli się na dwie fazy: indukcję remisji (chemioterapia indukująca remisję) i leczenie poremisyjne (terapia konsolidacyjna). Osiągnięcie remisji stanowi pierwszy krok do opanowania choroby, ale także przygotowuje pacjenta do tolerancji kolejnych, silniej działających metod terapeutycznych. Wytyczne praktyki klinicznej dzielą zalecenia terapeutyczne według dwóch grup pacjentów: w wieku powyżej oraz poniżej 60 r.ż. Zgodnie z rekomendacjami dla chemioterapii indukującej, sześćdziesiąty rok życia traktowany jest jako terapeutyczny punkt dywergencji (ang. *therapeutic divergence point*) z powodu zwiększonej częstości występowania niekorzystnych zaburzeń cytogenetycznych i wcześniej występujących mielodysplazji, a także ze względu na częstsze występowanie schorzeń współistniejących. Wymienione czynniki mogą uniemożliwiać zastosowanie intensywnej terapii. Z uwagi na to, terapia poremisyjna jest zalecana pacjentom w wieku poniżej 60 r.ż. i/lub u których można zastosować intensywną terapię²². Chorzy zdyskwalifikowani z intensywnego leczenia indukującego ze względu na zaawansowany wiek lub współistnienie poważnych chorób przewlekłych powinni być leczeni za pomocą umiarkowanie intensywnej chemioterapii²³.

Interwencja: Polskie wytyczne PTOK 2020 nie uwzględniają w zaleceniach stosowania ocenianej technologii. Wytyczne ESMO 2020 i NCCN 2021 wskazują, że w USA glasdegib w połączeniu z LDAC jest zatwierdzony do stosowania u nowo zdiagnozowanych pacjentów z AML w wieku ≥ 75 lat lub z chorobami współistniejącymi, które wykluczają stosowanie intensywnej indukcyjnej chemioterapii oraz że w większości krajów europejskich terapie te oczekują na zatwierdzenie. Wytyczne NCCN 2021 rekomendują stosowanie glasdegibu w połączeniu z LDAC jako jedną z opcji terapii indukcyjnej o niższej intensywności, u pacjentów powyżej 60 r.ż. bez mutacji o istotnym znaczeniu, a także jako kontynuację leczenia tym schematem w terapii poidukcyjnej do czasu wystąpienia progresji.

Komparator: Zastosowanie niskich dawek cytarabiny (LDAC, L-Ara-C), wg wytycznych PTOK 2020 jest jedną z opcji leczenia pacjentów niekwalifikujących się do intensywnej terapii indukującej. W pierwszej linii leczenia dla populacji pacjentów zgodnej z ocenianą, wytyczne PTOK 2020 oraz ESMO 2020 wskazują na zastosowanie azacytydyny i decytabiny (leki hipometylujące, HMA). Zgodnie z wytycznymi PTOK 2020 i ESMO 2020, LDAC pozostaje alternatywą dla azacytydyny i decytabiny w leczeniu pierwszej linii pacjentów z AML, którzy nie kwalifikują się do leczenia indukującego i konsolidacyjnego z wykorzystaniem standardowej chemioterapii, z wyjątkiem pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym, gdzie LDAC ma bardzo słabą aktywność. Dodatkowo, wytyczne wskazują, że praktyczną zaletą LDAC jest dłuższa stabilność po rozpuszczeniu, co pozwala na podawanie leku w domu w przeciwieństwie do azacytydyny i decytabiny. Pozostałe opcje terapeutyczne wymieniane w wytycznych to: wenetoklaks w skojarzeniu z HMA lub LDAC oraz BSC (*Best Supportive Care*) z zastosowaniem 6 merkaptopuryny lub małej dawki melfalanu bądź hydroksykarbamidu, jeśli nie ma dostępnych żadnych badań klinicznych.

Ze względu na rekomendowaną w wytycznych terapię lekami hipometylującymi jako leczenie pierwszego wyboru dla ocenianej populacji, wątpliwości budzi wybór LDAC jako komparatora w badaniu rejestracyjnym (NCT01546038).

3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Tabela 6. Rekomendacje Agencji dotyczące rozpatrywanego wskazania

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
venetoclaxum				
82/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 87/2020 z dnia 4 maja 2020 roku	Ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/082/ORP/U_18_129_200511_o_97_Venclyxto_veneto_claxum_RDTL.pdf	Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Venclyxto (venetoclaxum), tabletki powlekane, 100 mg, we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0).
	Opinia nr 48/2020 z dnia 7 maja 2020 roku Agencji Oceny Technologii	Ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/082/REK/Rditi_48_2020_Venclyxto_MKP.pdf	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

²² NCCN Guidelines Version 2.2021, Acute Myeloid Leukemia

²³ PTOK 2020, Ostra białaczka szpikowa

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
	Medycznych i Taryfikacji			wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Venclyto (venetoclaxum), we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
azacytydyna				
102/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 121/017 z dnia 6 listopada 2017 roku	Ostra białaczka szpikowa (AML) z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zleceni_a_mz/2017/102/SRP/U_43_474_stanowisko_121_VIDAZA_art_35_chemioterapia.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna), 25 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań; biały liofilizowany proszek, 1 fiol. a 100 mg, EAN 5909990682706, we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (AML) z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO, w grupie chorych powyżej 65. r.ż. z dużym ryzykiem cytogenetycznym, niekwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych, w ramach istniejącej grupy limitowej, jako leku stosowanego w ramach chemioterapii i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie akceptuje propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

3.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych wymienionych w obwieszczeniu MZ

Według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) występującą *de novo* lub wtórną, których nie można poddać standardowej chemioterapii indukującej refundacji nie podlega żadna substancja czynna.

Refundacji w zawężonym, jednak zbieżnym z ocenianym wskazaniem podlega:

- w ramach chemioterapii:
 - azacytydyna we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

Dodatkowo, we wskazaniu: „C92.0 Ostra białaczka szpikowa” refundowane są następujące substancje czynne, rekomendowane przez wytyczne jako dodatkowe opcje terapeutyczne:

- w ramach refundacji aptecznej: brak;
- w ramach programu lekowego: brak;
- w ramach chemioterapii:
 - cytarabina;
 - hydroksykarbamid;
 - melfalan;
 - merkaptopuryna.

3.4.2. Dostępność opcji finansowania niewuwzględnionych w obwieszczeniu

Finansowaniu nie podlega decytabina, wskazywana obok azacytydyny jako opcja terapeutyczna pierwszej linii. Nierefundowaną substancją, wymienianą w wytycznych jako kolejna opcja jest także wenetoklaks.

Należy podkreślić, że dla wymienionych leków istnieje możliwość refundacji w ramach RDTL.

PODSUMOWANIE:

Spośród opcji terapeutycznych rekomendowanych w wytycznych jako standard postępowania w pierwszej linii, finansowaniu podlega azacytydyna we wskazaniu obejmującym część populacji docelowej, natomiast decytabina nie jest refundowana w ramach zasad ogólnych (tylko ewentualnie w trybie RDTL).

Opcją terapeutyczną wskazywaną przez wytyczne jest także cytarabina podawana w niskich dawkach (LDAC), która podlega finansowaniu w ogólnym wskazaniu: „C92.0 Ostra białaczka szpikowa”. LDAC jest jednocześnie finansowanym komparatorem dla ocenianej technologii.

Wytyczne wymieniają także terapie wenetoklaksem, który obecnie nie jest refundowany w ramach zasad ogólnych, ale jak dotąd uzyskał pozytywną rekomendację AOTMiT, dotyczącą finansowania w ramach RDTL we wskazaniu zgodnym z ocenianym.

Pozostałe leki, wymieniane w wytycznych jako opcje leczenia po wyczerpaniu wcześniej wymienionych możliwości, podlegają finansowaniu we wskazaniu „C92.0 Ostra białaczka szpikowa” (merkaptopuryna, melfalan, hydroksykarbamid).

3.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Mediana wieku w chwili rozpoznania AML wynosi ok. 65 lat²⁴.

Skutkiem następstw ostrej białaczki szpikowej, jest przedwczesny zgon: nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2–3 miesięcy od rozpoznania, najczęściej wśród objawów infekcji lub skazy krwotocznej małopłytkowej.

Pomimo stosowanego leczenia (leki są refundowane) choroba jest śmiertelna w stosunkowo krótkim czasie od rozpoznania, co oznacza, że stosowane leczenie jest niemal jednakowo mało skuteczne i z tego powodu można założyć brak istotnych różnic w zakresie skuteczności różnych komparatorów.

Zgodnie z przygotowanym przez Instytut Miar Zdrowia i Ewaluacji raportem dot. globalnego obciążenia chorobami (GBD, ang. Global Burden of Disease) w 2019 r. wagi niesprawności dla ostrej białaczki szpikowej zostały oszacowane w zależności od fazy choroby i wynoszą od 0,288 dla nowo zdiagnozowanej AML do 0,54 dla terminalnej fazy AML.

YLLs – utracone lata życia, współczynnik na 100 tys.:

- ogółem: 81,93 (95%CI: 51,39; 100,83);
- kobiety: 71,13 (95%CI: 41,77; 92,66);
- mężczyźni: 93,43 (95%CI: 49,50; 123,34).

DALYs – lata życia skorygowane niepełnosprawnością, współczynnik na 100 tys.:

- ogółem: 82,96 (95%CI: 52,12; 102,04);
- kobiety: 72,11 (95%CI: 42,26; 93,95);
- mężczyźni: 94,51 (95%CI: 50,23; 124,48).

²⁴ Szczeklik 2019/20. Mały podręcznik, s. 1007.

4. Wielkość populacji docelowej

4.1. Szacowanie wielkości populacji

Ze względu na specyfikę ocenianego wskazania nie ma możliwości bezpośredniego określenia populacji docelowej na podstawie danych NFZ.

Według rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych (wg ustaleń Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych – PALG), w latach 2004–2010 zgłaszano rocznie około 650 zachorowań, z których ponad 80% stanowiły ostre białaczki szpikowe (AML)^{25,26}.

Zgodnie z dostępnymi danymi sprawozdawczymi NFZ, współczynnik zapadalności rejestrowanej na ostre białaczki szpikowe (AML) wyniósł w 2014 roku 4,1/100 tys., a wskaźnik chorobowości rejestrowanej 10,9/100 tys. Liczbę chorych na AML w Polsce oszacowano na 4,2 tys²⁷. Struktura zapadalności rejestrowanej na AML według grupy wiekowej została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 7. Odsetek zapadalności na AML według grup wiekowych

Grupa wiekowa	Odsetek zapadalności
18 – 44	13,0%
45 – 54	8,9%
55 – 64	23,1%
65 – 74	24,7%
75 – 84	23,9%
≥85	6,4%
Razem	100%

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: B.Budziszewska i wsp., Zachorowalność i chorobowość na nowotwory układu krwiotwórczego w Polsce (2009–2015) określone na podstawie analizy danych Narodowego Funduszu Zdrowia wykorzystanych w projekcie „Mapy potrzeb zdrowotnych— baza analiz systemowych i wdrożeniowych”, Hematologia, 2017, tom 8, nr 2, 89–104.

Według przedstawionych danych, najwyższą zapadalność na AML odnotowuje się wśród osób powyżej 55 r.ż. Ze względu na kryterium starszego wieku (>65 r.ż.) i związanych z nim czynników wykluczających z intensywnej terapii indukującej, należy mieć na uwadze, że ok. 55% osób zapadających na AML (grupa wiekowa ≥65 r.ż.) może potencjalnie być kandydatami do terapii ocenianym lekiem.

Biorąc pod uwagę aktualne dane GUS na temat liczby ludności (w listopadzie 2020 r. ludność Polski wynosiła 38 296 tys.)²⁸ oraz zapadalność w poszczególnych grupach wiekowych, liczba nowych zachorowań na AML w grupie wiekowej ≥65 r.ż. wynosi ok. 864 przypadków rocznie.

Oceniany lek może być zastosowany tylko wkrótce po wykryciu choroby, a średni czas leczenia nie będzie przekraczał 1 roku, w związku z czym do oszacowania populacji leczonej można zastosować zachorowalność.

Założono, że w pierwszym roku szacowana liczba pacjentów stanowi 50% zachorowalności (ok. 432 przypadki), a w kolejnych latach będzie wynosić 100% (ok. 864 przypadków). Należy zaznaczyć, że oszacowana liczba pacjentów jest zawyżona, ponieważ starszy wiek jest tylko jednym z kryteriów dyskwalifikujących pacjentów z zastosowania intensywnej terapii indukującej. Niewielka część starszych osób może zatem kwalifikować się do standardowej terapii.

Ze względu na specyfikę prowadzonej oceny należy dodatkowo podkreślić, że w związku z dostępnością alternatywnych opcji terapeutycznych w ocenianym wskazaniu, nie przeprowadzono estymacji udziałów rynkowych, a podane oszacowania są maksymalne i odnoszą się do całej populacji, która może kwalifikować się do terapii ocenianym lekiem.

²⁵ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/051/AW/51_ot.4332.1.2020_vyxeos_apd.pdf [dostęp: 17.12.2020].

²⁶ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/051/AWA/ot.4332.1.2020_vyxeos_bip.pdf [dostęp: 17.12.2020].

²⁷ B.Budziszewska i wsp., Zachorowalność i chorobowość na nowotwory układu krwiotwórczego w Polsce (2009–2015) określone na podstawie analizy danych Narodowego Funduszu Zdrowia wykorzystanych w projekcie „Mapy potrzeb zdrowotnych— baza analiz systemowych i wdrożeniowych”, Hematologia, 2017, tom 8, nr 2, 89–104.

²⁸ <https://stat.gov.pl/podstawowe-dane/> [dostęp: 04.02.2020].

Szacowana populacja wynosi:

- w pierwszym roku: 432 pacjentów;
- w drugim roku i kolejnych latach: 846 pacjentów.

4.2. Podsumowanie szacowania liczebności populacji

Oszacowano, że populacja w pierwszym roku będzie wynosić około 430 pacjentów, natomiast w drugim roku i kolejnych latach ok. 850 rocznie.

Ze względu na fakt, że choroba rzadziej dotyka osób w młodszym wieku i w stosunkowo dobrym stanie ogólnym, liczba osób kwalifikujących się do standardowej terapii intensywnej nie jest duża. Dodatkowo, osoby poddane takiemu leczeniu w przypadku nieskuteczności też mogą być kwalifikowane do terapii ocenianym lekiem.

Wydaje się, że postać leku (tabletki) może dodatkowo skłaniać do wyboru tej opcji, co może sugerować, że populacja kwalifikująca się do leczenia i chcąca ją wybrać mogłaby być dość szeroka.

5. Jakość dowodów naukowych

5.1. Opis badań rejestracyjnych leku

Tabela 8. Skrócowa charakterystyka badań rejestracyjnych

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia/wyłączenia	Liczebność	Interwencja	Długość obserwacji
NCT01546038 (BRIGHT AML 1003)	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NC T01546038	Pfizer Inc.	RCT	<p>Wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne fazy II z randomizacją, bez zaślepienia, przeprowadzone w Europie i Ameryce Północnej.</p> <p>Hipoteza: superiority.</p> <p>Grupa A: Daurismo 100 mg podawany doustnie jednorazowo codziennie od 1 do 28 dnia każdego 28-dniowego cyklu, w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce – LDAC (20 mg podskórnym, dwa razy na dobę od 1 do 10 dnia 28-dniowego cyklu) do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.</p> <p>Grupa B: Cytarabiną w małej dawce – LDAC (20 mg podskórnym, dwa razy na dobę od 1 do 10 dnia 28-dniowego cyklu) do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych).</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival, OS</i>). <p><u>Drugorzędowe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • remisja całkowita (ang. <i>morphologic complete remission, CR</i>); • remisja całkowita z niepełną regeneracją hematologiczną (ang. <i>CR with incomplete blood count recovery, CRi</i>); • remisja częściowa (ang. <i>partial remission, PR</i>); • choroba stabilna (ang. <i>stable disease, SD</i>); • całkowita odpowiedź cytogenetyczna (ang. <i>complete cytogenetic response, CRc</i>); • stan morfologiczny wolny od białaczki (ang. <i>morphologic leukemia-free state, MLFS</i>); 	Pacjenci z ostrą białaczką szpikową (AML) lub zespołem mielodysplastycznym (MDS)	<p><u>Kluczowe kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 55 lat; • nowo zdiagnozowana ostra białaczka szpikowa (AML) lub zespół mielodysplastyczny (MDS) wysokiego ryzyka RAEB-2 zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) 2008, wcześniej nieleczone; 	<p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Ogółem: 116 Grupa A: 78 Grupa B: 38</p>	Glasdegib + LDAC vs. LDAC	Mediana czasu obserwacji: ok. 20 mies.

