



Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) we wskazaniu:

W skojarzeniu z daunorubicyną (DNR) i cytarabiną (AraC) w leczeniu pacjentów w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD-33 (AML, ang. acute myeloid leukaemia) de novo, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej (APL, ang. acute promyelocytic leukaemia)

1 Spis treści

1	Spis treści	2
2	WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW	3
3	KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	4
3.1	PRZEDMIOT ANALIZY	4
3.2	OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	4
3.3	OCENA WIELKOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ	4
3.4	OCENA SIŁY INTERWENCJI	4
3.5	OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH	4
3.6	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	4
3.7	PODSUMOWANIE	5
4	PRZEDMIOT ANALIZY	6
4.1	Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego	6
4.2	Dodatkowe informacje	7
5	OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	7
5.1	Opis stanu klinicznego	7
5.2	Obciążenie chorobą na podstawie GBD	8
5.3	Technologie alternatywne	10
5.3.1.	Technologie alternatywne wg EMA	10
5.3.2.	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej	11
5.3.3.	Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia	12
5.3.4.	Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce	12
6.	OCENA POPULACJI DOCELOWEJ	12
7.	OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH	13
7.1.1.	Ocena jakości badań włączonych do analizy	13
7.1.2.	Podsumowanie oceny jakości dowodów naukowych	13
8.	OCENA SIŁY INTERWENCJI	14
9.	SZACOWANIE LYG	18
10.	ZAGRANICZNE REKOMENDACJE REFUNDACYJNE	18
11.	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	21
12.	DODATKOWE INFORMACJE	21
13.	PIŚMIENNICTWO	21

2 WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW

AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
BSC	Najlepsza opieka podtrzymująca (ang. <i>Best Supportive Care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DALY	Lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	Raport EMA (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
EUR	Euro – nazwa waluty wprowadzonej w większości państw Unii Europejskiej
GBD	Global Burden of Disease
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, ICD-10-CM International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, wykorzystywana przez NFZ
IHME	ang. Institute for Health Metrics and Evaluation
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>Intention To Treat Analysis</i>)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
LZ	Lecznictwo zamknięte
LYG	Zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
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>)
RCT	Badanie z randomizacją (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
RoB 2.0	Cochrane Risk of Bias Tool 2.0
RMST	ang. <i>restricted mean survival time</i>
RMTL	ograniczony średni czas utracony
Rpz	Kategoria dostępności produktu leczniczego: wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
YLL	Utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)

3 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

3.1 PRZEDMIOT ANALIZY

Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) we wskazaniu: w skojarzeniu z daunorubicyną (DNR) i cytarabiną (AraC) w leczeniu pacjentów w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD-33 (AML, ang. acute myeloid leukaemia) de novo, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej (APL, ang. acute promyelocytic leukaemia).

3.2 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

3.3 OCENA WIELKOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ

Wielkość populacji docelowej oszacowano na 1159 osób.

3.4 OCENA SIŁY INTERWENCJI

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Mylotarg oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym, niezaślepionym badaniu III fazy ALFA-0701, w którym Mylotarg stosowany ze standardowym schematem chemioterapii indukującej daunorubicyna plus cytarabina (schemat DNR+AraC) porównywano z samym schematem DNR+AraC. Mediana przeżycia całkowitego w grupie Mylotarg+DNR+AraC wyniosła 27,5 miesiąca a w grupie DEN+AraC wyniosła 21,8 miesiąca. Nie wykazano IS różnicy między grupami HR = 0,807 (95%CI: 0,596; 1,093). W zakresie przeżycia bez niekorzystnego zdarzenia (EFS) dodanie do schematu DNR+AraC leku Mylotarg skutkowało zmniejszeniem o 44% ryzyka wystąpienia niekorzystnego zdarzenia (niepowodzenie indukcji, nawrót, zgon) w porównaniu z samą chemioterapią DNR+AraC. Mediana EFS w grupie Mylotarg+DNR+AraC wyniosła 17,3 miesiąca, a w grupie DNR+AraC 9,5 miesiąca. W ocenie IRC wynik HR dla EFS wyniósł 0,66 (95%CI: 0,49; 0,89). Nie wykazano IS różnicy między ramionami badania w zakresie częstości uzyskiwania odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji. Odsetek CR/CRp w grupie interwencji wyniósł 74,1%, a w grupie komparatora 70,6%. Różnica między grupami wyniosła 3,49% (95%CI: -8,20; 15,50).

3.5 OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH

Głównym badaniem rejestracyjnym było randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne III fazy ALFA-0701. Ograniczeniem badania jest jego otwarty charakter (pacjenci i badacze wiedzieli o przydziale pacjentów do grup). Wyniki badania były retrospektywnie oceniane przez zaślepioną niezależną komisję (IRC) w celu ograniczenia możliwości wystąpienia stronniczości w ocenie wyników leczenia przez lokalnych badaczy. Ryzyko popełnienia błędu systematycznego w badaniu uznano za umiarkowane. Wyniki dla EFS i odsetka odpowiedzi uzyskane w ramach oceny IRC wykazały mniejszą przewagę schematu Mylotarg+DNR+AraC nad schematem DNR+AraC.