				<p>Podczas randomizacji pacjentów poddano stratyfikacji ze względu na prognostyczny czynnik ryzyka (korzystny/pośredni lub niekorzystny) na podstawie wyników badań cytogenetycznych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • remisja częściowa z niepełną regeneracją hematologiczną (ang. <i>partial remission with incomplete blood count recovery</i>, PRi); • odpowiedź minimalna/mniejsza (ang. <i>minor response</i>, MR); • całkowita odpowiedź molekularna (ang. <i>molecular complete response</i>, CRm). 		<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z AML poprzedzoną inną chorobą układu krwiotwórczego (ang. <i>antecedent hematologic disease</i>, AHD) lub MDS mogli być poddani wcześniej 1 schematowi leczenia (np. azacytydyna lub decytabina) w celu leczenia choroby hematologicznej; pacjenci mogli nie być poddani wcześniej żadnej terapii z powodu AML; • znany profil cytogenetyczny w momencie włączenia do badania; • pacjenci z AML (AML de novo, AML rozwijająca się z MDS lub innej AHD i AML po wcześniejszej terapii cytotoksycznej lub radioterapii (wtórna AML)): <ul style="list-style-type: none"> ○ w celu rozpoznania AML: 20% lub więcej blastów w szpiku kostnym; 			
--	--	--	--	---	---	--	---	--	--	--

							<ul style="list-style-type: none"> ○ w przypadku AML definiowanej przez aberracje cytogenetyczne t(8;21), inv(16) lub t(16;16) oraz w niektórych przypadkach erytroleukemii: odsetek blastów w szpiku kostnym mógł wynosić <20%. ○ w przypadku AML sklasyfikowanej wg FAB jako M6a: ≥20% komórek innych niż erytroidalne w szpiku kostnym musiało być blastami białaczkowymi, a ≥50% erytroidalnymi komórkami prekursorowymi. ○ w białaczkach z różnicowaniem monocytowym lub mielomonocytowym monoblasty i promonocyty, ale nie nieprawidłowe monocyty, były liczone jako ekwiwalent blastów białaczkowych. • w celu rozpoznania wysokiego ryzyka MDS RAEB-2: 10–19% blastów w szpiku kostnym; • stan sprawności wg ECOG: 0, 1 lub 2; 			
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

							<ul style="list-style-type: none"> • brak możliwości zastosowania intensywnej chemioterapii, definiowany przez ≥ 1 z następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ○ wiek ≥ 75 lat; ○ kreatynina w surowicy $> 1,3$ mg/dl; ○ ciężka choroba serca (np. frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $< 45\%$, na podstawie akwizycji wielobramkowej (MUGA) lub echokardiografii podczas badania przesiewowego); ○ stan sprawności wg ECOG = 2. • odpowiednia czynność narządów (AspAT i AIAT $\leq 3 \times$ GGN lub AspAT i AIAT $\leq 5 \times$ GGN, jeśli zaburzenia czynności wątroby wynikają z choroby nowotworowej; stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy $\leq 2 \times$ GGN (z wyjątkiem pacjentów z udokumentowanym zespołem Gilberta); kreatynina w surowicy $\leq 1,5 \times$ GGN lub szacunkowy klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min; 			
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

							<ul style="list-style-type: none"> • przerwanie wszystkich terapii przeciwnowotworowych (o ile nie określono) po upływie ≥ 2 tygodni od włączenia do badania, na przykład: celowana chemioterapia, radioterapia, leki badane, hormony, anagrelid lub cytokiny: <ul style="list-style-type: none"> ○ w celu opanowania szybko postępującej białaczki hydroksymocznik lub leukaferezę można stosować przed i przez 1 tydzień po pierwszej dawce giasdegibu; ○ pacjenci z kontrolowaną białaczką z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego (udokumentowaną dwiema kolejnymi ocenami zerowej liczby blastów w płynie mózgowo-rdzeniowym) otrzymujący terapię dooponową w momencie włączenia do badania kwalifikowali się do leczenia i kontynuowali terapię dooponową. 			
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

						<p><u>Kluczowe kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ostra białaczka promielocytową z t(15;17); • translokacja cytogenetyczna t(9;22); • hiperleukocytoza (leukocyty $\geq 30 \times 10^9/l$) w momencie włączenia do badania; pacjenci mogli być włączeni do badania, gdy liczba leukocytów spadła poniżej $30 \times 10^9/l$, w efekcie zastosowania hydroksymocznika lub leukaferazy zgodnie z rutynową praktyką; • oporność na transfuzje płytek krwi lub koncentratu krwinek czerwonych zgodnie z wytycznymi instytucjonalnymi lub odmowa przyjmowania preparatów krwiopochodnych; • zawał mięśnia sercowego, wrodzony zespół długiego QT, częstoskurcz typu torsade de pointes (TdP) lub komorowe zaburzenia rytmu serca; • QTc według wzoru Fridericia (odstęp QTcF) > 470 milisekund (ms); 			
--	--	--	--	--	--	---	--	--	--

							<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie w momencie rozpoczęcia badania lub przewidywane zapotrzebowanie na leki, które są silnymi induktorami CYP3A4/5; • aktywny nowotwór złośliwy z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego, raka skóry innego niż czerniak, raka szyjki macicy <i>in situ</i>; inne wcześniejsze lub współistniejące nowotwory złośliwe rozpatrywane indywidualnie dla każdego przypadku; • zajęcie ośrodkowego układu nerwowego; • wcześniejsze leczenie inhibitorem szlaku Hedgehog lub innym badanym środkiem do leczenia chorób układu krwiotwórczego. 			
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--	--

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/daurismo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 17.12.2020], https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200626148379/anx_148379_pl.pdf [dostęp: 17.12.2020], <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30555165/> [dostęp: 17.12.2020].

5.1.1. Aktualnie prowadzone badania dla ocenianego leku

Tabela 9. Wyniki wyszukiwania badań oceniających lek Daurismo w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov

Nr identyfikacyjny	URL (clinicaltrials.gov)	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT04231851	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04231851?term=daurismo&draw=2&rank=2	Phase II Study of the Combination of CPX-351 and Glasdegib in Previously Untreated Patients With Acute Myelogenous Leukemia With MDS Related Changes or Therapy-related Acute Myeloid Leukemia	Metodyka: jednoramienne, otwarte badanie II fazy bez zaślepienia Cel: ocena skuteczności CPX-351 w skojarzeniu z Glasdegibem u pacjentów z AML ze zmianami związanymi z MDS lub AML związaną z leczeniem	Data rozpoczęcia: 19.02.2020 r. Data zakończenia: w trakcie trwania Sponsor: University of California, Irvine Liczba uczestników: 30 Status: w trakcie rekrutacji
NCT04168502	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04168502?term=daurismo&draw=2&rank=7	Phase 3 Study to Assess Gemtuzumab, in Combination With Standard Chemotherapy, on MRD Levels, and the Role of Glasdegib as a Post-transplant Maintenance, in Adult, 18-60 Years, With Previously Untreated de Novo Fav-interm Risk AML	Metodyka: randomizowane, dwuramienne, otwarte badanie III fazy bez zaślepienia Cel: ocena gemtuzumabu, w połączeniu ze standardową chemioterapią, na poziomie minimalnej choroby resztkowej (ang. <i>Minimal Residual Disease</i> , MRD) oraz ocena roli Glasdegibu jako leczenia po przeszczepie, u dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną AML <i>de novo</i>	Data rozpoczęcia: nie rozpoczęto Data zakończenia: nie rozpoczęto Sponsor: Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto Liczba uczestników: 414 Status: rekrutacja nie została rozpoczęta
NCT04051996	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04051996?term=daurismo&draw=3&rank=12	A Randomized, Parallel-arm, Phase 2 Clinical Trial of the Combination of Glasdegib (Pf-04449913) With Two Standard Decitabine Regimens for Older Patients With Poor-risk Acute Myeloid Leukemia Who Are Unfit for or Refuse Intensive Chemotherapy (GLAD-AML)	Metodyka: wieloosrodkowe, randomizowane, dwuramienne, badanie II fazy z pojedynczym zaślepieniem Cel: ocena całkowitej remisji wskaźników glasdeg bu w skojarzeniu z decytabiną w schemacie 5- lub 10-dniowym u pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML niskiego ryzyka, którzy odmawiają lub nie kwalifikują się do intensywnej terapii	Data rozpoczęcia: 06.12.2019 r. Data zakończenia: w trakcie trwania Sponsor: Yale University Liczba uczestników: 1 Status: aktywne, nie rekrutuje
NCT03416179	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03416179?term=daurismo&draw=3&rank=14	A randomized (1:1), double-blind, multi-center, placebo controlled study evaluating intensive chemotherapy with or without glasdegib (pf-04449913) or azacitidine (aza) with or without glasdeg b in patients with previously untreated acute myeloid leukemia	Metodyka: wieloosrodkowe, randomizowane, podwójne zaślepienie badanie III fazy Cel: ocena intensywnej chemioterapii w połączeniu z lub bez glasdegibu lub w połączeniu z azacytydyną z lub bez glasdeg bu u pacjentów z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową	Data rozpoczęcia: 20.04.2018 r. Data zakończenia: w trakcie trwania Sponsor: Pfizer Liczba uczestników: 731 Status: aktywne, nie rekrutuje
NCT04655391	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04655391?term=daurismo&draw=3&rank=15	A Pilot/Phase 1b Study of Glasdegib-Based Treatment Combinations in Adult Patients With Relapsed AML Post Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation	Metodyka: nierandomizowane, otwarte badanie fazy 1b bez zaślepienia Cel: ocena najlepszej dawki i działania glasdeg bu w skojarzeniu z wenetoklaksem i decytabiną lub gilteritinibem, bosutynibem, iwozydenibem lub enasidenibem w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową, która powróciła po przeszczepie komórek macierzystych	Data rozpoczęcia: 25.02.2021 r. Data zakończenia: w trakcie trwania Sponsor: City of Hope Medical Center Liczba uczestników: 36 Status: rekrutacja nie rozpoczęta

NCT02367456	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02367456?term=daurismo&draw=3&rank=16	An open-label phase 1b study of pf-04449913 (glasdeg b) in combination with azacitidine in patients with previously untreated higher-risk myelodysplastic syndrome, acute myeloid leukemia, or chronic myelomonocytic leukemia	Metodyka: wielośrodkowe, nierandomizowane, otwarte badanie fazy 1b bez zaślepienia Cel: ocena bezpieczeństwa, skuteczności, farmakokinetyki i farmakodynamiki glasdeg bu (PF-04449913) w połączeniu z azacytydyną u pacjentów z wcześniej nieleczonym zespołem mielodysplastycznym wysokiego ryzyka (MDS), ostrą białaczką szpikową (AML) lub przewlekłą białaczką mielomonocytowa (CMML)	Data rozpoczęcia: 28.04.2015 r. Data zakończenia: w trakcie trwania Sponsor: Pfizer Liczba uczestników: 73 Status: aktywne, nie rekrutuje
NCT04093505	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04093505?term=daurismo&draw=3&rank=17	Randomized Phase-III Study to Compare Two Schedules of Gemtuzumab Ozogamicin as Adjunct to Intensive Induction Therapy and to Compare Intensive Postremission Therapy Double Blinded With or Without Glasdeg b in Older Patients With Newly Diagnosed AML	Metodyka: randomizowane, podwójne zaślepienie badanie III fazy Cel: porównanie dwóch schematów gemtuzumabu ozogamicyny jako uzupełnienia intensywnej terapii indukcyjnej oraz porównanie intensywnej terapii po remisji z podwójnie ślepą próbą z lub bez glasdeg bu u starszych pacjentów z nowo rozpoznaną AML	Data rozpoczęcia: 20.04.2018 r. Data zakończenia: w trakcie trwania Sponsor: University Hospital Heidelberg Liczba uczestników: 252 Status: rekrutacja nie rozpoczęta
NCT03390296	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03390296?term=daurismo&draw=3&rank=18	An Open-Label Phase Ib/II Multi-Arm Study of OX40 Agonist Monoclonal Antibody (mAb), Anti-PDL1 mAb, Smoothened Inhibitor, Anti-CD33 mAb, Bcl-2 Inh bitor and Azacitidine as Single-Agents and/or Combinations for the Treatment of Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML)	Metodyka: wieloramiennie, nierandomizowane, otwarte badanie fazy Ib/II bez zaślepienia Cel: ocena skutków ubocznych i najlepszej dawki przeciwciała anty-OX40 PF-04518600 (OX40) oraz jego działania samodzielnie lub w połączeniu z wenetoklaksem, awelumabem, glasdegibem, gemtuzumabem ozogamicyną i azacytydyną w leczeniu pacjentów z nawrotową ostrą białaczką szpikową lub nie reagujących na dotychczasowe leczenie	Data rozpoczęcia: 27.12.2017 r. Data zakończenia: w trakcie trwania Sponsor: M.D. Anderson Cancer Center Liczba uczestników: 138 Status: w trakcie rekrutacji
NCT02038777	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02038777?term=daurismo&draw=3&rank=20	A phase 1 study to evaluate the safety, tolerability, efficacy, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of pf-04449913 (glasdegib), an oral hedgehog inh bitor, administered as a single agent in japanese patients with select hematologic malignancies and in combination with intensive chemotherapy, low-dose ara-c, or azacitidine in patients with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome	Metodyka: wielośrodkowe, nierandomizowane, otwarte badanie fazy I bez zaślepienia Cel: ocena bezpieczeństwa, tolerancji, skuteczności, farmakokinetyki i farmakodynamiki glasdeg bu i doustnego inh bitora Hedgehod, podawanych jako pojedynczy lek u japońskich pacjentów z wybranymi nowotworami układu krwiotwórczego oraz w połączeniu z intensywną chemioterapią, małą dawką Ara-C lub azacytydyną u pacjentów z AML lub MDS wysokiego ryzyka.	Data rozpoczęcia: 25.03.2014 r. Data zakończenia: w trakcie trwania Sponsor: Pfizer Liczba uczestników: 48 Status: aktywne, nie rekrutuje
NCT03226418	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03226418?term=daurismo&draw=4&rank=22	A Phase II Study of the Impact of Clinicogenetic Risk-Stratified Management on Outcomes of Acute Myeloid Leukemia in Older Patients	Metodyka: nierandomizowane, otwarte badanie fazy II bez zaślepienia Cel: ocena wpływu klinikogenetycznego leczenia uwarunkowanego ryzykiem na wyniki ostrej białaczki	Data rozpoczęcia: 07.07.2017 r. Data zakończenia: w trakcie trwania Sponsor: University of Nebraska Liczba uczestników: 75 Status: w trakcie rekrutacji

			szpikowej u starszych pacjentów	
--	--	--	---------------------------------	--

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: <https://www.clinicaltrials.gov/> [dostęp: 09.02.2021].

5.1.2. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym pacjenci otrzymujący produkt leczniczy Daurismo w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce (LDAC), byli porównywani z grupą otrzymującą LDAC w monoterapii.

Komparator jest refundowany w Polsce.

Rozważając wytyczne kliniczne, przyjęty komparator nie jest zgodny ze standardem postępowania w danym wskazaniu, jednak stanowi opcję terapeutyczną z wyjątkiem leczenia pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym, u których LDAC ma bardzo słabą aktywność. Leki hipometylujące (ang. *hypomethylating agents*, HMA), azacytydyna i decytabina, są obecnie lekami pierwszego wyboru u nowo zdiagnozowanych chorych na niekwalifikującą się do standardowego leczenia AML. W Polsce w ramach chemioterapii refundowana jest azacytadyna we wskazaniach: ostra białaczka szpikowa (AML) z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych; oraz: ostra białaczka szpikowa (AML) z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO, u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

PODSUMOWANIE:

Niezgodność komparatora ze względu na zalecenia wytycznych. Dodatkowo, wybrany komparator ma niską cenę, jednak wybór innego nie powinien mieć dużego wpływu na różnice wnioskowania.

5.1.3. Punkty końcowe

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
 - przeżycie całkowite (jako pierwszorzędowy punkt końcowy);
- Jakości życia – brak punktów końcowych odnoszących się bezpośrednio do jakości życia pacjentów;
- Zastępcze punkty końcowe :
 - remisja całkowita (ang. *(morphologic) complete remission*, CR);
 - remisja całkowita z niepełną regeneracją hematologiczną (ang. *CR with incomplete blood count recovery*, CRi);
 - remisja częściowa (ang. *partial remission*, PR);
 - choroba stabilna (ang. *stable disease*, SD);
 - całkowita odpowiedź cytogenetyczna (ang. *complete cytogenetic response*, CRc);
 - stan morfologiczny wolny od białaczki (ang. *morphologic leukemia-free state*, MLFS);
 - remisja częściowa z niepełną regeneracją hematologiczną (ang. *partial remission with incomplete blood count recovery*, PRi);
 - odpowiedź minimalna/mniejsza (ang. *minor response*, MR);
 - całkowita odpowiedź molekularna (ang. *molecular complete response*, CRm).

5.1.4. Ocena jakości badania

Dokonano oceny wiarygodności (ryzyka błędu systematycznego) badania BRIGHT AML 1003 według *The Cochrane Collaboration*. Zidentyfikowano nieznanne ryzyko błędu w 3 z 7 domen. W przypadku domen „Randomizacja”, „Ukrycie kodu alokacji” i „Kompletność danych” ryzyko oceniono jako niskie, natomiast dla domeny „Zaślepienie badaczy i pacjentów” jako wysokie.