U prawie 50% (139/280) pacjentów biorących udział w badaniu stwierdzono poważne odstępstwa od protokołu. Łącznie 22 pacjentów (8%) miało poważne odchylenie od protokołu dotyczące braku kwalifikacji. Nieco więcej takich pacjentów odnotowano w ramieniu komparatora (8 osób vs 15 osób). Tym samym w ocenie EMA powstała obawa czy dokumentacja badania była zgodna z protokołem i czy dane pierwotne są wiarygodne. Jednak dodatkowe analizy wrażliwości potwierdziły wiarygodność zaobserwowanych w badaniu wyników.

3.6 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Niepewność wnioskowania na podstawie danych z badania ALFA-0701 dotyczy głównie jego otwartego charakteru (pacjenci i badacze wiedzieli o przydziale pacjentów do grup). Ryzyko popełnienia błędu systematycznego w badaniu uznano za umiarkowane. Jednakże wyniki leczenia pacjentów w badaniu były retrospektywnie oceniane przez zaślepioną niezależną komisję (IRC) w celu ograniczenia możliwości wystąpienia stronniczości w ocenie.

3.7 PODSUMOWANIE

Lek został dopuszczony do obrotu dnia 19.04.2018 r. Z uwagi na datę rejestracji nie spełnia on kryteriów TLI. Lek Mylotarg był oceniany w Agencji i uzyskał pozytywną rekomendację Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji do refundacji w ramach programu lekowego: „Leczenie ostrej białaczki szpikowej gemtuzumabem ozogamycyny (ICD-10 C92.0)” w populacji w wieku ≥ 15 lat z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową (AML) z ekspresją antygenu CD33 de novo. Lek Mylotarg nie jest refundowany w Polsce. W analizowanym wskazaniu lek Mylotarg został zarejestrowany w UE na podstawie wyników randomizowanego, niezaślepionego badania III fazy ALFA-0701, w którym Mylotarg stosowany ze standardowym schematem chemioterapii indukującej daunorubicyna plus cytarabina (schemat DNR+AraC) porównywano z samym schematem DNR+AraC. W badaniu nie wykazano IS różnicy między grupami w zakresie przeżycia całkowitego, natomiast wykazano korzyść z dodania do schematu DNR+AraC leku Mylotarg w zakresie zmniejszenia ryzyka wystąpienia niekorzystnego zdarzenia.

4 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono podstawowe dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

4.1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

W tabeli poniżej przedstawiono dane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Tabela 1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa	Mylotarg
Substancja czynna	Gemtuzumab ozogamycyny
Kod ATC	L01XC05
Data dopuszczenia do obrotu przez EMA	2018-04-19
Zarejestrowane wskazanie	W skojarzeniu z daunorubicyną (DNR) i cytarabiną (AraC) w leczeniu pacjentów w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD-33 (AML, ang. acute myeloid leukaemia) de novo, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej (APL, ang. acute promyelocytic leukaemia).
Oceniane wskazanie	W skojarzeniu z daunorubicyną (DNR) i cytarabiną (AraC) w leczeniu pacjentów w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD-33 (AML, ang. acute myeloid leukaemia) de novo, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej (APL, ang. acute promyelocytic leukaemia).
Podmiot odpowiedzialny	Pfizer Europe MA EEIG
Postać farmaceutyczna	Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Droga podania	dożylnie
Dawkowanie	Leczenie indukujące: Zalecana dawka to 3 mg/m ² pc./dawkę (maksymalnie jedna fiołka 5 mg) podawane w 2-godzinnej infuzji w 1., 4. i 7. dniu leczenia. Jeżeli konieczny jest drugi cykl leczenia indukującego, produktu Mylotarg nie należy podawać podczas tego cyklu. Leczenie konsolidujące: U pacjentów, u których w wyniku leczenia indukującego uzyskano całkowitą remisję* zaleca się zastosowanie do 2 cykli leczenia konsolidującego podczas których Mylotarg podawany jest w infuzji dożylniej 3 mg/m ² pc./dawkę przez 2 godziny (maksymalnie jedna fiołka 5 mg) w 1. dniu każdego cyklu. *remisja zdefiniowana jako odsetek blastów w szpiku normokomórkowym poniżej 5% i bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) większa niż 1,0 × 10 ⁹ komórek/l przy liczbie płytek krwi wynoszącej co najmniej 100×10 ⁹ /l we krwi obwodowej bez transfuzji
Schemat leczenia	Leczenie indukujące: Lek Mylotarg stosuje się w skojarzeniu z daunorubicyną (DNR) w dawce 60 mg/m ² pc./dobę podawaną w infuzji przez 30 minut w okresie od 1. do 3. dnia leczenia oraz cytarabiną (AraC) dawce 200 mg/m ² pc./dobę podawaną w ciągłej infuzji w okresie od 1. do 7. dnia leczenia. Jeżeli konieczny jest drugi cykl leczenia indukującego należy podawać wyłącznie DNR i AraC w następującym zalecanym schemacie dawkowania: DNR 35 mg/m ² pc./dobę w okresie od 1. do 2. dnia oraz AraC 1 g/m ² pc. co 12 godzin w okresie od 1. do 3. dnia. Leczenie konsolidujące:

	<p>Lek Mylotarg stosuje się w skojarzeniu z DNR w infuzji dożylniej [60 mg/m² pc. przez 1 dobę (pierwszy cykl) lub 2 doby (drugi cykl)] i z AraC w infuzji dożylniej (1 g/m² pc. na 12 godzin podanych przez 2 godziny w okresie od 1. do 4. dnia każdego cyklu).</p> <p>Premedykacja:</p> <p>Na godzinę przed podaniem dawki produktu Mylotarg zaleca się zastosowanie premedykacji kortykosteroidem, lekiem przeciwhistaminowym i paracetamolem, aby złagodzić objawy reakcji związanych z infuzją.</p> <p>Należy zastosować odpowiednie środki zapobiegające rozwojowi hiperurykemii związanej z zespołem rozpadu guza nowotworowego, na przykład nawadnianie, podawanie leków zmniejszających stężenie kwasu moczowego lub innych leków stosowanych w leczeniu hiperurykemii.</p>
Czas leczenia	Maksymalnie 2 cykle leczenia indukującego + maksymalnie 2 cykle leczenia konsolidującego, wyłącznie u pacjentów z całkowitą remisją.
Szczegółowe warunki stosowania	<p>Ze względu na ryzyko VOD/SOS oznaki i objawy VOD/SOS powinny być ściśle monitorowane.</p> <p>Infuzję produktu Mylotarg należy przeprowadzać pod ścisłą kontrolą parametrów klinicznych obejmujących tętno, ciśnienie tętnicze i temperaturę ciała.</p> <p>Podczas leczenia pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia, krwawienia i (lub) krwotoku lub innych objawów mielosupresji oraz zespół rozpadu guza (TLS). Podczas leczenia i po jego zakończeniu zaleca się rutynowe monitorowanie kliniczne i laboratoryjne stanu pacjenta.</p>
Badania przy kwalifikacji	Potwierdzenie ekspresji antygenu CD-33 na komórkach nowotworowych.
Badania przy monitorowaniu	Przed każdorazowym podaniem produktu Mylotarg należy u pacjenta oznaczyć pełną morfologię krwi.

[Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Mylotarg]

4.2 Dodatkowe informacje

W tabeli poniżej przedstawiono dodatkowe dane na podstawie EPAR.

Tabela 2 Dodatkowe informacje na podstawie EPAR

Status leku sierocego	TAK
Lek stosowany w onkologii	TAK
Lek biobodobny	NIE
Lek generyczny	NIE

[Źródło: opracowanie własne na podstawie EPAR]

5 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

5.1 Opis stanu klinicznego

Kod ICD-10: C92.0

Obszar terapeutyczny: Nowotwory układu krwiotwórczego

Opis problemu zdrowotnego

Ostra białaczka szpikowa (ang. acute myeloid leukemia, AML) jest chorobą nowotworową, wywodzącą się z prekursorowej, stransformowanej komórki mieloidalnej. W wyniku nabycia nieprawidłowych zmian w DNA, komórka mieloidalna zaczyna mnożyć się w sposób niekontrolowany (klonalna polifercja). W efekcie dochodzi do kumulacji niedojrzałych i dysfunkcyjnych komórek (blastów), które gromadzą się w szpiku kostnym, we krwi obwodowej i naciekają różne tkanki i narządy. Komórki te charakteryzują się znacznie dłuższym czasem przeżycia niż ich dojrzałe formy, są niewrażliwe na czynniki hamujące podziały i są zdolne do uwalniania się ze szpiku kostnego do krwi obwodowej. Naciekanie przez blasty szpiku kostnego powoduje wyparcie prawidłowej tkanki produkującej zdrowe krwinki czerwone, białe i płytki krwi.

5.2 Obciążenie chorobą na podstawie GBD

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Mylotarg stosowany jest we wskazaniu należącym do rozpoznania GBD: Ostra białaczka szpikowa C92.0-C92.02, C92.3-C92.62, C93.0-C93.02, C94.0-C94.02, C94.2-C94.22, C94.4-C94.5 klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii C92.0. W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie dla obu płci 19,4 (15,2 - 24,4) nowych przypadków na 100 tys. ludności, natomiast wskaźnik chorobowości dla obu płci wynosił odpowiednio 126,5 (100,6 - 157,9) na 100 tys. ludności.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. **Disability Adjusted Life-Years**), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 83,0 (52,1 - 102,0);
 - Kobiety: 72,1 (49,0 - 94,3);
 - Mężczyźni: 94,5 (50,2 - 124,5);

w tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu **YLL** (Utracone lata życia; ang. **Years of Life Lost**), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 81,9 (51,4 - 100,8);
 - Kobiety: 71,1 (41,8 - 92,7);
 - Mężczyźni: 93,4 (49,5 - 123,3).