Tabela 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego według The Cochrane Collaboration (BRIGHT AML 1003)

Domena	Ocena	Komentarz
Randomizacja	Niskie ryzyko	Randomizacja: 2:1.

Domena	Ocena	Komentarz
		Dokonano stratyfikacji ze względu na prognostyczny czynnik ryzyka (korzystny/pośredni lub niekorzystny) na podstawie wyników badań cytogenetycznych.
Ukrycie kodu alokacji	Niskie ryzyko	Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 do 2 ramion terapeutycznych (glas + LDAC vs. LDAC) przy użyciu systemu IVRS (ang. <i>interactive voice response system</i>).
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Wysokie ryzyko	Brak zaślepienia pacjentów i badaczy przed leczeniem (<i>open label trial</i>).
Zaślepienie oceny wyników	Nieznane ryzyko	Nie opisano.
Kompletność danych	Niskie ryzyko	Wyniki zostały opublikowane na ClinicalTrials.gov. Dane z EPAR: <ul style="list-style-type: none"> • Spośród 132 zrandomizowanych pacjentów (AML + MDS): 88 otrzymało terapię glas + LDAC, a 44 otrzymało LDAC w monoterapii. • Spośród 116 zrandomizowanych pacjentów (AML): 78 otrzymało terapię glas + LDAC, a 38 otrzymało LDAC w monoterapii. • Zgony w populacji AML + MDS wystąpiły u 68 (77,3%) pacjentów otrzymujących glas + LDAC oraz u 41 (93,2%) pacjentów otrzymujących tylko LDAC. • Zgony w populacji AML wystąpiły u 59 (75,6%) pacjentów otrzymujących glas + LDAC oraz u 35 (92,1%) pacjentów otrzymujących tyko LDAC.
Selektywne raportowanie wyników	Nieznane ryzyko	Protokół badania nie został opublikowany na ClinicalTrials.gov. Sponsor badania, firma Pfizer, dostarczył protokół badania, plan analizy statystycznej, raport z badania oraz zapewnił dostęp do indywidualnych zdezidentyfikowanych danych uczestników badania na żądanie wykwalifikowanych naukowców i z zastrzeżeniem określonych kryteriów, warunków i wyjątków.
Inne czynniki	Nieznane ryzyko	Główni badacze nie zostali zatrudnieni przez firmę sponsorującą badanie.

Źródło: EMA 2020, Assessment report Daurismo International non-proprietary name: glasdegib, Procedure No. EMEA/H/C/004878/0000, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/daurismo> [dostęp: 04.02.2021].

5.1.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

Ograniczenia badania zidentyfikowane przez Agencję:

- wątpliwa jakość randomizacji (nierówność kwalifikowanych kobiet i mężczyzn) – w raporcie EMA brak podanych procentowych udziałów płci, udział kobiet w ramieniu leku badanego o połowę mniejszy niż w grupie komparatora;
- w badaniu publikowano 80%CI zamiast 95% CI, działania te mogą budzić wątpliwości;
- w badaniu nie podano przedziałów ufności dla analiz Kaplana-Meiera;
- badanie II fazy;
- brak zaślepienia badanej próby;
- nieliczna, zróżnicowana populacja (zróżnicowanie pod względem choroby);
- odpowiedź na leczenie była oceniana przez badacza przy użyciu kryteriów odpowiedzi dla MDS i AML, określonych i zdefiniowanych przez Międzynarodowe Grupy Robocze dla poszczególnych chorób oraz wytyczne WHO (pacjenci, u których nie było wiadomo, czy osiągnęli punkt końcowy będący przedmiotem zainteresowania, byli traktowani jako niereagujący na leczenie).

5.1.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

Ograniczenia badania zidentyfikowane przez Agencję:

- brak przedziałów ufności w analizie statystycznej dotyczącej szacowania niepewności;
- kryteria kwalifikacji do badania nie są w pełni zgodne z kryteriami rejestracyjnymi;
- zgodnie z wytycznymi klinicznymi, przyjęty w badaniu komparator nie jest zgodny ze standardem postępowania w danym wskazaniu w Polsce, jednak ze względu na niską skuteczność leczenia dostępnych opcji, odstępstwo to nie powinno znacząco wpływać na wnioskowanie Agencji;
- proporcje płci pacjentów zakwalifikowanych do badania nie są zgodne z warunkami w populacji polskiej.

5.2. Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Zidentyfikowano 1 badanie rejestracyjne dla Daurismo w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową występującą de novo lub wtórną, których nie można poddać standardowej chemioterapii indukującej. Było to wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne fazy II z randomizacją, którego mediana czasu obserwacji wyniosła ok. 20 miesięcy dla dwóch ramion. Do ograniczeń próby klinicznej należą przede wszystkim brak zaślepienia oraz nieliczna populacja wynikająca z rozpowszechnienia choroby (tj. jej rzadkości).

Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych, istnieje niepewność związana z wyborem cytarabiny w małej dawce w monoterapii jako komparatora dla ocenianej technologii. Azacytydyna i decytabina są obecnie lekami pierwszego wyboru u nowo zdiagnozowanych chorych na niekwalifikującą się do standardowego leczenia AML. W Polsce w ramach chemioterapii refundowana jest azacytydyna.

W badaniu, pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS), definiowane jako czas od daty randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (pacjenci, dla których nie uzyskano informacji, zostali ocenieni w dniu, w którym ostatni raz stwierdzono, że żyją). W ramach drugorzędowych punktów końcowych (które są jednocześnie zastępczymi punktami końcowymi) badano wystąpienie remisji oraz odpowiedzi na leczenie, które oceniano przez badacza przy użyciu określonych kryteriów dla MDS i AML.

Nie raportowano wyników w zakresie jakości życia.

EMA uznała dane za dojrzałe: 109 ze 132 (82,6%) pacjentów z AML + MDS zmarło przed graniczną datą odcięcia danych dotyczących skuteczności (03.01.2017 r.), z medianą czasu obserwacji >20 miesięcy dla każdego z ramion badania²⁹.

²⁹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/daurismo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 20.01.2021].

6. Ocena siły interwencji

6.1. Ocena skuteczności klinicznej

Analiza przeżycia

Skuteczność leczenia oceniano na podstawie wydłużenia czasu całkowitego przeżycia (OS) (liczonego od dnia randomizacji do zgonu pacjenta z dowolnej przyczyny) w grupie otrzymującej produkt Daurismo w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce (LDAC), w porównaniu z grupą otrzymującą LDAC w monoterapii.

Po zakończeniu okresu obserwacji dla OS (data odcięcia danych: 03.01.2017 r.), którego mediana wyniosła około 20 miesięcy (21,7 mies. w ramieniu glas + LDAC i 20,1 mies. dla LDAC) i w którym odnotowano 81% zgonów, stwierdzono, że u pacjentów z AML w niektórych podgrupach skuteczność leczenia w zakresie OS produktem Daurismo w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce była większa w niż leczenia samą cytarabiną w małej dawce. Wyniki dotyczące skuteczności w zakresie OS przedstawiono w tabeli poniżej.

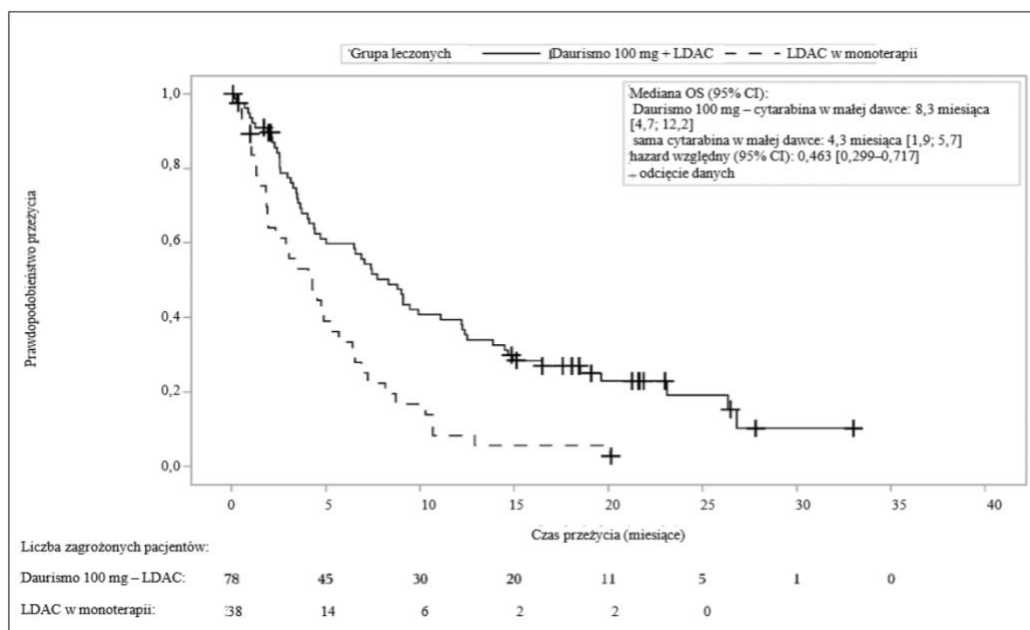
Tabela 11. Wyniki skuteczności w zakresie OS leczenia AML

Punkt końcowy/badana populacja	GLAS + LDAC	LDAC
OS w badanej populacji pacjentów z AML	N=78	N=38
Mediana czasu przeżycia, miesiące (95% CI)	8,3 (4,7 ; 12,2)	4,3 (1,9; 5,7)
Hazard względny (95% CI)	0,463 (0,299; 0,717)	
wartość p	0,0002	
OS w badanej populacji pacjentów z AML <i>de novo</i>	N=38	N=18
Mediana czasu przeżycia, miesiące (95% CI)	6,6 (3,7 ; 12,4)	4,3 (1,3; 10,7)
Hazard względny (95% CI)	0,670 (0,362; 1,239)	
wartość p	0,0991	
OS w badanej populacji pacjentów z AML wtórnej	N=40	N=20
Mediana czasu przeżycia, miesiące (95% CI)	9,1 (4,4 ; 16,5)	4,1 (1,5; 6,4)
Hazard względny (95% CI)	0,287 (0,151; 0,548)	
wartość p	<0,0001	
Grupa korzystnego/pośredniego ryzyka cytogenetycznego	N=49	N=21
Mediana czasu przeżycia, miesiące (95% CI)	11,1 (7,1 ; 14,9)	4,4 (1,8; 8,7)
Hazard względny (95% CI)	0,417 (0,233; 0,744)	
wartość p	0,0011	
Grupa niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego	N=29	N=17
Mediana czasu przeżycia, miesiące (95% CI)	4,4 (3,4 ; 9,1)	3,1 (1,1; 6,4)
Hazard względny (95% CI)	0,528 (0,273; 1,022)	
wartość p	0,0269	

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Źródło: EMA 2020, Assessment report Daurismo International non-proprietary name: glasdegib, Procedure No. EMEA/H/C/004878/0000, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/daurismo> [dostęp 18.02.2020].

W grupie korzystnego/pośredniego ryzyka cytogenetycznego zaobserwowano największą skuteczność, a najniższą w grupie niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego. Brak jednak dowodów statystycznych na występowanie różnic median przeżycia we wszystkich podgrupach.

Rysunek 2. Wykres Kaplana-Meiera całkowitego przeżycia u pacjentów z AML



Źródło: ChPL Daurismo.

Poprawę w zakresie OS zaobserwowano we wszystkich podgrupach pacjentów wyznaczonych wcześniej na podstawie stopnia ryzyka cytogenetycznego.

Analiza jakości życia

W badaniu rejestracyjnym nie oceniano wpływu terapii produktem leczniczym Daurismo na jakość życia pacjentów z AML.

Analiza zastępczych punktów końcowych

Na podstawie odpowiedzi zgłoszonych przez badacza stwierdzono, że liczbowo większy odsetek odpowiedzi całkowitych (CR) (zdefiniowanych jako bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1000/\mu\text{l}$, liczba płytek krwi $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$, odsetek blastów w szpiku kostnym $< 5\%$, niezależność od transfuzji i brak objawów choroby pozaszpikowej) uzyskano u pacjentów z AML leczonych produktem Daurismo w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce (17,9% [95% CI: 9,4%; 26,5%]) niż u pacjentów leczonych samą cytarabiną w małej dawce (2,6% [95% CI: 0,0%; 7,7%]).

W przypadku innych drugorzędowych punktów końcowych, 80% przedziały ufności nakładały się (brak istotności statystycznej). Jednak analizy opisowe wykazały wyższe wskaźniki CRi (6,4% vs. 2,6%), MLFS (2,6% vs. 0%), PR (6,4% vs. 2,6%), PRi (1,3% vs. 0%) w ramieniu glasdegib + LDAC w porównaniu z samym LDAC, co może wyjaśniać mniejsze odsetki MR (6,4% vs. 10,5%) i SD (15,4% vs. 21,1%) w grupie leczonych produktem Daurismo w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce w porównaniu z ramieniem z cytarabiną w małej dawce w monoterapii.

8/78 pacjentów w ramieniu glasdegib + LDAC uzyskało całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (vs. 0/38 w ramieniu LDAC w monoterapii), natomiast CR molekularną osiągnęło 12/78 pacjentów w ramieniu glasdegib + LDAC i 1/38 pacjentów w ramieniu z cytarabiną w małej dawce w monoterapii.

6.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

Ocena profilu bezpieczeństwa produktu Daurismo oparta jest na danych z badań klinicznych, w tym z badania rejestracyjnego prowadzonego z udziałem 84 pacjentów z AML (N=75) i MDS wysokiego ryzyka (N=9). Mediana ekspozycji na produkt Daurismo względem wszystkich danych wyniosła 75,5 dnia. Najczęściej ($\geq 20\%$) zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących produkt Daurismo były: niedokrwistość (45,2%), krwotoki (45,2%), gorączka neutropeniczna (35,7%), nudności (35,7%), zmniejszenie łaknienia (33,3%), zmęczenie (30,9%), skurcze mięśni (30,9%), małopłytkowość (30,9%), gorączka (29,7%), biegunka (28,5%), zapalenie płuc (28,5%), zaburzenia smaku (26,1%), obrzęk obwodowy (26,1%), zaparcia (25,0%), ból brzucha (25,0%), wysypka (25,0%), duszność (25,0%), wymioty (21,4%) i zwiększenie masy ciała (20,2%). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmniejszenia dawki u pacjentów otrzymujących produkt Daurismo były: skurcze mięśni (4,7%), zmęczenie (3,5%), gorączka neutropeniczna (3,5%), niedokrwistość (2,3%), małopłytkowość (2,3%) i wydłużenie odstępu QT w EKG (2,3%). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do całkowitego zaprzestania leczenia produktem Daurismo były: zapalenie płuc (5,9%), gorączka neutropeniczna (3,5%) i nudności (2,3%).

6.3. Podsumowanie siły interwencji

Skuteczność:

- Wpływ na przeżycie

Leczenie 78 pacjentów nie dostarczyło dowodów istotnie statystycznych na występowanie różnic w medianach przeżycia. Mediana OS dla LDAC wyniosła 4,3 mies. (95% CI: 1,9; 5,7), natomiast dla glasdegibu + LDAC 8,3 mies. (95% CI: 4,7; 12,2), HR = 0,463 (95% CI: 0,299; 0,717), p=0,0002.

Poziom znamienności statystycznej przekraczają wskaźniki względne, które nie mają bezpośredniej wartości przy ocenie z perspektywy decyzji pacjenta. Wskaźniki te mają niższy próg osiągnięcia istotności statystycznej.

Kryteria kwalifikacji zakładały możliwość włączenia do badania zróżnicowanej populacji, czego wynikiem mogły być duże różnice w wynikach oraz trudności w udokumentowaniu istotności tych różnic. Zaplanowane i toczące się badania nad terapią produktem Daurismo mogą pozwolić na lepsze zdefiniowanie populacji odnoszącej korzyści i potwierdzenie skuteczności leczenia. Jednak zastosowane kryteria kwalifikacji w analizowanych przypadkach nie pozwalają na jednoznaczne uzasadnienie stosowania dodatkowych kryteriów, którymi mogłyby być: niskie bądź pośrednie ryzyko cytogenetyczne lub AML wtórna i ewentualne wykluczenie pacjentów z dużym ryzykiem cytogenetycznym.

W związku z powyższym, zdecydowano o wykorzystaniu danych zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, nie wydzielając subpopulacji, która mogłaby odnieść szczególnie duże korzyści.

- Wpływ na jakość życia

W ramach badania rejestracyjnego nie oceniano jakości życia.