Wykres trendu dla DALY i YLL:

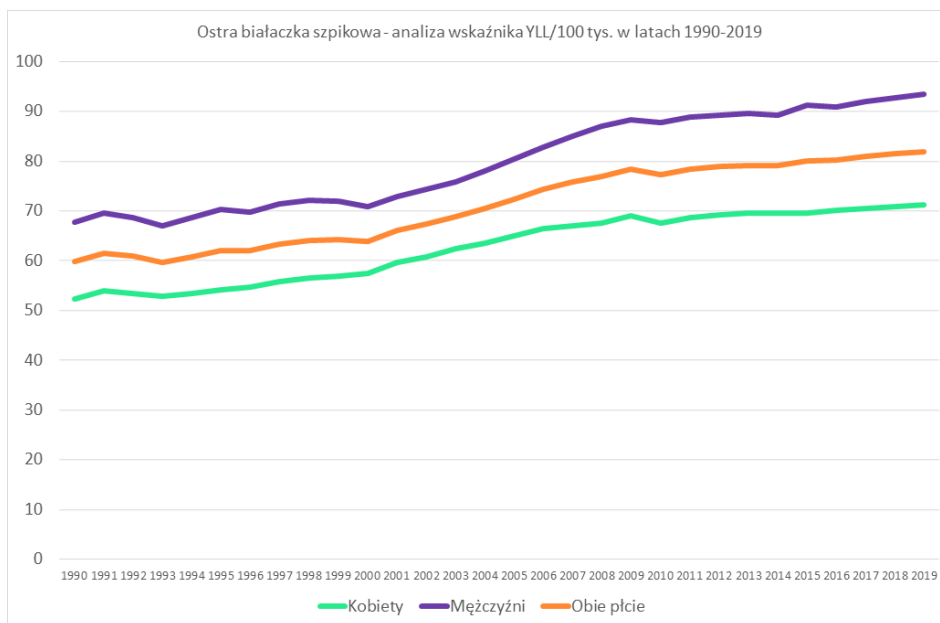
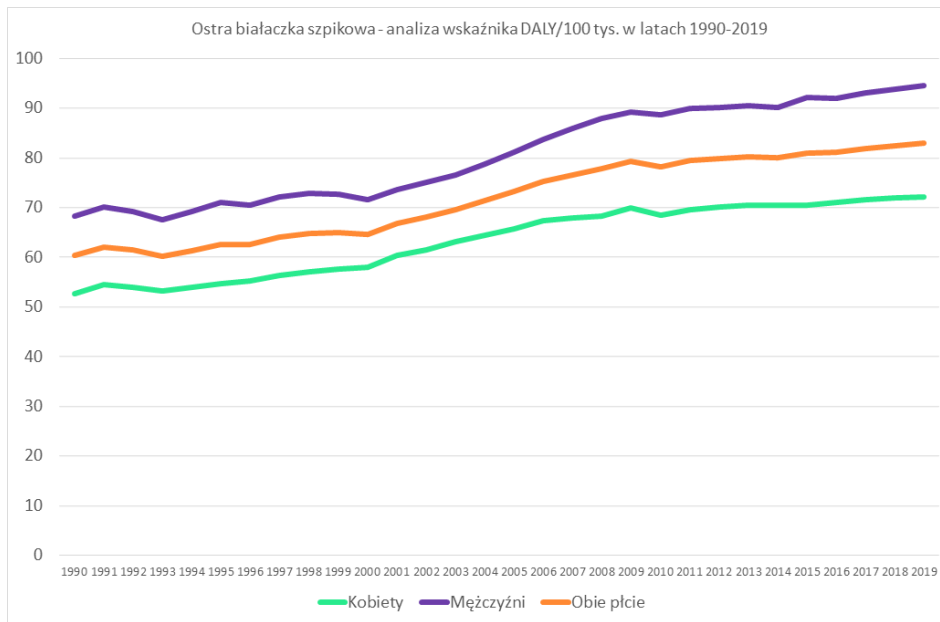


Tabela 3. Wagi niesprawności

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Ostra białaczka szpikowa	Nowotwór, diagnostyka i terapia podstawowa	pacjent odczuwa ból, nudności, zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.288 (0.193-0.399)
Ostra białaczka szpikowa	Nowotwór, przerzuty	pacjent odczuwa silny ból, skrajne zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.451 (0.307-0.6)
Ostra białaczka szpikowa	Faza terminalna, leczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	pacjent znacznie traci na wadze oraz regularnie stosuje silne leki w celu uniknięcia ciągłego bólu; pacjent nie ma apetytu, odczuwa nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0.54 (0.377-0.687)
Ostra białaczka szpikowa	Faza terminalna, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	pacjent znacząco stracił na wadze i odczuwa ciągły ból; chory nie ma apetytu, ma nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0.569 (0.389-0.727)
Ostra białaczka szpikowa	Łagodna anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	łączone wagi	0.57 (0.391-0.727)
Ostra białaczka szpikowa	Umiarkowana anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	łączone wagi	0.591 (0.414-0.743)
Ostra białaczka szpikowa	Ostra anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	łączone wagi	0.631 (0.456-0.782)

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 26.08.2021 r.]

Tabela 4. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z Ostrą białaczką szpikową

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	14 102,1 (18 370,9 - 8 281,4)	17 386,7 (22 951,7 - 9 211,8)	31 488,8 (19 750,7 - 38 755,1)
DALY	14 296,3 (18 626,7 - 8 377,7)	17 587,6 (23 163,9 - 9 347,8)	31 883,9 (20 030,9 - 39 220,0)

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 26.08.2021 r.]