- Zastępcze punkty końcowe

Liczbowo większy odsetek odpowiedzi całkowitych (CR) uzyskano u pacjentów z AML leczonych produktem Daurismo w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce (17,9% [95% CI: 9,4%; 26,5%]) niż u pacjentów leczonych samą cytarabiną w małej dawce (2,6% [95% CI: 0,0%; 7,7%]);

Analizy opisowe wykazały wyższe wskaźniki CRi (6,4% vs. 2,6%), MLFS (2,6% vs. 0%), PR (6,4% vs. 2,6%), PRi (1,3% vs. 0%) w ramieniu glasdegib + LDAC w porównaniu z samym LDAC, co może wyjaśniać mniejsze odsetki MR (6,4% vs. 10,5%) i SD (15,4% vs. 21,1%) w grupie leczonych produktem Daurismo w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce w porównaniu z ramieniem z cytarabiną w małej dawce w monoterapii;

8/78 pacjentów w ramieniu glasdegib + LDAC miało całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (vs. 0/38 w ramieniu LDAC w monoterapii), natomiast CR molekularną osiągnęło 12/78 pacjentów w ramieniu glasdegib + LDAC i 1/38 pacjentów w ramieniu z cytarabiną w małej dawce w monoterapii.

Zgromadzone dane sugerują, że pacjenci stosujący terapię lekiem Daurismo mogliby odnosić korzyści zdrowotne (brak jednoznacznych dowodów statystycznych).

Na podstawie dotychczas zgromadzonych informacji brak jest podstaw do wskazania dodatkowego kryterium wydzielenia subpopulacji.

Nie ustalono obiektywnych kryteriów przerywania terapii, ani nie ustalono optymalnego czasu stosowania leczenia.

Bezpieczeństwo:

Wymienione zdarzenia niepożądane mogą wskazywać na istotne pogorszenie jakości życia, co nabiera szczególnego znaczenia przy stosowaniu leków u osób w starszym wieku. W przypadkach wielochorobowości możliwości zastosowania interwencji w związku z wystąpieniem działań niepożądanych mogą być ograniczone.

7. Ocena farmakoeconomiczna

7.1. Dane wejściowe do modelu i założenia

7.1.1. Analiza kliniczna

Założenia ogólne:

- Na podstawie analizy danych z badania rejestracyjnego BRIGHT AML 1003 (NCT01546038), przyjęto model oparty na przeżyciach.
- Oszacowań dokonano dla horyzontu badania i horyzontu dożywnotnego.
- Jako wiek wystąpienia choroby przyjęto 75 lat, będący średnią wieku pacjentów w grupie badanej i kontrolnej, zgodnie z charakterystyką demograficzną z badania, przedstawioną w EPAR dla produktu leczniczego Daurismo.
- Przyjęto rozkład płci dla populacji generalnej (1:1).
- Na podstawie wykresu Kaplana-Meiera z badania rejestracyjnego, przy pomocy GetData Graph Digitizer, odczytano prawdopodobieństwo OS w wybranych punktach czasowych. Ze względu na niedojrzałość danych i nieliczne obserwacje w końcowym okresie obserwacji, za punkt odcięcia przyjęto 20. miesiąc.
- Dostępność danych dla kilku punktów czasowych umożliwia przyjęcie rozkładu Weibulla dla estymacji.
- Założono, że jakość życia w trakcie leczenia (ocenianą technologią i komparatorem) jest w przybliżeniu taka, jak w populacji generalnej (ICER=ICUR). Nie uwzględniono spadku jakości życia związanego z wystąpieniem działań niepożądanych i objawów choroby (np. obniżenie jakości życia w związku ze świadomością trwania choroby nowotworowej).
- Założono, że różnice pomiędzy populacją badaną i populacją polską nie powinny istotnie wpływać na wyniki oszacowań dotyczących skuteczności leczenia czy utraconych lat życia.
- Dodatkowo obliczono wskaźniki względne. Należy zwrócić uwagę, że te wskaźniki dotyczą wybranego momentu przeprowadzanej analizy i ich wartość z tego powodu jest niska.
- W modelowaniu nie uwzględniano dyskontowania efektów zdrowotnych.
- Dla ułatwienia interpretacji wyników, zaprezentowano je w postaci wykresów uwzględniających ekstrapolacje (w dłuższym i krótszym czasie – w celu lepszej wizualizacji zachodzących zmian).
- Model został przygotowany w arkuszu Excel i stanowi załącznik do niniejszego opracowania.

Założenia do estymacji w horyzoncie badania:

- Za horyzont badania przyjęto ostatni odczytany punkt czasowy na wykresie Kaplana-Meiera, uznany za wiarygodny dla dalszych estymacji (20. mies.).
- Estymowano krzywe OS przy wykorzystaniu rozkładu Weibulla. Parametry rozkładu Weibulla (α , β) obliczono metodą minimalizacji sumy kwadratów błędów (przy pomocy dodatku do programu Microsoft Excel – Solver). Na podstawie parametrów α , β , metodą całkowania (całki oznaczone), oszacowano pola pod krzywymi dla ocenianej technologii i komparatora. Różnica pomiędzy nimi wskazuje na korzyść zdrowotną wyrażoną w LYG.

Założenia do estymacji w horyzoncie dożywnotnim:

- Na podstawie wyżej wymienionych oszacowanych parametrów α , β , obliczono średnie OS w horyzoncie dożywnotnim, które odpowiadają polom pod krzywymi i tym samym LY w horyzoncie dożywnotnim. Różnica pomiędzy nimi wskazuje na korzyść zdrowotną wyrażoną w LYG.

Założenia do UN:

- Przeżycie populacji generalnej (dane z GUS) obliczone zostało metodą sumy pól prostokątów, która odpowiada polu pod krzywą i tym samym przewidywanym latom życia w populacji generalnej. Szacowanie metodą sumy pól prostokątów ma ograniczoną precyzję.

- Przewidywane lata życia dla leku i komparatora odpowiadają średnim wartościom OS w horyzoncie dożywnym.
- Na podstawie powyższych wartości określono utracone lata życia związane z chorobą, zyskane lata życia po zastosowaniu nowej opcji postępowania, a także odsetek zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanych lat życia populacji generalnej.

Założenia dla analizy wrażliwości:

- Zakres niepewności przyjęto na podstawie podanych w badaniu wartości 95% przedziału ufności dla mediany OS.
- Z uwagi na ograniczoną dostępność danych dot. przedziału ufności dla mediany OS (podane dwa punkty czasowe), w szacowaniu przedziałów ufności dla krzywych przeżyć przyjęto parametr $\alpha=1$ dla rozkładu Weibulla, co oznacza możliwość stosowania trendu wykładniczego.
- Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym oraz horyzoncie badania, przyjętym w wariancie podstawowym analizy.
- W ramach analizy wrażliwości wykonano kalkulacje dla odpowiednio 5%CI i 95%CI, a także wersję optymistyczną – wynik najlepszy dla leku ocenianego i najgorszy dla komparatora, oraz pesymistyczny vice versa.

Przyjęcie wszystkich wyżej wymienionych założeń będzie przeszacowywać wyniki i należy spodziewać się mniejszej efektywności klinicznej niż oszacowana w niniejszym modelu (wersja optymistyczna).

Poniżej przedstawiono dane odczytane z wykresu Kaplana-Meiera przy pomocy GetData Graph Digitizer.

Tabela 12. Prawdopodobieństwo OS w wybranych punktach czasowych dla ocenianej technologii, odczytane przy pomocy GetData Graph Digitizer

Czas przeżycia		Prawdopodobieństwo przeżycia	
Miesiąc	Lata	GLAS + LDAC	LDAC
0	0,00	100,0%	100,0%
1,9	0,16	90,0%	75,4%
4,3	0,36	65,2%	50,0%
4,7	0,39	62,4%	44,8%
5	0,42	61,3%	39,0%
5,7	0,48	59,9%	36,0%
8,3	0,69	50,0%	19,5%
10	0,83	42,2%	16,7%
12,2	1,02	38,1%	8,1%
15	1,25	29,7%	5,6%
20	1,67	23,0%	5,8%

Źródło: Opracowanie własne na podstawie wykresu Kaplana-Meiera z badania rejestracyjnego BRIGHT AML 1003 (NCT01546038).

7.1.2. Analiza ekonomiczna

Poza założeniami przyjętymi w analizie klinicznej, analiza ekonomiczna uwzględnia dodatkowo następujące punkty:

- Zgodnie z ChPL założono, że lek będzie przyjmowany jako terapia ciągła, trwająca dopóki pacjent odnosi korzyść kliniczną. Takie założenie może przeszacowywać koszty terapii, jednak ze względu na brak danych dotyczących średniego czasu leczenia lub odstępowania od leczenia przed śmiercią odstąpiono od modelowania tego wpływu.
- Koszty terapii oszacowano zgodnie z metodologią wspólną dla wszystkich ocenianych technologii, która opierała się na wyliczeniu średniej ceny za 1 jednostkę substancji czynnej. W związku z tym, że jest to terapia ciągła, oszacowano jej roczny koszt.
- Na koszt ocenianej interwencji składał się koszt produktu leczniczego Daurismo z [] oraz koszt leku skojarzonego – cytarabiny, która jest obecnie refundowana w Polsce, a jej limit finansowania jest

uwzględniony w Obwieszczeniu MZ z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r.

- Na koszt komparatora składał się koszt cytarabiny.
- Nie uwzględniano kosztów dodatkowych, takich jak np. koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji. [redacted], koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.
- W związku z przyjętym założeniem ICER=ICUR, wskaźniki ICER są obliczane na podstawie wyników oszacowanych inkrementalnych efektów zdrowotnych z części klinicznej.
- W ramach analizy wrażliwości oszacowano minimalny i maksymalny koszt terapii, z uwzględnieniem +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii (koszt leku skojarzonego, a tym samym komparatora, był stały).
- W modelowaniu nie uwzględniano dyskontowania kosztów.

W celu ułatwienia interpretacji wyników analizy dodatkowo obliczono:

- wskaźnik efektywności, uwzględniający wysokość ustawowego progu opłacalności kosztowej (3 PKB/QALYG). Wartości powyżej 1 LYG identyfikują interwencje efektywne kosztowo, im mniejsza wartość, tym gorsza efektywność.
- % ceny leku efektywnego kosztowo – wskaźnik ten informuje jaka część ceny, przy powyższych założeniach, mogłaby być uznana za efektywną.

7.2. Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

Poniżej zaprezentowano oszacowanie rocznych kosztów terapii lekiem Daurismo w skojarzeniu z cytarabiną oraz komparatora, zgodnie z dawkowaniem leków opisanym w ChPL. Cennik leków przedstawiono w Załączniku 11.1.

Tabela 13. Oszacowanie kosztów terapii

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Cena za mg [PLN]	Koszt na rok [PLN]
1	2	3	4	5	6	7=2x4x5x6
Oceniana technologia: Daurismo 100 mg + LDAC						
Glasdegibum	100	28	28	13	[redacted]	[redacted]
Cytarabinum	20	28	20	13	0,09	460
RAZEM:						[redacted]
Komparator: LDAC w monoterapii						
Cytarabinum	20	28	20	13	0,09	460

Źródło: Opracowanie własne.

7.3. Wyniki modelu farmakoeconomicznego

7.3.1. Analiza kliniczna

W Tabeli 14 przedstawiono wyniki oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej wyrażonej jako utracone lata życia związane z chorobą. W ramach analizy obliczono, jaką część przewidywanej dla populacji generalnej długości życia zyskuje pacjent w związku z zastosowaniem ocenianej interwencji.

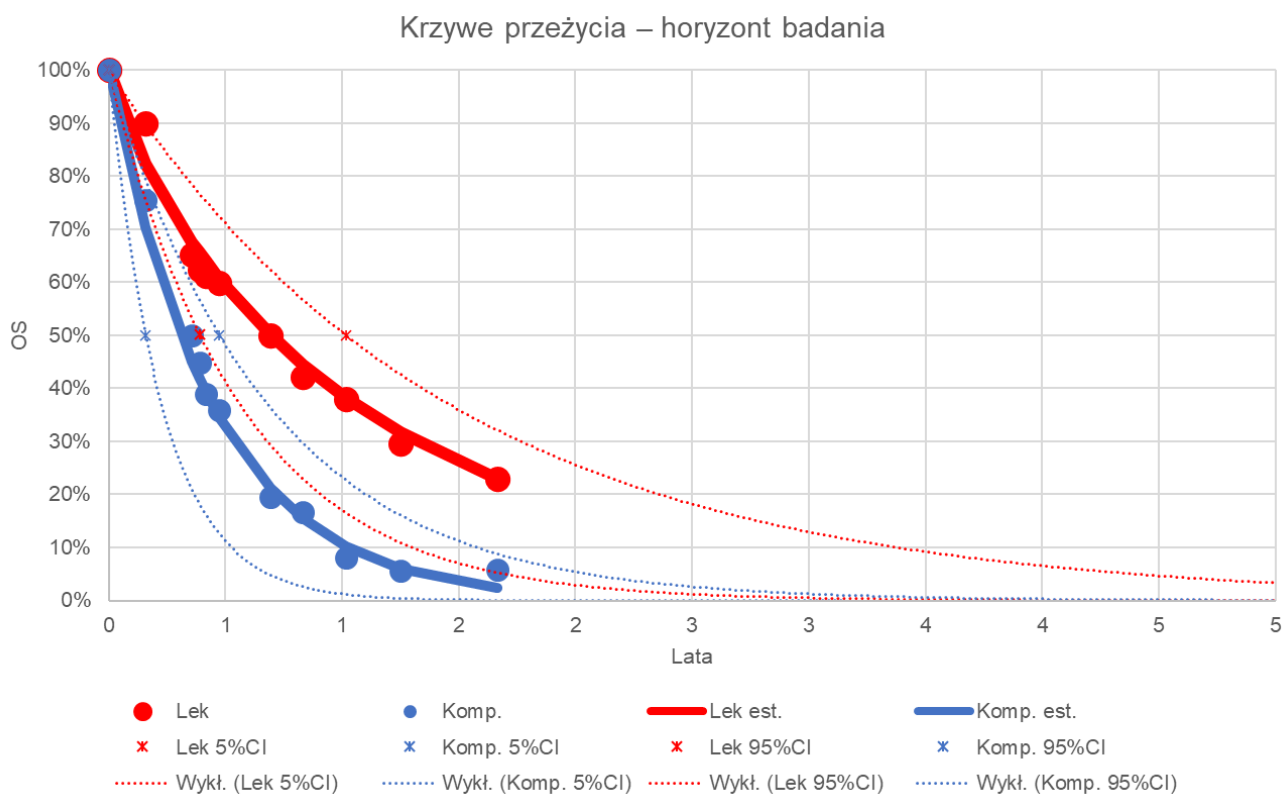
Tabela 14. Wyniki analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN)

Parametr	Populacja generalna	Lek	Komparator
Przewidywane lata życia (LY)	11,62	1,04	0,45
Utracone lata życia związane z chorobą	ND	10,48	11,18
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji	ND	0,70	ND
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)	ND	6%	ND

Źródło: Opracowanie własne.

Krzywe przeżycia w horyzoncie badania i dożywotnim przedstawiają odpowiednio Wykres 1, Wykres 2. Na wykresie poniżej dodatkowo nałożono dane z badania rejestracyjnego BRIGHT AML 1003 (NCT01546038).

Wykres 1. Krzywe przeżycia w horyzoncie badania



Źródło: Opracowanie własne

Wykres 2. Krzywe przeżycia w horyzoncie dożywotnim



Źródło: Opracowanie własne.

W poniższej tabeli (Tabela 15) oszacowano wielkość efektu zdrowotnego uzyskanego wskutek zastosowania ocenianej technologii.

Tabela 15. Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny

Horyzont badania				Horyzont dożywotni			
Wariant	Lek [LY]	Komparator [LY]	LYG	Wariant	Lek [LY]	Komparator [LY]	LYG
Minimalny (5%CI)	0,54	0,23	0,31	Minimalny (5%CI)	0,57	0,23	0,34
Oczekiwany	0,77	0,44	0,39	Oczekiwany	1,15	0,45	0,70
Maksymalny (95%CI)	1,00	0,63	0,37	Maksymalny (95%CI)	1,47	0,69	0,78
Optymistyczny	1,00	0,23	0,77	Optymistyczny	1,47	0,23	1,24
Pesymistyczny	0,54	0,63	-0,09	Pesymistyczny	0,57	0,69	-0,12
LYG horyzont badania/dożywotni			56,7%				

Źródło: Opracowanie własne.

Tabela 16 przedstawia miary efektu obliczone na podstawie badania rejestracyjnego Daurismo.

Tabela 16. Wyniki analizy klinicznej – miary efektu

Parametr	Lek	Komparator
Czas [lata]	1,67	1,67
OS po 1,67 roku	0,23	0,06
Zgony (EER, CER)	0,77	0,94
ARR	0,17	
NNT	5,82	
RRR	0,18	
RR	0,82	
Odds	3,35	16,24
OR	0,21	
LY	1,02	0,88
LYG	0,14	

Źródło: Opracowanie własne.

PODSUMOWANIE:

Oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN) dotyczą populacji w wieku 75 lat (wartość przyjęta za średnią wieku pacjentów w badaniu rejestracyjnym), dla której przewidywane lata życia wynoszą 11,63 lat. UN oszacowano jako utracone lata życia spowodowane chorobą, które wyniosły 11,18 lat przy stosowaniu komparatora. Przewidywane lata życia pacjentów leczonych Daurismo oszacowano na 1,15 (10,48 utraconych lat życia związanych z chorobą), w porównaniu z 0,45 lat dla komparatora.

Oszacowano, że dzięki zastosowaniu ocenianej interwencji pacjent zyska ok. 6% przewidywanej dla populacji generalnej długości życia.

Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie badania wyniósł:

- w wariancie oczekiwanym: 0,39 LYG (95%CI: 0,31–0,37);
- w wariancie optymistycznym: 0,77 LYG;
- w wariancie pesymistycznym: -0,09 LYG,

natomiast w horyzoncie dożywotnim:

- w wariancie oczekiwanym: 0,70 LYG (95%CI: 0,34–0,78);
- w wariancie optymistycznym: 1,24 LYG;
- w wariancie pesymistycznym: -0,12 LYG.

Należy zwrócić uwagę na wyniki analizy niepewności i konsekwencje modelowania wartości, dla których 95% przedziały ufności nachodzą na siebie – w wariancie pesymistycznym oceniany lek jest gorszy od komparatora.

7.3.2. Analiza ekonomiczna

Poniżej oszacowano roczne koszty terapii w wariantach +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii, przy założeniu stałych kosztów leku skojarzonego i komparatora.

Tabela 17. Oszacowanie kosztów terapii

Wariant	Lek [PLN]	Komparator [PLN]	Różnica [PLN]
Minimalny (-20% GLAS)		460	
Średni		460	
Maksymalny (+20% GLAS)		460	

Źródło: Opracowanie własne.

Koszt uzyskania spodziewanego efektu zdrowotnego oszacowano poniżej (Tabela 18).

Tabela 18. Koszt uzyskania spodziewanych efektów zdrowotnych [PLN]

Horyzont badania				Horyzont dożywotni			
Koszt terapii dla oczekiwanych LY	Lek [PLN]	Komparator [PLN]	Różnica kosztów [PLN]	Koszt terapii dla oczekiwanych LY	Lek [PLN]	Komparator [PLN]	Różnica kosztów [PLN]
Minimalny		201		Minimalny		205	
Oczekiwany		201		Oczekiwany		205	
Maksymalny		201		Maksymalny		205	

Źródło: Opracowanie własne.

Poniższa tabela (Tabela 19) przedstawia oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów i jego porównanie z aktualnym progiem efektywności kosztów, wynoszącym 155 514 PLN.

Tabela 19. Oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów [PLN/LYG]

Współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego (oczekiwany LYG) przy zmianie kosztów			Współczynnik efektywności kosztów dla stałego kosztu (oczekiwany koszt) przy zmianie efektów zdrowotnych				
Horyzont badania	ICER [PLN/LYG]	ICER/próg	Horyzont badania	ICER [PLN/LYG]	ICER/próg	Korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku – efektywne kosztowo
Dla minimalnego kosztu			Dla optymistycznego LYG				
Dla oczekiwanego kosztu			Dla oczekiwanego LYG				
Dla maksymalnego kosztu			Dla pesymistycznego LYG				
Horyzont dożywotni	ICER	ICER/próg	Horyzont dożywotni	ICER	ICER/próg	Korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku – efektywne kosztowo
Dla minimalnego kosztu			Dla optymistycznego LYG				
Dla oczekiwanego kosztu			Dla oczekiwanego LYG				
Dla maksymalnego kosztu			Dla pesymistycznego LYG				

Źródło: Opracowanie własne.

PODSUMOWANIE:

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER wyniósł: [redacted] w horyzoncie badania i [redacted] w horyzoncie dożywotnim, [redacted].

Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla różnych wariantów inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów. ICER zależny od zmiany kosztów dla stałego oczekiwanego efektu zdrowotnego mieścił się w zakresie [redacted] w horyzoncie badania [redacted]. W horyzoncie dożywotnim współczynnik ten mieścił się w zakresie [redacted].

ICER zależny od zmiany efektów zdrowotnych przy założeniu stałego oczekiwanego kosztu mieścił się w zakresie [redacted] w horyzoncie badania [redacted] i [redacted] w horyzoncie dożywotnim [redacted].

Przeprowadzane analizy farmakoekonomiczne przez inne agencje [redacted] wskazują na brak efektywności kosztowej ocenianej technologii.

7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu zidentyfikowania opublikowanych analiz HTA dotyczących ocenianej technologii lekowej dokonano przeszukania wolnotekstowego w wyszukiwarce internetowej Google oraz systematycznego przeszukania bazy danych medycznych Medline via PubMed oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie opracowań HTA przeprowadzono w dniach 14.12.2020 r. oraz 20.01.2021 r. przy zastosowaniu następujących słów kluczowych: daurismo, glasdegib, glasdegibum. Zidentyfikowano dwie kanadyjskie analizy farmakoekonomiczne: jedną będącą podstawą podjęcia decyzji refundacyjnej (CADTH 2021) oraz 1 publikację odnaniezoną w bazie Medline (Hu 2021). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 20. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Źródło	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
CADTH 2021	https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10207GlasdegibAMLfnEGR-NOREDACT-ABBREVPPost08Jan2021_fin.pdf	Populacja główna: dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowaną i wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szp kową (AML), którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii indukcyjnej. Subpopulacja 1: pacjenci z AML z 20–30% blastów w szpiku kostnym. Subpopulacja 2: >30% blastów w szpiku kostnym. Typ analizy: CUA. Perspektywa: kanadyjskiego płatnika. Horyzont: 5 lat. Dyskontowanie: 1,5%/rok (koszty i wyn ki). Źródło danych klinicznych: badanie BRIGHT AML 1003 oraz symulowane	GLAS + LDAC vs. LDAC	Oszacowanie wnioskodawcy: <i>Populacja główna:</i> ICER: 177 065 CAD/QALY (515 260 PLN*/QALY) ; inkrementalny efekt: 0,41 QALYs; inkrementalny koszt: 72 695 CAD (211 542 PLN*) . <i>Subpopulacja 1:</i> ICER: 249 865 CAD/QALY; inkrementalny efekt: 0,60 QALYs; inkrementalny koszt: 149 919 CAD (436 264 PLN*) <i>Subpopulacja 2:</i> ICER: 155 645 CAD/QALY;

Organizacja, rok	Źródło	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
		<p>i pośrednie porównania leczenia (STC/ITC) przedłożone przez sponsora, przedstawiające przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival like</i>, PFS-like).</p> <p>Próg opłacalności: 50 tys. CAD.</p> <p>Dostępne podsumowanie raportu farmakoekonomicznego.</p>		<p>inkrementalny efekt: 0,32 QALYs; inkrementalny koszt: 50 408 CAD.</p> <p><u>Oszacowanie CADTH:</u> <i>Populacja główna:</i> ICER: 229 622 CAD/QALY (668 200 PLN*/QALY); inkrementalny efekt: 0,36 QALYs; inkrementalny koszt: 83 126 CAD (241 897 PLN*).</p> <p>Przy czym w 100% symulacji terapia okazała się nieopłacalna kosztowo. Przy progu opłacalności wynoszącym 50 000 CAD za QALY wymagana byłaby obniżka ceny o 95%.</p> <p>Biorąc pod uwagę ograniczenia związane z ITC sponsora, CADTH nie było w stanie porównać skuteczności lub opłacalności glasdegibu + LDAC i azacytadyny.</p>
Hu 2021	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33461352/	<p>Populacja główna: pacjenci w wieku ≥ 75 lat z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (AML), którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii indukcyjnej.</p> <p>Subpopulacja 1: pacjenci z AML z 20–30% blastów w szpiku kostnym.</p> <p>Subpopulacja 2: >30% blastów w szpiku kostnym.</p> <p>Typ analizy: CUA.</p> <p>Perspektywa: kanadyjskiego płatnika.</p> <p>Horyzont: 5 lat.</p> <p>Dyskontowanie: 1,5%/rok (koszty i wyn ki).</p> <p>Model: składający się z 3 stanów (PFS, nawrót/progresja, śmierć), 4-tygodniowy cykl.</p> <p>Źródło danych klinicznych: badanie BRIGHT AML 1003 z zaktualizowaną medianą obserwacji >42 mies., porównanie pośrednie GLAS + LDAC vs. AZA za pomocą wspólnego komparatora LDAC w podgrupach pacjentów wg odsetka BMB.</p> <p>Próg opłacalności: 50 tys. CAD.</p>	<p>GLAS + LDAC vs. LDAC (dla populacji głównej)</p> <p>GLAS vs. AZA (dla populacji 20–30% i >30% BMB)</p>	<p>Całkowita średnia ważona ICER dla GLAS + LDAC vs. LDAC i AZA: 81 310 CAD/QALY (236 612 PLN*/QALY); średnia ważona ICER dla GLAS + LDAC vs. AZA (z dwóch subpopulacji): 49 392 CAD/QALY (242 515 PLN*/QALY).</p> <p><i>Populacja główna (GLAS + LDAC vs. LDAC):</i> ICER: 177 065 CAD/QALY (515 259 PLN*/QALY); inkrementalny efekt: 0,41 QALYs, 0,56 LYs; inkrementalny koszt: 72 695 CAD (211 542 PLN*).</p> <p><i>Subpopulacja 1 (GLAS + LDAC vs. AZA):</i> ICER: 178 201 CAD/QALY; inkrementalny efekt: 0,34 QALYs, 0,45 LYs; inkrementalny koszt: 59 889 CAD.</p> <p><i>Subpopulacja 2 (GLAS + LDAC vs. AZA):</i> ICER: -28 141 CAD/QALY (GLAS + LDAC – strategia dominująca); inkrementalny efekt: 0,28 QALYs, 0,34 LYs; inkrementalny koszt: -7 856 CAD.</p> <p>Średnia ważona ICER sugeruje, że glasdegib + LDAC mógłby być opłacalny przy progu gotowości do zapłaty wynoszącym 100 000 CAD.</p>

AZA – azacytadyna, BMB – blasty w szpiku kostnym (ang. *bone marrow blasts*), GLAS – glasdegib, LDAC – cytarabina w małej dawce.

*Zgodnie z kursem NBP na dzień 18.02.2021 r.

PODSUMOWANIE:

Produkt leczniczy Daurismo był oceniany w Kanadzie. Zgodnie z przeprowadzonymi analizami HTA, stosowanie GLAS + LDAC wiązało się z uzyskaniem:

- CADTH 2021: ICER równego 177 065 CAD/QALY (515 260 PLN/QALY) [0,41 QALYG; inkr. koszt: 72 695 CAD (211 542 PLN)] w porównaniu z LDAC w monoterapii dla populacji głównej w analizie wnioskodawcy; ICER równego 229 622 CAD/QALY (668 200 PLN/QALY) [0,36 QALYG; inkr. koszt: 83 126 CAD ((241 897 PLN)] w porównaniu z LDAC w monoterapii dla populacji głównej w analizie CADTH; zatem leczenie GLAS + LDAC jest droższe i skuteczniejsze z perspektywy płatnika w dwóch analizach; obie wartości ICER znajdują się powyżej progu opłacalności kosztowej (50 000 CAD).
- Hu 2021: ICER równego 177 065 CAD/QALY (515 259 PLN/QALY) [0,41 QALYG; inkr. koszt: 72 695 CAD (211 542 PLN)] w porównaniu z LDAC w monoterapii dla populacji głównej; całkowitej średniej ważonej ICER równej 81 310 CAD/QALY w porównaniu z LDAC w monoterapii i AZA; średniej ważonej ICER równej 49 392 CAD/QALY w porównaniu z AZA (z dwóch subpopulacji); zatem leczenie GLAS + LDAC w każdym porównaniu jest droższe i skuteczniejsze z perspektywy płatnika; wartości ICER dla

dwóch pierwszych porównań znajdują się powyżej progu opłacalności kosztowej (50 000 CAD), jedynie ICER dla GLAS + LDAC vs. AZA (z dwóch subpopulacji) znajduje się nieznacznie poniżej progu opłacalności.

7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 11.12.2020 r., 14.12.2020 r. oraz 20.01.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: daurismo, glasdegib, glasdegibum. Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących agencji i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji pozytywnych. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 21. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Daurismo

Organizacja, rok	Źródło:	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2020	https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10314	Nieleczona ostra białaczka szpikowa	NICE nie jest w stanie wydać zalecenia dotyczącego stosowania w NHS glasdegibu w połączeniu z chemioterapią w przypadku nieleczonej ostrej białaczki szpikowej, ponieważ firma Pfizer nie przedstawiła wystarczającej dokumentacji. Firma potwierdziła, że nie zamierza składać wniosku o ocenę, ponieważ jest mało prawdopodobne, aby technologia ta była efektywna kosztowo przy wykorzystaniu zasobów NHS.
CADTH 2021	https://www.cadth.ca/glasdegib-daurismo-acute-myeloid-leukemia-details https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10207GlasdegibAML_FnRec_approvedbyChair_REDACT_Post08Jan2021_final.pdf	Glasdegib w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce, w leczeniu nowo zdiagnozowanej i wcześniej nieleczonej ostrej białaczki szpikowej (AML) u dorosłych pacjentów w wieku ≥ 75 lat lub którzy nie kwalifikują się do intensywnej chemioterapii indukcyjnej	Komitet nie zaleca zwrotu kosztów terapii , biorąc pod uwagę ograniczenia dowodów naukowych z dostępnego badania klinicznego fazy II. Komitet nie był pewien wielkości korzyści klinicznych uzyskanych ze stosowania glasdegibu w skojarzeniu z LDAC w porównaniu z samym LDAC, przyznał jednak, że glasdegib w połączeniu z LDAC ma działanie przeciwnowotworowe. Chociaż badanie wykazało możliwe do opanowania działania toksyczne przy stosowaniu glasdegibu w połączeniu z LDAC, komitet zwrócił uwagę na brak danych dotyczących jakości życia. Dodatkowo zabrakło wiarygodnych danych porównujących glasdegib + LDAC z azacytadyną, która jest obecnie najczęściej stosowana w Kanadzie w przedmiotowym wskazaniu. Biorąc pod uwagę dostępność azacytadyny, Komitet nie był pewien, czy glasdegib w połączeniu z LDAC jest odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną, choć przyznał, że oferuje dodatkową opcję leczenia w domu. Komitet stwierdził, że w oparciu o analizę ekonomiczną sponsora i po przedstawionej cenie, produkt leczniczy glasdegib w połączeniu z LDAC nie jest uważany za opłacalny w porównaniu z LDAC w monoterapii. Biorąc pod uwagę ograniczenia związane z ITC sponsora, Komitet nie był w stanie ocenić opłacalności glasdegibu + LDAC w porównaniu do azacytadyny. Wnioskodawca oszacował koszty 28-dniowego cyklu leczenia glasdegibem w połączeniu z LDAC w wysokości 16 143 CAD, z czego 16 039 CAD stanowi koszt glasdegibu (uwzględniono tylko koszty leków).

Organizacja, rok	Źródło:	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Ontario 2020	http://www.health.gov.on.ca/en/pro/program_s/drugs/drug_submissions/subm_stat_report/pdf/daurismo.pdf	Glasdegib w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce, w leczeniu nowo zdiagnozowanej i wcześniej nielezionej ostrej białaczki szpikowej (AML) u dorosłych pacjentów w wieku ≥ 75 lat lub niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii indukcyjnej	W trakcie weryfikacji.
IQWiG 2020	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/579/#nutzenbewertung https://www.iqwig.de/download/g20-17_glasdegib_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf?rev=144033	Glasdegib w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce (LDAC), w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową występującą de novo lub wtórną, których nie można poddać standardowej chemioterapii indukującej	W trakcie weryfikacji. Firma określiła roczne koszty leczenia glasdegibem w połączeniu z LDAC w wysokości 169 360,95 EUR na pacjenta, z czego 167 594,25 EUR stanowi koszt glasdegibu i 1766,70 EUR LDAC (uwzględniono tylko koszty leków).
Zorginstituut Nederland 2021	https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-ensamenwerkingsverbanden/horizonscanning-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen	Ostra białaczka szpikowa	Data publikacji do ustalenia – producent nie przesłał jeszcze pliku oceny.

PODSUMOWANIE:

Przegląd rekomendacji refundacyjnych z innych krajów wskazuje, że:

- w Kanadzie (CADTH) nie zaleca się refundacji produktu leczniczego Daurismo;
- NICE nie podjęło decyzji w sprawie refundacji ze względu na niewystarczającą dokumentację z powodu niedostarczenia analiz przez wnioskodawcę, że względu na pewność znacznego przekroczenia progu refundacyjnego;
- w Ontario, Niemczech i Niderlandach trwa weryfikacja.