5.3 Technologie alternatywne

Jednym z elementów oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej jest ocena dostępności technologii alternatywnych zalecanych i/lub stosowanych w ocenianym wskazaniu. Technologie alternatywne (komparatory) identyfikowano na podstawie analizy dokumentów EMA, przeglądu wytycznych praktyki klinicznej oraz przeglądu technologii alternatywnych finansowanych ze środków publicznych w Polsce.

Opis komparatora uwzględnia informacje o tym, czy w badaniach rejestracyjnych był stosowany komparator oraz czy komparator jest refundowany w Polsce. W przypadkach braku komparatora weryfikowana jest informacja czy brak komparatora może być uzasadniony. W przypadku niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej oznacza to brak skutecznej opcji terapeutycznej.

5.3.1. Technologie alternatywne wg EMA

Podsumowanie opcji alternatywnych wg EMA

- 1) Obecny standard postępowania w leczeniu AML de novo opiera się na intensywnej chemioterapii indukcyjnej 3+7 (DNR/AraC); w przypadku remisji następują zwykle dwa kursy leczenia konsolidacyjnego lub przeszczepu u pacjentów kwalifikujących się na podstawie indywidualnej kategorii ryzyka
- 2) Allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych
- 3) Przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych
- 4) Decytabina
- 5) Azacytydyna
- 6) Dichlorowodorek histaminy
- 7) Midostauryna

Na podstawie dokumentu ChPL i EPAR oraz opisanych w nich badań rejestracyjnych zidentyfikowano następujące technologie, które są komparatorami wobec ocenianej technologii:

chemioterapia indukcyjna 3+7 (DNR/AraC), decytabina, azacytydyna, dichlorowodorek histaminy, midostauryna.

5.3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W ramach oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej dokonano przeszukania wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do ocenianego wskazania w celu odnalezienia rekomendacji postępowania terapeutycznego dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów rekomendowanych do stosowania w danym wskazaniu. Celem przeglądu wytycznych praktyki klinicznej jest potwierdzenie uznania przez specjalistów, praktyków przydatności ocenianej technologii.

Podsumowanie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej

Odnaleziono dwa dokumenty odnoszące się do leczenia pacjentów w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD-33 de novo (NCCN 2021, ESMO 2020), które wskazują, że zalecanym postępowaniem w ramach terapii indukującej jest schemat złożony z cytarabiny (AraC)+ daunarubicyny (DNR)+ gemtuzumabu ozogamycyny (GO) LUB standardowej dawki AraC+ idarubicyny (IDA)/ daunorubicyny (DNR). Inne opcje stosowane w zależności od ryzyka cytogenetycznego to AraC+ DNR+ midostauryna lub schemat standardowa dawka AraC +IDA/DNR lub mitoksantron. U pacjentów z AML ELN 3 AraC+ DNR LUB AraC+ DNR +kladrybina lub fludarabina

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

	Organizacja, rok, kraj/zasięg Rekomendowane interwencje
Wytyczna kliniczna 1	<p>National Comprehensive Cancer Network, NCCN 2021, USA https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf <u>Chorzy w wieku 60 r.ż.</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Chorzy z podwyższoną liczbą blastów są narażeni na wystąpienie lizy guza i dysfunkcji narządów wtórne do leukostazy. Terapie służące szybkiemu zmniejszeniu WBC to afereza, hydroksymocznik i/lub zastosowanie pojedynczej dawki AraC. Chorzy z grupy korzystnego ryzyka cytogenetycznego, w tym z ekspresją CD33: cytarabina (AraC)+ danarubicyna (DNR)+ gemtuzumab ozogamycyny (GO) LUB standardowa dawka AraC+ idarubicyna (IDA)/ daunorubicyna (DNR) LUB schemat fludarabina+ wysoka dawka AraC+ IDA+ G-CSF+GO Chorzy z grupy pośredniego ryzyka cytogenetycznego z ekspresją CD33: AraC+ DNR+GO; u chorych z mutacją FLT3 (ITD i TKD): AraC+ DNR+ midostauryna Chorzy z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego: AraC+IDA/DNR LUB AraC+DNR+GO LUB HiDAC + IDA + G-CSF (z ekspresją CD33), HiDAC +IDA+DNR+etopozyd LUB fludarabina+ HiDAC +IDA+ G-CSF <p>Postępowanie po standardowej dawce AraC/reindukcja</p> <ol style="list-style-type: none"> Istotna choroba resztkowa z hipokomórkowym szpikiem: AraC LUB standardowa dawka AraC+IDA/DNR LUB enkapsulacja liposomalna AraC+ DNR Istotna cytoredukcja z niskim odsetkiem blastów: standardowa dawka AraC+IDA/DNR lub standardowa dawka AraC+DNR+doustna midostauryna <p><u>Chorzy w wieku ≥60 lat</u></p> <ol style="list-style-type: none"> afereza, hydroksymocznik i/lub zastosowanie pojedynczej dawki AraC <p>Kandydaci do intensywnej terapii</p> <ol style="list-style-type: none"> Chorzy z grupy korzystnego lub pośredniego ryzyka cytogenetycznego z ekspresją antygenu CD33: AraC+ DNR+GO lub AraC+IDA/ DNR/mitoksantron (chorzy, którzy przekroczyli dawkę antracykliny lub problemami z sercem, mogący stosować agresywną terapię, mogą rozważyć alternatywne schematy nie zawierające antracyclin (np. FLAG, schematy oparte na kłofarabinie) Chorzy z grupy pośredniego ryzyka cytogenetycznego z mutacją FLT3 (ITD i TKD): AraC+ DNR+ midostauryna Chorzy z grupy niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego: wenetoklaks+decytabina+ LUB wenetoklaks+ azacytydyna LUB wenetoklaks+niskie dawki AraC LUB terapia niskodawkowa (decytabina/ azacytydyna) Inne opcje dla chorych z grupy pośredniego i niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego: standardowa dawka AraC +IDA/DNR lub mitoksantron LUB AraC + DNR+GO <p><u>Chorzy niebędący kandydatami do intensywnej terapii</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Chorzy z AML z ekspresją antygenu CD33: GO lub; najlepsze leczenie wspomagające (hydroksymocznik, transfuzja). Chorzy z mutacją IDH1: iwosidenib lub terapia niskodawkowa (decytabina/ azacytydyna), chorzy z mutacją IDH2: enasidenib lub terapia niskodawkowa (decytabina/ azacytydyna), chorzy z mutacją FLT3 (ITD): terapia niskodawkowa (decytabina/azacytydyna) +/- sorafenib

Wytuczna kliniczna 2	<p>European Society for Medical Oncology, ESMO 2020, Europa https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)36079-8/pdf</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Po rozpoznaniu terapie służące szybkiemu zmniejszeniu WBC to hydroksymocznik lub AraC+DNR. 2. Leczenie pierwszego rzutu pacjentów z AML kwalifikujących się do standardowej indukcji i konsolidacji: <ol style="list-style-type: none"> a. AML z czynnikiem wiążącym rdzeń (CBF): AraC+ DNR +GO następnie indukcja AraC+ DNR +GO, konsolidacja 1 i 2: średnia dawka AraC +/- GO, konsolidacja 3: średnia dawka AraC b. AML ze zmianami cytogenetycznymi związanymi z mielodysplazją i AML związana z terapią: liposomalna daunorubicyna i cytarabina, następnie indukcja liposomalna daunorubicyna i cytarabina i konsolidacja 1 i 2: liposomalna daunorubicyna i cytarabina c. AML FLT3-ITD lub FLT3-TKD: AraC+ DNR +midosauryna, następnie indukcja: AraC+ DNR+midosauryna, konsolidacja 1,2,3: średnia dawka AraC + midosauryna d. AML ELN1 lub ELN2: AraC+ DNR lub AraC+ DNR GO, następnie indukcja: AraC+ DNR +/-GO, konsolidacja 1 i 2: ELN1: średnia dawka AraC +/- GO; ELN2: średnia dawka AraC +/- GO lub alloHCT, konsolidacja: średnia dawka AraC e. AML ELN 3: AraC+ DNR LUB AraC+ DNR +kladrybina lub fludarabina, następnie indukcja: AraC+ DNR LUB AraC+ DNR +kladrybina lub fludarabina, konsolidacja 1: średnia dawka AraC, jeśli alloHCT nie jest w danej chwili możliwy, konsolidacja 2: alloHCT, konsolidacja 3: średnia dawka AraC, jeśli alloHCT nie jest w danej chwili możliwy.
----------------------	--

Na podstawie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej zidentyfikowano następujące komparatory wobec ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu:

- jako terapia indukująca: schemat złożony z cytarabiny+daunorubicyny oraz schemat złożony z cytarabiny+daunorubicyny+kladrybiny;
- jako terapia konsolidująca: wysokodawkowa cytarabina+daunorubicyna (HiDAC) z lub bez mitoksantronu.

5.3.3. Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej odnoszą się do stosowania ocenianej technologii.

5.3.4. Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym zidentyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych¹ na dzień 26.08.2021 r., aktualnie w Polsce są finansowane następujące technologie w leczeniu pacjentów w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD-33 (AML, ang. acute myeloid leukaemia) de novo, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej (APL, ang. acute promyelocytic leukaemia): midostauryna – katalog C, 1221.0, Midostauryna, B.114. Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.0), B.115. Leczenie agresywnej mastocytozy układowej, mastocytozy układowej z współistniejącym nowotworem układu krwiotwórczego oraz białaczki mastocytarnej (ICD-10: C96.2, C94.3, D47.9).

W pierwszej kolejności komparatorów dla analizowanych interwencji poszukiwano na bazie informacji zawartych w EPAR. W przypadku braku wskazanych komparatorów w dokumentacji rejestracyjnej dostępne alternatywne interwencje weryfikowano w oparciu o „Interna Szczeklika” [red]. P. Gajewski, Medycyna Praktyczna 2020. W dalszej kolejności komparatory dla analizowanej technologii weryfikowano w oparciu o najbardziej aktualne dane pochodzące z wytycznych praktyki klinicznej polskich towarzystw naukowych, następnie europejskich i amerykańskich towarzystw.