7.6. Dyskusja analiz farmakoekonomicznych

Oszacowany przez Agencję inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w wariancie oczekiwanym w horyzoncie badania wyniósł: 0,39 LYG (95%CI: 0,31–0,37), natomiast w horyzoncie dożywotnim 0,70 LYG (95%CI: 0,34–0,78). Dla porównania w analizie przeprowadzonej przez CADTH oszacowane efekty zdrowotne wyniosły: 0,41 QALYG (oszacowanie wnioskodawcy) i 0,36 QALYG (według obliczeń przeprowadzonych przez CADTH). Wyniki oszacowania AOTMiT są podobne do oszacowań CADTH, choć należy zwrócić uwagę na to, że do oszacowań AOTMiT użyto optymistycznych założeń, z których najważniejszym jest założenie bardzo dobrej jakości życia w trakcie terapii. Wartość liczbowa zyskanych lat życia skorygowanych jakością (QALYG) jest zawsze niższa od liczby zyskanych lat życia (LYG), dlatego prawdopodobnie obliczenia Agencji przeszacowują korzyść zdrowotną wynikającą ze stosowania ocenianej technologii. Należy zwrócić uwagę na wyniki analizy niepewności i konsekwencje modelowania wartości, dla których 95% przedziały ufności nachodzą na siebie i nie można wykluczyć scenariusza, w którym oceniany lek jest gorszy od komparatora.

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER wyniósł: [redacted] w horyzoncie badania i [redacted] w horyzoncie dożywotnim, [redacted]. Dla porównania, w analizie przeprowadzonej przez CADTH oszacowana wartość ICER wyniosła 177 065 CAD/QALY (515 260 PLN/QALY) oraz 229 622 CAD/QALY (668 200 PLN/QALY) według obliczeń przeprowadzonych przez CADTH.

8. Ocena niepewności wnioskowania

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Badanie II fazy.
- Niezaślepiena próba.
- Nieliczna populacja.
- Nie badano jakości życia.
- Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, przyjęty komparator w badaniu nie jest zgodny ze standardem postępowania w danym wskazaniu w Polsce.
- Brak publikacji z dokładnymi wynikami badania, główne dane z ChPL i EPAR (publikowane artykuły dot. populacji łącznej AML + MDS).

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)

- Badanie było prowadzone w warunkach polskich.
- Odsetek zrekrutowanych kobiet do badan był inny, niż w populacji polskiej, ale różnica ta była niewielka.

8.3. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

- Pacjent przyjmuje lek dożywotnio, w rzeczywistości terapia będzie przerwana wcześniej (działania niepożądane, progresja). Przerwanie terapii nie oznacza bezpośredniej zależności ze zgonem, w związku z tym model przeszacowuje koszty.
- Ze względu na brak danych w badaniach klinicznych oceniających jakość życia i brak czasu na wykorzystanie danych dotyczących działań niepożądanych, założono, że LYG=QALYG, tzn. leczenie nie wpływa na jakość życia pacjentów. Model przeszacowuje efekt.
- Modelowanie ograniczono do okresu 20 miesięcy ze względu na małą populację osób pozostających w obserwacji po tym okresie. Model może nie doszacowywać efektu klinicznego.

8.3.1. Ocena niepewności statystycznej

Procedura odczytu i odwzorowania przebiegu krzywych przeżycia została wykonana w środowisku R przy użyciu pakietu IPDfromKM. Jest to metoda odtworzenia pierwotnych danych na podstawie opublikowanych krzywych przeżycia Kaplana-Meiera. Wybór pakietu podyktowany był możliwością pracy w jednym środowisku analitycznym bez konieczności eksportowania danych z innych źródeł oraz celowością użytkownika pakietu do pracy z krzywymi przeżycia Kaplana-Meiera.

W celu oceny dokładności oznaczania współrzędnych punktów z krzywych przeżycia Kaplana-Meiera otrzymane wyniki porównano z wynikami otrzymanymi z innych dostępnych programów do digitalizacji wykresów. Wyniki porównania świadczyły o lepszym dopasowaniu oznaczonych współrzędnych przy użyciu pakietu IPDfromKM.

W procedurze odczytu i odwzorowania przebiegu krzywych przeżycia miały miejsce poniższe etapy:

- ekstrakcja współrzędnych punktów z krzywych przeżycia Kaplana-Meiera – funkcja *getpoints()*;
- wstępne przetwarzanie odczytanych współrzędnych – funkcja *preprocess()*;
- rekonstrukcja pierwotnych danych – funkcja *getIPD()*;
- wizualizacja odwzorowanych krzywych przeżycia – funkcja *survreport()*.

Ekstrakcja współrzędnych punktów z krzywych przeżycia Kaplana-Meiera – funkcja *getpoints()*

Wykres źródłowy (z ChPL Daurismo) został zaimportowany do środowiska R funkcją *getpoints()*. Jako argumenty funkcji wprowadzono odczytane z wykresu wartości maksymalne i minimalne dla osi x i y. Następnie zdefiniowano dwa obiekty reprezentujące krzywe przeżycia nadając im nazwy zgodne z zastosowanym schematem leczenia.

W wyniku zastosowania funkcji obraz w postaci wykresu z krzywymi przeżycia został wczytany do okna wykresów w celu ręcznego oznaczenia współrzędnych punktów przebiegu krzywych przeżycia. Dla każdej z krzywych przeżycia oznaczono wartości minimalne i maksymalne osi x i y oraz współrzędne punktów poprzez kliknięcia na krzywej, dążąc do oznaczenia wszystkich punktów załamania krzywej. Wynikiem funkcji był dwukolumnowy zestaw współrzędnych punktów oznaczonych na krzywej przeżycia Kaplana-Meiera wymagany przez funkcję *preprocess()*.

Wstępne przetwarzanie odczytanych współrzędnych – funkcja *preprocess()*

Do wstępnego przetwarzania danych wykorzystano funkcję *preprocess()*. Dla zdefiniowanych wcześniej obiektów użyta funkcja przetworzyła następujące dane będące argumentami funkcji:

- dwukolumnowy zestaw współrzędnych punktów będący wynikiem funkcji *getpoint()*;
- ręcznie wprowadzone dane z tabeli „number at risk” w postaci wektorów „nrisk” jako liczba osób z zagrożeniu oraz „trisk” jako interwał czasowy dla tych osób;
- ręcznie wprowadzone dane dotyczące początkowej liczby osób w postaci wektora „total pts”.

Dodatkowo, określono skalę osi y wpisując wartość maksymalną jako 1, w ujęciu wartości dziesiętnych. W wyniku zastosowania funkcji otrzymano zbiór danych w formacie wymaganym przez funkcję *getIPD()*.

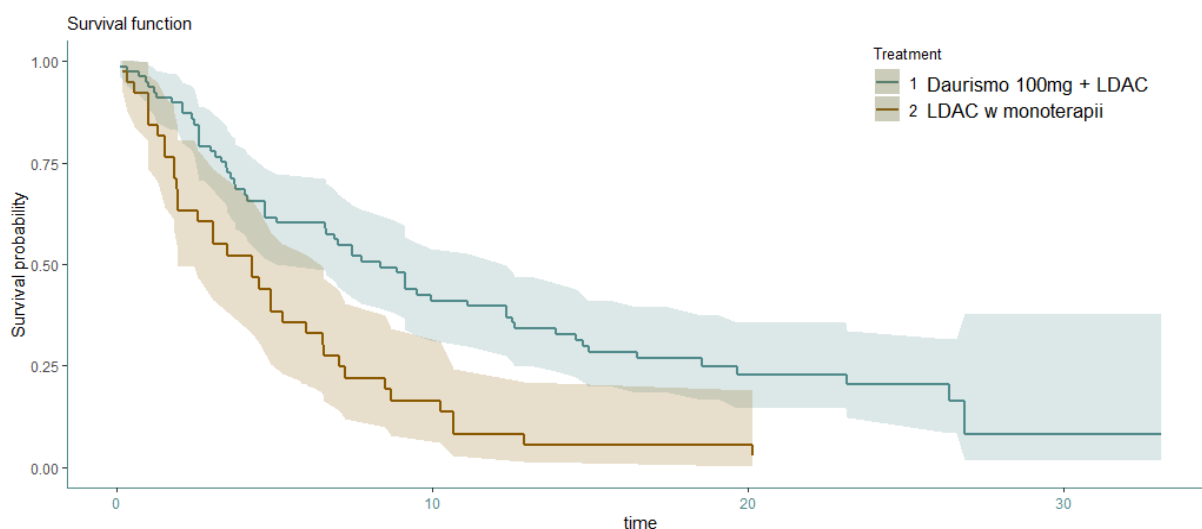
Rekonstrukcja pierwotnych danych – funkcja *getIPD()*

Dla obiektów zwróconych przez funkcję *preprocess()* przypisane zostały następujące etykiety identyfikacyjne: 1 dla schematu Daurismo 100 mg + LDAC i 2 dla schematu LDAC w monoterapii. Do rekonstrukcji pierwotnych danych użyto funkcję *getIPD()*. W wyniku zastosowania funkcji otrzymano zrekonstruowane dane osób, na podstawie których zostały wykreślone odwzorowane krzywe przeżycia Kaplana-Meiera.

Wizualizacja odwzorowanych krzywych przeżycia – funkcja *survreport()*

Na podstawie danych uzyskanych z przeprowadzonej procedury zostały wykreślone krzywe przeżycia Kaplana-Meiera.

Wykres 3. Odwzorowane krzywe przeżycia Kaplana-Meiera




Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych.

Ocenę różnic w prawdopodobieństwie przeżycia pomiędzy odwzorowanymi krzywymi przeprowadzono w oparciu o porównanie wykreślonych przedziałów ufności. Na podstawie dokonanej oceny wizualnej można przyjąć brak istotnych różnic w prawdopodobieństwie przeżycia pomiędzy krzywymi.

8.4. Niepewności związane z modelowaniem

- Dane pochodzące z badań klinicznych nie opierają się na dowodach statystycznych (brak znamienności statystycznej różnic OS, median).
- Wyniki analiz są podobne do tych uzyskanych w innych modelach.

- 
- Nie uwzględniono innych kosztów (poza kosztami leków).
 - W analizie ekonomicznej nie uwzględniono działań niepożądanych.
 - Nie uwzględniono możliwości przerywania leczenia przed śmiercią (prawdopodobnie czas leczenia będzie krótszy niż czas przeżycia).
 - Nie uwzględniono zmian jakości życia w trakcie terapii.
 - Ekstrapolacja obejmuje stosunkowo krótki czas (mała niepewność wynikająca z ekstrapolacji).

8.5. Niepewność dodatkowych danych

Brak.

9. Wnioski

9.1. Jakość materiału dowodowego

Zidentyfikowano 1 badanie rejestracyjne dla Daurismo w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową występującą *de novo* lub wtórną, których nie można poddać standardowej chemioterapii indukującej. Jakość badania oceniono na umiarkowaną.

Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych, istnieje niepewność związana z wyborem cytarabiny w małej dawce w monoterapii jako komparatora dla ocenianej technologii. Azacytydyna i decytabina są obecnie lekami pierwszego wyboru u nowo zdiagnozowanych chorych na niekwalifikującą się do standardowego leczenia AML.

Do głównych ograniczeń badania rejestracyjnego zidentyfikowanych przez Agencję należą: wątpliwa jakość randomizacji (nierówność kwalifikowanych kobiet i mężczyzn), publikacja 80%CI zamiast 95% CI, brak przedziałów ufności dla analiz Kaplana-Meiera oraz zaślepienia badanej próby oraz nieliczna, zróżnicowana populacja (zróżnicowanie pod względem choroby).

9.2. Siła interwencji

W ramach badania rejestracyjnego nie oceniano jakości życia.

Leczenie 78 pacjentów nie dostarczyło dowodów statystycznych na występowanie różnic w medianach przeżycia. Mediana OS dla LDAC wyniosła 4,3 mies. (95% CI: 1,9; 5,7), natomiast dla glasdegibu + LDAC 8,3 mies. (95% CI: 4,7; 12,2), HR = 0,463 (95% CI: 0,299; 0,717), p=0,0002.

Kryteria kwalifikacji zakładały możliwość włączenia do badania zróżnicowanej populacji, czego wynikiem mogły być duże różnice w wynikach oraz trudności w udokumentowaniu istotności tych różnic. Zaplanowane i toczące się badania nad terapią produktem Daurismo mogą pozwolić na lepsze zdefiniowanie populacji odnoszącej korzyści i potwierdzenie skuteczności leczenia. Jednak zastosowane kryteria kwalifikacji w analizowanych przypadkach nie pozwalają na jednoznaczne uzasadnienie stosowania dodatkowych kryterium, którymi mogłyby być: niskie bądź pośrednie ryzyko cytogenetyczne lub AML wtórna i ewentualne wykluczenie pacjentów z dużym ryzykiem cytogenetycznym.

Zgromadzone dane sugerują, że pacjenci stosujący terapię lekiem Daurismo mogliby odnosić korzyści zdrowotne (brak jednoznacznych dowodów statystycznych).

Wymienione zdarzenia niepożądane mogą wskazywać na istotne pogorszenie jakości życia, co nabiera szczególnego znaczenia przy stosowaniu leków u osób w starszym wieku. W przypadkach wielochorobowości możliwości interwencji w związku z wystąpieniem działań niepożądanych mogą być ograniczone.

9.3. Analiza farmakoekonomiczna

9.4. Niepewności wnioskowania

Zidentyfikowane niepewności dotyczyły zarówno badania rejestracyjnego (w tym: braku zaślepienia próby. Nielicznej, zróżnicowanej populacji, braku oceny jakości życia chorych oraz przyjęcia komparatora niezgodnego ze standardem postępowania w danym wskazaniu w Polsce) jak i modelu farmakoekonomicznego (w tym: nie uwzględnieniu innych kosztów poza kosztami leków, nie uwzględnieniu działań niepożądanych oraz możliwości przerywania leczenia przed śmiercią oraz nie uwzględnieniu zmian jakości życia w trakcie terapii).

Dodatkowo, modelowanie ograniczono do okresu 20 miesięcy ze względu na małą populację osób pozostających w obserwacji po tym okresie. Oznacza to, że zastosowany model może niedoszacowywać efektu klinicznego.

10. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Cortes 2019	Cortes J.E. et.al., Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. <i>Leukemia</i> . 2019 Feb;33(2):379-389. doi: 10.1038/s41375-018-0312-9. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30555165/ (data dostępu: 17.12.2020 r.)
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
CADTH 2021	CADTH Drug Reimbursement Review Pharmacoeconomic Report Glasdegib (Daurismo). Final Version, January 8, 2021.
CADTH pCODR 2021	CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review, Final Recommendation for Glasdegib (Daurismo) for Acute Myeloid Leukemia. pERC Meeting: October 15, 2020; pERC Reconsideration Meeting: December 17, 2020.
ELN 2017	Dohner H. et.al., Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. <i>Blood</i> . 2017 Jan 26;129(4):424-447. doi: 10.1182/blood-2016-08-733196.
ESMO 2020	Heuser M. et.al., Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i> . 2020;31(6):697-712.
G-Ba 2020	Gemeinsamer Bundesausschuss, Nutzenbewertung für Orphan Drugs, Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin 2020 von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Wirkstoff: Glasdegib, Berlin 2020.
Hu 2021	Hu Y. et.al., The cost-effectiveness of glasdegib in combination with low-dose cytarabine, for the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia in adult patients who are not eligible to receive intensive induction chemotherapy in Canada. <i>J Med Econ</i> . Jan-Dec 2021;24(1):150-161. doi: 10.1080/13696998.2021.1875743.
IQWiG 2020	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Dossierbewertung, IQWiG-Berichte – Nr. 998, Glasdegib (akute myeloische Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Auftrag: G20-17, Version: 1.0, 12.11.2020.
NCCN 2021	NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Myeloid Leukemia. Version 2021. July 24, 2020.
NICE 2020	NICE guidance, Glasdegib with chemotherapy for untreated acute myeloid leukaemia [ID1334]. https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10314 (data dostępu: 20.01.2021 r.)
Ontario 2020	Ministry of Health, Drugs and Devices Division Drug Submission Status Generic, Name: glasdegib maleate, Brand Name: Daurismo. Updated: December 18, 2020. http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/drug_submissions/subm_stat_reports/pdf/daurismo.pdf (data dostępu: 20.01.2021 r.)
PTOK 2020	Wierzbowska A., Ostra białaczka szpikowa [w] Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2019 rok. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_1.10.Ostra_bialaczka_szpikowa_200520.pdf (data dostępu: 17.12.2020 r.)
Zorginstituut Nederland 2021	Zorginstituut Nederland, Sluis voor dure geneesmiddelen https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen (data dostępu: 20.01.2021 r.)
Pozostałe publikacje	
AOTMiT Nr: OT.422.11.2019	Evoltra (klofarabina) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (mieloblastyczna) FLT3+ NMP1+ (ICD10: C92.0) u pacjentów dorosłych. Raport nr: OT.422.11.2019 (Nr zlecenia: 025/2019), data ukończenia: 20.02.2019 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/025/RPT/ot.422.11.2019_opracowanie_rdtl_evoltra_20.02.2019_bip.pdf (data dostępu: 17.12.2020 r.)
AOTMiT Nr: OT.422.144.2020	Xospata (gilterytynib) we wskazaniach: ostra białaczka szpikowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FLT3+) (ICD-10: C92.0) – leczenie pomostowe do allotransplantacji, ostra białaczka szpikowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FLT3+) (ICD-10: C92.0) – leczenie pomostowe do allotransplantacji u pacjenta, u którego występują przeciwwskazania do zastosowania chemioterapii arabinozydem cytozyny. Raport nr: OT.422.144.2020 (Nr zlecenia: 273/2020), data ukończenia: 19.11.2020 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/273/RPT/273_OT.422.144.2020_Xospata_AML_BIP_R_EOPTR.pdf (data dostępu: 13.01.2021 r.)
APD Vyxeos	Analiza Problemu Decyzyjnego. Vyxeos® (CPX-351) w leczeniu nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej, Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków 2019. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/051/AW/51_ot.4332.1.2020_vyxeos_apd.pdf (data dostępu: 17.12.2020 r.)
Budziszewska 2017	Budziszewska B. i wsp., Zachorowalność i chorobowość na nowotwory układu krwiotwórczego w Polsce (2009–2015) określone na podstawie analizy danych Narodowego Funduszu Zdrowia wykorzystanych w projekcie „Mapy potrzeb zdrowotnych – baza analiz systemowych i wdrożeńiowych, <i>Hematologia</i> , 2017, tom 8, nr 2, 89–104.
ChPL Daurismo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Daurismo (Glasdegib), data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.06.2020 r.
EMA/CHMP/284008 /2020	European Medicines Agency, Assessment report: Daurismo, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), EMA/CHMP/284008/2020, 30.04.2020.
EPAR 2020	EPAR Daurismo https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/daurismo (data dostępu: 17.12.2020 r.)