6. OCENA POPULACJI DOCELOWEJ

Wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne z EPAR oraz najlepsze dostępne źródła dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych problemów zdrowotnych. Jeśli technologia medyczna była przedmiotem oceny w Agencji, uwzględniono ponadto dane pochodzące z raportów (analiz weryfikacyjnych) opracowywanych przez AOTMiT.

¹ [Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r.](#)

Tabela 6 Szacowanie wielkości populacji docelowej

Szacowanie populacji – opis
Zgodnie z EPAR AML występuje u 3,7/100000 pacjentów.
Populacja docelowa
1159
Zakres min-max
-
Zapadalność
-
Źródła
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mylotarg-0
https://stat.gov.pl/index.php
Ograniczenia
-

7. OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badania uwzględnionego w analizie.

7.1.1. Ocena jakości badań włączonych do analizy

cena jakości badania

Skala oceny	Cochrane	
	Randomizacja	niskie
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2	Ukrycie kodu alokacji	niskie
	Zaślepienie badaczy i pacjentów	wysokie
	Zaślepienie oceny wyników	umiarkowane
	Kompletność danych	niskie
	Selektywne raportowanie wyników	umiarkowane
	Inne czynniki	niskie
Wynik oceny	Przypisanie pacjentów do ramion badania było jawne dla badaczy i pacjentów, natomiast niezależna komisja oceniająca (IRC) była zaślepiona względem przypisania pacjentów do grup. Jednakże ocenę wyników pacjentów przeprowadzali najpierw badacze a następnie w sposób retrospektywny IRC. Nie przedstawiono danych dla jednego z drugorzędowych punktów końcowych tj. częstości występowania minimalnej choroby resztkowej. Ryzyko popełnienia błędu systematycznego w badaniu uznano za umiarkowane.	

Ograniczenia badania:

Badanie przeprowadzono metodą otwartą. W badaniu wzięli udział wyłącznie pacjenci w wieku od 50 do 70 lat. Zgodnie z informacjami z raportu EPAR dla 139 pacjentów z badania ALFA-0701 zgłoszono poważne odstępstwa od protokołu, w tym u 8 osób związane z przydziałem pacjentów do grup, u 30 z błędem dawkowania leku Mylotarg, u 68 z błędem w dawkowaniu chemioterapii, a u 31 z odchyleniami w zakresie spełnienia kryteriów kwalifikacji. Odnotowano niewielkie różnice w charakterystyce wyjściowej między grupami. W grupie interwencji stwierdzono nieco większy odsetek mężczyzn i osób powyżej 60 r.ż.

7.1.2. Podsumowanie oceny jakości dowodów naukowych

Wiarygodność badania rejestracyjnego ALFA-0701 (RCT) oceniono według narzędzia Risk of bias Tool 2.0. Zidentyfikowano umiarkowane ryzyko błędu systematycznego. Przypisanie pacjentów do ramion badania było

jawne dla badaczy i pacjentów, natomiast niezależna komisja oceniająca (IRC) była zaślepiona względem przypisania pacjentów do grup. Jednakże ocenę wyników pacjentów przeprowadzali najpierw badacze a następnie w sposób retrospektywny IRC. Nie przedstawiono danych dla jednego z drugorzędowych punktów końcowych tj. częstości występowania minimalnej choroby resztkowej. Ryzyko popełnienia błędu systematycznego w badaniu uznano za umiarkowane.

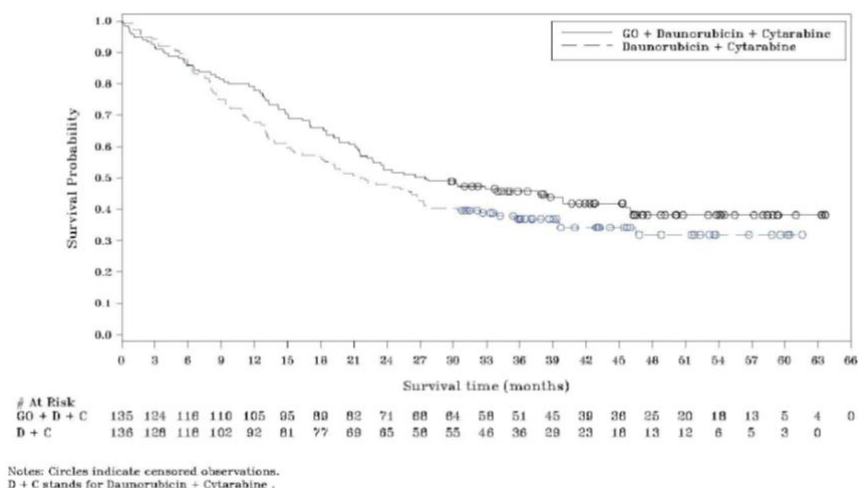
8. OCENA SIŁY INTERWENCJI

W poniższych tabelach przedstawiono skrótową charakterystykę oraz kluczowe wyniki uwzględnionych badań.