FDA	FDA approves glasdegib for AML in adults age 75 or older or who have comorbidities. https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-glasdegib-aml-adults-age-75-or-older-or-who-have-comorbidities (data dostępu: 20.01.2021 r.)
FDA 2018	FDA HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION, DAURISMOTM (glasdegib), 2018 r. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210656s000lbl.pdf (data dostępu: 20.01.2021 r.)
GBD 2019	http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool (data dostępu: 19.01.2021 r.)
GUS	Główny Urząd Statystyczny, Dane dot. ludności Polski. https://stat.gov.pl/podstawowe-dane/ (data dostępu: 04.02.2020 r.)
Larson 2007	Larson R.A., Is secondary leukemia an independent poor prognostic factor in acute myeloid leukemia?, Best Pract Res Clin Haematol, 2007, Mar; 20(1):29-37.
Murati 2012	Murati A. et al., Myeloid malignancies: mutations, models and management. „BMC Cancer”. 12, s. 304, 2012.
Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2020 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 116).
Opinia 48/2020 AOTMiT	Opinia nr 48/2020 z dnia 7 maja 2020 roku Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Venclyxto (venetoclaxum) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0), w ramach RDTL. Nr zlecenia – 82/2020. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/082/REK/Rdtl_48_2020_Venclyxto_MKP.pdf (data dostępu: 19.01.2021 r.)
Opinia RP 97/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 97/2020 z dnia 4 maja 2020 roku w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach RDTL leku Venclyxto (venetoclaxum) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0), Nr zlecenia – 82/2020. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/082/ORP/U_18_129_200511_o_97_Venclyxto_venetoclaxum_RDTL.pdf (data dostępu: 19.01.2021 r.)
Stanowisko RP 121/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 121/2017 z dnia 6 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku VIDAZA (azacytydya) kod EAN 5909990682706, we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (AML) z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO, Nr zlecenia – 102/2017. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/102/SRP/U_43_474_stanowisko_121_VIDAZA_art_35_chemioterapia.pdf (data dostępu: 19.01.2021 r.)
Szczeklik 2019/2020	Gajewski P., Interna Szczeklika – mały podręcznik 2019/2020.
Wierzbowska 2013	Wierzbowska A. i wsp., Wtórna ostra białaczka szpikowa u chorej po skutecznym leczeniu ostrej białaczki promielocytowej. Hematologia 2013; 4, 4: 358–362. https://journals.viamedica.pl/hematologia/article/view/37131/34412#:~:text=Wt%C3%B3rna%20ostra%20bia%C5%82aczka%20szpikowa%20(s.nowotworowej%20%5B1%2C%202%5D (data dostępu: 25.01.2021 r.)
NCT01546038	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01546038 (data dostępu: 09.02.2021 r.)
NCT04231851	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04231851?term=daurismo&draw=2&rank=2 (data dostępu: 09.02.2021 r.)
NCT04168502	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04168502?term=daurismo&draw=2&rank=7 (data dostępu: 09.02.2021 r.)
NCT04051996	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04051996?term=daurismo&draw=3&rank=12 (data dostępu: 09.02.2021 r.)
NCT03416179	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03416179?term=daurismo&draw=3&rank=14 (data dostępu: 09.02.2021 r.)
NCT04655391	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04655391?term=daurismo&draw=3&rank=15 (data dostępu: 09.02.2021 r.)
NCT02367456	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02367456?term=daurismo&draw=3&rank=16 (data dostępu: 09.02.2021 r.)
NCT04093505	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04093505?term=daurismo&draw=3&rank=17 (data dostępu: 09.02.2021 r.)
NCT03390296	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03390296?term=daurismo&draw=3&rank=18 (data dostępu: 09.02.2021 r.)
NCT02038777	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02038777?term=daurismo&draw=3&rank=20 (data dostępu: 09.02.2021 r.)
NCT03226418	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03226418?term=daurismo&draw=4&rank=22 (data dostępu: 09.02.2021 r.)
EU Clinical Trials Register	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000684-24/ES (data dostępu: 19.01.2021 r.)
Cena leku Daurismo	https://www.blinkhealth.com/daurismo (data dostępu: 28.10.2020 r.)
Cena leku Daurismo	https://www.medipreis.de/preisvergleich/daurismo-25-mg-filmtabletten-60-st-pfizer-pharma-gmbh-16331590 (data dostępu: 28.10.2020 r.)
Cena leku Daurismo	https://www.drugs.com/price-guide/daurismo (data dostępu: 28.10.2020 r.)

11. Załączniki

11.1. Cennik technologii lekowych

Tabela 22. Cennik leków (zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 10.02.2021 r., wynoszącym 1,00 USD=4,48 PLN, 1,00 EUR=4,5699 PLN)

Nazwa leku	Substancja czynna	Dawka	Jednostka dawki	Postać	Zawartość opakowania	Jednostka zawartości opakowania	Cena za opakowanie w EUR	Cena za opakowanie w PLN	Cena za mg w PLN	Źródło
Daurismo	Glasdeg bum	25	mg	tabletki powlekane	60	tabl.				
Daurismo	Glasdeg bum	100	mg	tabletki powlekane	100	tabl.				
Średnia cena:										Obliczenie
Alexan	Cytarabinum	20	mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	5	ml (w fiol.)	–	8,84	0,09	Obwieszczenie MZ na 1 listopada 2020 r.
Alexan	Cytarabinum	50	mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	10	ml (w fiol.)	–	44,23	0,09	Obwieszczenie MZ na 1 listopada 2020 r.
Alexan	Cytarabinum	50	mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	20	ml (w fiol.)	–	88,45	0,09	Obwieszczenie MZ na 1 listopada 2020 r.
Alexan	Cytarabinum	50	mg/ml	roztwór do wstrzykiwań	40	ml (w fiol.)	–	176,90	0,09	Obwieszczenie MZ na 1 listopada 2020 r.
Cytosar	Cytarabinum	1000	mg	proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań	1	fiol.	–	87,32	0,09	Obwieszczenie MZ na 1 listopada 2020 r.
Cytosar	Cytarabinum	100	mg	proszek i rozpuszczalniki do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań	1	fiol.	–	8,85 zł	0,09 zł	Obwieszczenie MZ na 1 listopada 2020 r.
Cytosar	Cytarabinum	500	mg	proszek i rozpuszczalniki do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań	1	fiol.	–	43,86 zł	0,09 zł	Obwieszczenie MZ na 1 listopada 2020 r.
Średnia cena:									0,09 zł	Obliczenie

11.2. Strategie wyszukiwania publikacji

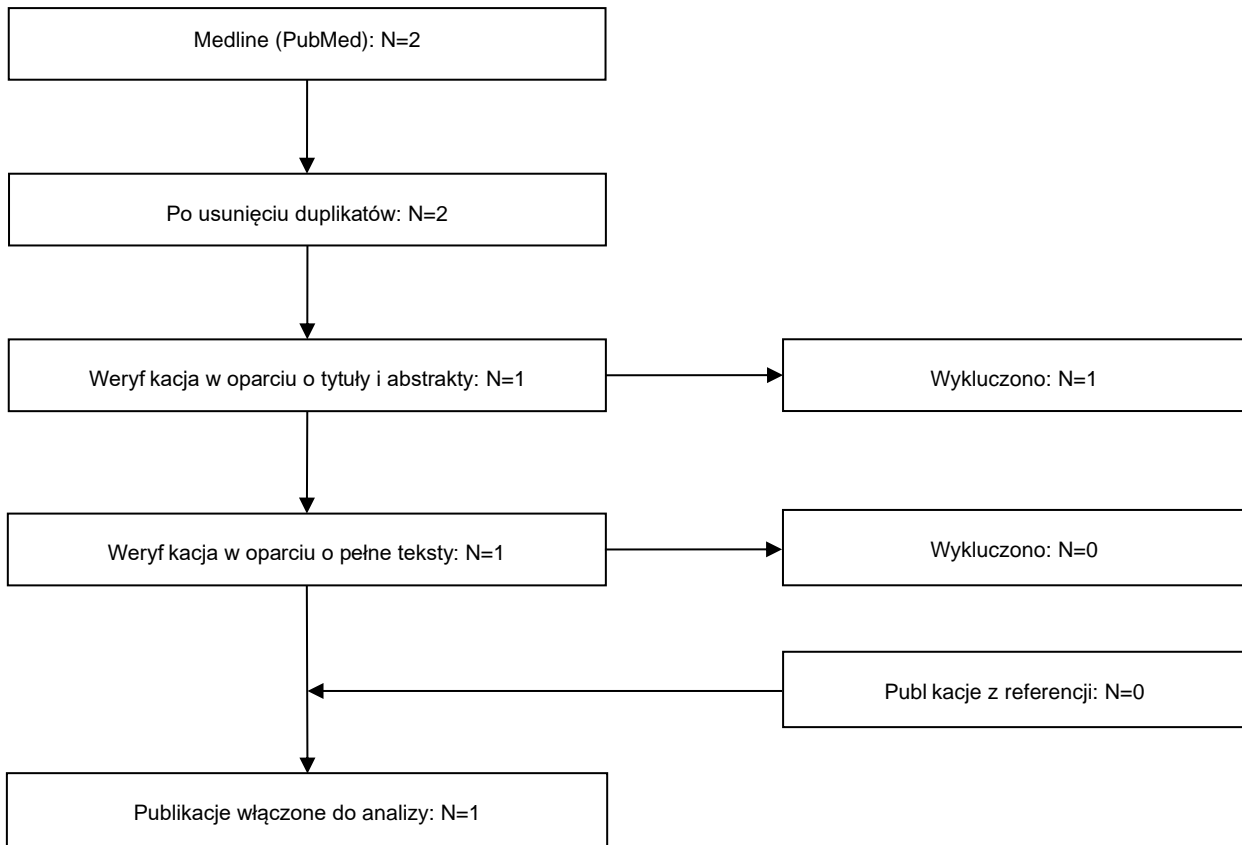
11.3. Strategia wyszukiwania analiz farmakoekonomicznych

Tabela 23. Strategia wyszukiwania analiz farmakoekonomicznych w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 20.01.2021 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Cost* OR Economic* OR Pharmacoeconomic* OR CMA OR CUA OR CEA	1 397 951
#2	Daurismo OR glasdegib OR glasdeg bum	75

#3	#1 AND #2	2
----	-----------	---

11.4. Diagram selekcji analiz farmakoeconomicznych



11.5. Fragmenty EPAR dla leku Daurismo

Disease or condition

AML is a haematopoietic system malignancy characterized by increased proliferation of bone marrow and peripheral blasts, pancytopenias causing infections and bleeding, and reduced survival.

Epidemiology

Acute myeloid leukaemia (AML) accounts for approximately 80% of acute leukaemias diagnosed in adults. It has been estimated that 19,950 people were diagnosed with AML in the US, with a similar incidence in the EU.

Literature reports estimated prevalence rates for AML in the EU ranging between 9.0 to 15.4 per 100,000 population. Countries within Europe report varied AML incidence rates per 100,000 population: 2.7 in Serbia, 3.0 in Switzerland and the Netherlands, 4.7 in Italy, 5.1 in the United Kingdom (UK), and 5.4 in Denmark. The median age at diagnosis is approximately 68 years for AML.

Biologic features

AML is generally characterized by aberrant differentiation and proliferation of malignantly transformed myeloid progenitor cells but can be considered a heterogeneous disease state with various molecular and genetic aetiologies that result in variable clinical outcomes. When untreated or refractory to available treatments, AML results in the accumulation of these transformed cells within the bone marrow, suppression of the production of normal blood cells (resulting in severe neutropenia and/or thrombocytopenia), as well as infiltration of these cells into other organs and tissues, and can be rapidly fatal.

Clinical presentation, diagnosis and stage/prognosis

AML is a genetically heterogeneous malignancy characterized by multiple genetic mutations at the time of diagnosis that evolve with treatment, resulting in treatment resistance, disease relapse, and reduced survival. Diagnosis is made via bone marrow assessment.

Management

Treatment of AML with standard intensive chemotherapy of an anthracycline plus cytarabine induction therapy followed by cytarabine consolidation therapy and/or allogeneic stem cell transplantation results in long-term remissions in up to 60% of patients. However, treatment-related mortality of 5.5% for younger patients and 17.7% for elderly patients limits effectiveness. Given that the majority of patients are older and unable to tolerate the more intensive chemotherapy treatment, less intensive therapies such as LDAC, azacitidine, or decitabine are used. While less toxic non-intensive therapies may prolong OS versus the best supportive care, there are fewer complete remissions and shorter OS, with little chance for a cure compared to more intensive chemotherapies such as induction chemotherapy with cytarabine (7 days) plus daunorubicin (3 days) (7+3). None of the less intensive treatments are curative.

11.6. Propozycja programu lekowego dla leczenia ostrej białaczki szpikowej preparatem Daurismo

Tabela 24. Propozycja programu lekowego dla leczenia ostrej białaczki szpikowej preparatem Daurismo

Leczenie ostrej białaczki szpikowej (ang. <i>Acute Myeloid Leukaemia</i> , AML) preparatem Daurismo		
Populacja docelowa	Szczegółowe warunki stosowania	Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności
<p><u>Wskazania do stosowania:</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. Wiek: ≥ 55 lat.2. Nowo zdiagnozowana ostra białaczka szpikowa (AML) wcześniej nieleczona.3. Pacjenci z AML poprzedzoną inną chorobą układu krwiotwórczego (ang. <i>antecedent hematologic disease</i>, AHD) lub poprzedzoną MDS, którzy wcześniej mogli zostać poddani jednemu schematowi leczenia (np. azacytydyna lub decytabiną) w celu leczenia choroby hematologicznej.	<p><u>Dawkowanie dzienne:</u></p> <p>Zalecana dawka to 100 mg glasdegibu raz na dobę w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce. Stosowanie glasdegibu należy kontynuować, dopóki pacjent odnosi korzyść kliniczną.</p> <p>W przypadku zwymiotowania dawki nie należy podawać dawki zastępczej; pacjenci powinni odczekać i przyjąć kolejną zaplanowaną dawkę. Jeśli pacjent pominie dawkę lub nie przyjmie jej o zwykłej porze, powinien ją przyjąć, gdy tylko sobie o tym przypomni, chyba że upłynęło więcej niż 10 godzin od zaplanowanego czasu jej</p>	<p>OCENA BEZPIECZEŃSTWA</p> <ol style="list-style-type: none">1. Przed rozpoczęciem leczenia:<ul style="list-style-type: none">• Pełna morfologia krwi.• Badanie poziomu elektrolitów (jonogram).• Ocena czynności nerek i wątroby.• Badanie aktywności kinazy kreatynowej (ang. <i>Creatine Kinase</i>, CK) w surowicy.• Badanie EKG (elektrokardiografia) – jeśli pojawią się nieprawidłowości, badanie należy powtórzyć.

<p>Pacjenci mogli nie zostać wcześniej poddani żadnej terapii z powodu AML.</p> <p>4. Znany profil cytogenetyczny w momencie włączenia do leczenia.</p> <p>5. Pacjenci z AML (AML <i>de novo</i>, AML rozwijająca się z MDS lub innej AHD i AML po wcześniejszej terapii cytotoksycznej lub radioterapii [wtórna AML]):</p> <ul style="list-style-type: none"> w celu rozpoznania AML: 20% lub więcej blastów w szpiku kostnym; w przypadku AML definiowanej przez aberracje cytogenetyczne t(8;21), inv(16) lub t(16;16) oraz w niektórych przypadkach erytroleukemii: odsetek blastów w szpiku kostnym wynoszący < 20%; w przypadku AML sklasyfikowanej wg FAB jako M6a: ≥ 20% komórek innych niż erytroidalne w szpiku kostnym musi być blastami białaczkowymi, a ≥ 50% musi być erytroidalnymi komórkami prekursorowymi; w białaczkach z różnicowaniem monocytowym lub mielomonocytowym: monoblasty i promonocyty (ale nie nieprawidłowe monocyty) liczone jako ekwiwalent blastów białaczkowych. <p>6. Stan sprawności wg ECOG (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>): 0, 1 lub 2.</p> <p>7. Brak możliwości zastosowania intensywnej chemioterapii, definiowany przez ≥ 1 z następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 75 lat; kreatynina w surowicy > 1,3 mg/dl; ciężka choroba serca (np. frakcja wyrzutowa lewej komory [LVEF] < 45%, na podstawie akwizycji wielobramkowej [MUGA] lub echokardiografii podczas badania przesiewowego); stan sprawności wg ECOG = 2. <p>8. Odpowiednia czynność narządów (AspAT i AIAT ≤ 3 × GGN lub AspAT i AIAT ≤ 5 × GGN jeśli zaburzenia czynności wątroby wyjątkowo z choroby nowotworowej; stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy ≤ 2 × GGN [z wyjątkiem pacjentów z udokumentowanym zespołem Gilberta]; kreatynina w surowicy ≤ 1,5 × GGN lub szacunkowy klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min).</p> <p>9. Przerwanie wszystkich terapii przeciwnowotworowych (o ile nie określono) po upływie ≥ 2 tygodni od włączenia do badania, na przykład: celowana chemioterapia, radioterapia, leki badane, hormony, anagrelid lub cytokiny:</p> <ul style="list-style-type: none"> w celu opanowania szybko postępującej białaczki hydroksymocznik lub leukaferazę można stosować przed i przez 1 	<p>przyjęcia - wówczas nie należy przyjmować pominiętej dawki.</p> <p>Pacjenci nie powinni przyjmować dwóch dawek jednocześnie w celu uzupełnienia pominiętej dawki.</p> <p>Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej w oparciu o wiek, rasę, płeć i masę ciała pacjenta.</p> <p><u>Modyfikacje dawkowania przewidziane w ChPL:</u></p> <p>W zależności od bezpieczeństwa i tolerancji leczenia u danego pacjenta może zaistnieć konieczność modyfikacji dawki.</p> <p>Jeśli konieczne jest zmniejszenie dawki, dawkę gładegibu należy zmniejszyć do 50 mg przyjmowanych doustnie raz na dobę.</p> <p>1. W przypadku wydłużenia odstępu QT (wydłużenie skorygowanego odstępu QT na co najmniej 2 oddzielnych elektrokardiogramach [zapisach EKG]):</p> <ul style="list-style-type: none"> skorygowany odstęp QT od 480 ms do 500 ms – należy oznaczyć poziom elektrolitów i wdrożyć suplementację zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, przeanalizować i zmodyfikować dawkę jednocześnie stosowanych produktów leczniczych mogących wydłużać odstęp QT, wykonywać badanie EKG co najmniej raz w tygodniu przez 2 tygodnie po powrocie odstępu QT do wartości ≤ 480 ms; skorygowany odstęp QT dłuższy niż 500 ms – należy oznaczyć poziom elektrolitów i wdrożyć suplementację zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, przeanalizować i zmodyfikować dawkę jednocześnie stosowanych produktów leczniczych mogących wydłużać odstęp QT, przerwać leczenie produktem Daurismo, wznowić stosowanie produktu Daurismo w dawce zmniejszonej do 50 mg raz na dobę, gdy skorygowany odstęp QT powróci do wartości początkowej z dopuszczalnym odchyleniem 30 ms a bo do wartości ≤ 480 ms, wykonywać badanie EKG co najmniej raz w tygodniu przez 2 tygodnie po zaniku wydłużenia odstępu QT, rozważyć ponowne zwiększenie dawki produktu Daurismo do 100 mg na dobę, jeśli stwierdzono inną etiologię wydłużenia odstępu QT; wydłużenie skorygowanego odstępu QT i zagrażająca życiu arytmia – należy przerwać na stałe leczenie produktem Daurismo. <p>2. W przypadku zwiększenia aktywności kinazy kreatynowej (CK) i wystąpienia zdarzeń niepożądanych dotyczących mięśni:</p> <ul style="list-style-type: none"> stopień 1 (zwiększenie aktywności CK > GGN – 2,5 × GGN) – należy kontynuować podawanie tej samej dawki produktu Daurismo i kontrolować aktywność CK raz na tydzień aż do powrotu do wartości początkowej, a następnie raz na miesiąc, monitorować objawy mięśniowe pod kątem zmian do powrotu do stanu wyjściowego, regularnie kontrolować czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy) i zapewnić odpowiednie nawodnienie pacjenta; stopień 2 bez zaburzeń czynności nerek (Cr [kreatynina] w surowicy ≤ GGN; zwiększenie aktywności CK > 2,5 × GGN – 5 × GGN) – należy przerwać podawanie produktu Daurismo i monitorować 	<ul style="list-style-type: none"> Badania wykluczające ciążę (m.in. test ciążowy). Mężczyźni powinni zasięgnąć porady na temat skutecznych metod zachowania płodności. <p>2. W trakcie leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pełna morfologia krwi – co najmniej raz w tygodniu przez pierwszy miesiąc leczenia. Badane poziomu elektrolitów (jonogram) – co najmniej raz w tygodniu przez pierwszy miesiąc leczenia oraz raz w miesiącu przez cały okres leczenia. Ocena czynności nerek i wątroby – co najmniej raz w tygodniu przez pierwszy miesiąc leczenia oraz raz w miesiącu przez cały okres leczenia. Pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek lub czynnikami ryzyka dysfunkcji nerek należy ściśle monitorować. Badanie aktywności kinazy kreatynowej (ang. <i>Creatine Kinase</i>, CK) w surowicy – należy powtarzać zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (np. jeśli zgłaszane są przedmiotowe i podmiotowe objawy mięśniowe). Badanie EKG (elektrokardiografia) – należy powtórzyć tydzień po rozpoczęciu leczenia, a następnie raz w miesiącu przez kolejne dwa miesiące (w celu monitorowania, czy u pacjenta nie występuje wydłużenie odstępu QT skorygowane o częstość akcji serca [QTc]). Jeśli pojawią się nieprawidłowości, badanie EKG należy powtórzyć. U niektórych pacjentów (z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, nieprawidłowościami elektrolitowymi lub przyjmujących produkty lecznicze wydłużające odstęp QT) może zaistnieć konieczność częstszego lub ciągłego monitorowania zapisu EKG. W razie nieprawidłowości należy niezwłocznie podjąć interwencję medyczną. Postępowanie po przedawkowaniu produktu Daurismo powinno polegać na leczeniu objawowym i monitorowaniu zapisu EKG. U kobiet w okresie rozrodczym konieczne jest stosowanie skutecznej antykoncepcji podczas leczenia. <p>OCENA SKUTECZNOŚCI</p> <p>Wskaźnikami oceny efektywności powinny być mierniki analogiczne do punktów końcowych opisanych w badaniu rejestracyjnym BRIGHT AML 1003, mających bezpośrednie lub prawdopodobne przełożenie na poprawę jakości życia pacjenta lub przeżycie. Kluczowe znaczenie mają:</p> <ul style="list-style-type: none"> wydłużenie całkowitego czasu przeżycia (ang. <i>Overall Survival</i>, OS); odsetek odpowiedzi/remisji całkowitych (ang. <i>[morphologic] Complete Remission</i>, CR) – zdefiniowanych jako bezwzględna liczba neutrofilii ≥ 1000/μl, liczba płytek
--	--	---

<p>tydzień po pierwszej dawce glasdeg bu;</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z kontrolowaną białaczką z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego (udokumentowaną dwiema kolejnymi ocenami zerowej liczby blastów w płynie mózgowo-rdzeniowym) otrzymujący terapię dooponową w momencie włączenia do leczenia kwalifikują się do leczenia i kontynuują terapię dooponową. <p><u>Kryteria uniemożliwiające zastosowanie terapii:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ostra białaczka promielocytową z t(15;17). 2. Translokacja cytogenetyczna t(9;22). 3. Hiperleukocytoza (leukocyty $\geq 30 \times 10^9/l$) w momencie włączenia do leczenia; pacjenci mogą być włączeni do leczenia, gdy liczba leukocytów spadnie poniżej $30 \times 10^9/l$, w efekcie zastosowania hydroksymocznika lub leukaferezy zgodnie z rutynową praktyką. 4. Oporność na transfuzje płytek krwi lub koncentratu krwinek czerwonych zgodnie z wytycznymi instytucjonalnymi lub odmowa przyjmowania preparatów krwiopochodnych. 5. Zawał mięśnia sercowego, wrodzony zespół długiego QT, częstoskurcz typu <i>torsade de pointes</i> (TdP) lub komorowe zaburzenia rytmu serca. 6. QTc według wzoru Fridericia (odstęp QTcF) > 470 milisekund (ms). 7. Stosowanie w momencie rozpoczęcia leczenia lub przewidywane zapotrzebowanie na leki, które są silnymi induktorami CYP3A4/5. 8. Aktywny nowotwór złośliwy z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego, raka skóry innego niż czerniak, raka szyjki macicy <i>in situ</i>; inne wcześniejsze lub współistniejące nowotwory złośliwe rozpatrywane indywidualnie dla każdego przypadku. 9. Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego. 10. Wcześniejsze leczenie in bitorem szlaku Hedgehog lub innym badanym środkiem do leczenia chorób układu krwiotwórczego. 	<p>aktywność CK raz na tydzień do powrotu do wartości początkowej, monitorować objawy mięśniowe pod kątem zmian do powrotu do stanu wyjściowego, po powrocie do stanu wyjściowego wznowić podawanie tej samej dawki produktu Daurismo, a następnie oznaczać CK raz na miesiąc, regularnie kontrolować czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy) i zapewnić odpowiednie nawodnienie pacjenta, jeśli objawy nawrócą, przerwać podawanie produktu Daurismo do powrotu do stanu wyjściowego, wznowić stosowanie produktu Daurismo w dawce 50 mg raz na dobę i przestrzegać tych samych zaleceń dotyczących monitorowania, jeśli objawy się utrzymują, rozważyć zakończenie podawania produktu Daurismo;</p> <ul style="list-style-type: none"> • stopień 3 lub 4 bez zaburzeń czynności nerek (Cr w surowicy \leq GGN; Stopień 3 [zwiększenie aktywności CK > $5 \times$ GGN – $10 \times$ GGN]; [Stopień 4 [zwiększenie aktywności CK > $10 \times$ GGN]] – należy przerwać podawanie produktu Daurismo i monitorować aktywność CK raz na tydzień do powrotu do wartości początkowej, monitorować objawy mięśniowe pod kątem zmian do powrotu do stanu wyjściowego, regularnie kontrolować czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy) i zapewnić odpowiednie nawodnienie pacjenta, jeśli czynność nerek nie jest zaburzona a aktywność CK powróci do stanu wyjściowego, rozważyć wznowienie leczenia produktem Daurismo w dawce 50 mg raz na dobę, aktywność CK należy oznaczać raz na tydzień przez 2 miesiące od wznowienia leczenia produktem Daurismo, a następnie raz na miesiąc; • stopień 2, 3 lub 4 z zaburzeniami czynności nerek (Cr w surowicy > GGN wg CTCAE 4.0 [ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>]) – jeśli czynność nerek jest zaburzona, należy przerwać podawanie produktu Daurismo i zapewnić odpowiednie nawodnienie pacjenta oraz dokonać oceny innych, drugorzędnych przyczyn zaburzeń czynności nerek, monitorować aktywność CK i stężenie kreatyniny w surowicy raz na tydzień do powrotu do stanu wyjściowego, monitorować objawy mięśniowe pod kątem zmian do powrotu do stanu wyjściowego, jeśli aktywność CK i stężenie kreatyniny w surowicy powrócą do wartości wyjściowych należy rozważyć wznowienie podawania produktu Daurismo w dawce 50 mg raz na dobę i oznaczać aktywność CK raz na tydzień przez 2 miesiące, a następnie raz na miesiąc, w przeciwnym razie leczenie należy przerwać na stałe. <p>3. W przypadku wystąpienia toksyczności hematologicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba płytek krwi mniejsza niż $10 \times 10^9/l$ przez ponad 42 dni przy braku objawów choroby – leczenie produktem Daurismo w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce należy przerwać na stałe; • liczba neutrofilii mniejsza niż $0,5 \times 10^9/l$ przez ponad 42 dni przy braku objawów choroby – leczenie produktem Daurismo w skojarzeniu z cytarabiną w małej dawce należy przerwać na stałe. <p>4. W przypadku wystąpienia toksyczności niehematologicznej:</p>	<p>krwi $\geq 100\ 000/\mu l$, odsetek blastów w szpku kostnym < 5%, niezależność od transfuzji i brak objawów choroby pozaszpikowej;</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek remisji całkowitych z niepełną regeneracją hematologiczną (ang. <i>CR with incomplete blood count recovery</i>, CRi); • odsetek remisji częściowych (ang. <i>Partial Remission</i>, PR); • odsetek przypadków choroby stabilnej (ang. <i>Stable Disease</i>, SD); • odsetek całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (ang. <i>Complete Cytogenetic Response</i>, CRc); • odsetek przypadków stanów morfologicznych wolnych od białaczki (ang. <i>Morphologic Leukemia-Free State</i>, MLFS); • odsetek remisji częściowych z niepełną regeneracją hematologiczną (ang. <i>PR with incomplete blood count recovery</i>, PRi); • odsetek odpowiedzi minimalnych/mniejszych (ang. <i>Minor Response</i>, MR); • odsetek całkowitych odpowiedzi molekularnych (ang. <i>Molecular Complete Response</i>, CRm).
--	---	---

	<ul style="list-style-type: none"> • jeśli reakcję niepożądaną przypisuje się stosowaniu cytarabiny w małej dawce, a nie produktowi Daurismo, małą dawkę cytarabiny można zmodyfikować, kontynuując leczenie produktem Daurismo; • stopień 3* – należy przerwać stosowanie produktu Daurismo i/lub cytarabiny w małej dawce aż do zmniejszenia nasilenia objawów do stopnia ≤ 1 lub powrotu do stanu wyjściowego, wznowić stosowanie produktu Daurismo w tej samej dawce lub zmniejszonej do 50 mg, wznowić leczenie cytarabiną w małej dawce, stosując tę samą dawkę lub zmniejszoną do 15 mg lub 10 mg, jeśli objawy toksyczności znów się pojawią, należy przerwać stosowanie produktu Daurismo i/lub cytarabiny w małej dawce;† • stopień 4* – należy wstrzymać leczenie produktem Daurismo do zmniejszenia nasilenia objawów do stopnia ≤ 1 lub powrotu do stanu wyjściowego, po ustąpieniu objawów wznowić podawanie produktu Daurismo w dawce 50 mg lub przerwać leczenie, według uznania lekarza. <p>5. W przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi induktorami CYP3A4:</p> <ul style="list-style-type: none"> • należy unikać jednoczesnego stosowania produktu Daurismo z umiarkowanymi induktorami CYP3A4; • jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania umiarkowanych induktorów CYP3A4, dawkę produktu Daurismo należy zwiększyć w zależności od jego tolerancji przez pacjenta: <ul style="list-style-type: none"> ○ aktualna dawka 100 mg doustnie raz na dobę – skorygowana dawka 200 mg doustnie raz na dobę; ○ aktualna dawka 50 mg doustnie raz na dobę – skorygowana dawka 100 mg doustnie raz na dobę; • po upływie 7 dni od odstawienia umiarkowanego induktora CYP3A4 należy wznowić stosowanie produktu Daurismo w dawce podawanej przed włączeniem umiarkowanego induktora CYP3A4. <p>6. Zaburzenia czynności wątroby – nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p>7. Zaburzenia czynności nerek – nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów wymagających hemodializy.</p> <p>8. Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat) – nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.</p> <p>9. Dzieci i młodzież – nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Daurismo u dzieci i młodzieży (< 18 lat). Nie należy stosować produktu Daurismo u dzieci i młodzieży, ponieważ nie oczekuje się znaczącej korzyści terapeutycznej w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia dzieci i młodzieży.</p>	
--	---	--

* Stopnie nasilenia według klasyfikacji CTCAE w wersji 4.0: stopień 1 – łagodny; stopień 2 – umiarkowany; stopień 3 – ciężki; stopień 4 – zagrażający życiu.

† Jeśli zostanie podjęta decyzja o całkowitym przerwaniu leczenia cytarabiną w małej dawce, należy również przerwać stosowanie produktu Daurismo, chyba że pacjent odnosi korzyści kliniczne i toleruje leczenie produktem Daurismo.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: ChPL Daurismo oraz <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01546038> [dostęp: 08.02.2021].