Nazwa badania	ALFA-0701	
Ocena siły interwencji - typ badania	wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie, III fazy	
Charakterystyka badania	Komparator z badania	chemioterapia składająca się z daunorubicyny i cytarabiny (schemat 3+7 DA)
	Okres obserwacji	45 miesięcy
	Okres leczenia	2 cykle leczenia indukującego + 2 cykle leczenia konsolidującego, u pacjentów z CR lub CRp
	Liczba pacjentów	271 osób, w tym 135 w grupie interwencji, a 136 w grupie komparatora

przeżycie całkowite (OS)	
Drugorzędowy	
Parametr statystyczny inny 1	Prawdopodobieństwo 2-letniego OS
Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 52.6
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 43.8
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 60.6
Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 47.8
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 39.2
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 55.9
Parametr statystyczny inny 2	Prawdopodobieństwo 3-letniego OS
Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 45.7
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 37.2
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 53.9
Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 37
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 28.8
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 45.1
Parametr statystyczny względny 3	HR
Wartość	0.807
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.596
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	1.093
Wartość p	p=0,1646
Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 27.5
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 21.4
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 45.6
Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 21.8
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 15.5
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 27.4
Opis	Nie wykazano IS różnicy w zakresie przeżycia całkowitego pomiędzy grupami. Mediana OS w grupie Mylotarg+DNR+AraC wyniosła 27,5 miesiąca a w grupie DNR+AraC 21,8 miesiąca.

Na wykresie poniżej przedstawiono krzywą Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego u pacjentów stosujących interwencję w dawce 3 mg/m² pc., na podstawie badania ALFA-0701 (analiza ITT, data odcięcia danych: 30 kwietnia 2013 r.).



czas przeżycia wolny od zdarzeń (EFS)	
Pierwszorzędowy	
Parametr statystyczny inny 1	Prawdopodobieństwo 2-letniego EFS
Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 42.1
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 32.9
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 51
Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 18.2
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 11.1
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 26.7
Parametr statystyczny inny 2	Prawdopodobieństwo 3-letniego EFS
Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 39.8
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 30.2
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 49.3
Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 13.6
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 5.8
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 24.8
Parametr statystyczny względny 3	HR
Wartość	0.562
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.415
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.762
Wartość p	p=0,0002
Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 17.3
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 13.4
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 30
Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 9.5
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 8.1
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 12
Opis	Dodanie do schematu DNR+AraC leku Mylotarg skutkowało zmniejszeniem o 44% ryzyka wystąpienia zdarzenia (niepowodzenie indukcji, nawrót, zgon) w porównaniu z samą chemioterapią DNR+AraC. Mediana EFS w grupie Mylotarg+DNR+AraC wyniosła 17,3 miesiąca, a w grupie DNR+AraC 9,5 miesiąca. W ocenie IRC wynik HR dla EFS wyniósł 0,66 (95%CI: 0,49; 0,89). W analizach podgrup badania ALFA-0701 stwierdzono, że dodanie produktu Mylotarg do DNR+AraC nie spowodowało wydłużenia EFS w podgrupie pacjentów z niekorzystnym obrazem cytogenetycznym (HR=1,11; 95% CI: 0,63; 1,95).
EFS zdefiniowano jako czas od daty randomizacji do daty niepowodzenia indukcji, nawrotu lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.	

odsetek odpowiedzi (CR i CRp) w ocenie niezależnej komisji (IRC)	
Drugorzędowy	
Parametr statystyczny względny 1	OR
Wartość	1.19
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.67
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	2.1
Wartość p	p=0,5875
Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 74.1
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 65.83
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 81.23
Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 70.6
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 62.17
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 78.09
Opis	Nie wykazano IS różnicy między ramionami badania w zakresie częstości uzyskiwania odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji. Odsetek CR/CRp w grupie interwencji wyniósł 74,1%, a w grupie komparatora 70,6%. RD wyniósł 3,49% (95%CI: -8,20; 15,50).
CR - całkowita remisja; CRp - całkowita remisja z niepełną regeneracją płytek krwi	

odsetek odpowiedzi (CR i CRp) w ocenie badacza	
Drugorzędowy	
Parametr statystyczny względny 1	OR
Wartość	1.58
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.86
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	2.96
Wartość p	p=0,1457
Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 81.5
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 73.89
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 87.64
Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 73.5
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 65.28
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 80.72
Opis	Nie wykazano IS różnicy między ramionami badania w zakresie częstości uzyskiwania odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza. Odsetek CR/CRp w grupie interwencji wyniósł 81,5%, a w grupie komparatora 73,5%. RD wyniósł 7,95% (95%CI: -3,79; 19,85).
CR - całkowita remisja; CRp - całkowita remisja z niepełną regeneracją płytek krwi	

czas przeżycia bez nawrotu choroby (RFS)	
Drugorzędowy	
Parametr statystyczny względny 1	HR
Wartość	0.526
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	0.362
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	0.764
Wartość p	p=0,0006
Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 28
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 16.3
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 11.4
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 10

	Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 14.4
Opis	Dodanie do schematu DNR+AraC leku Mylotarg skutkowało zmniejszeniem o 47% ryzyka nawrotu choroby w porównaniu z samą chemioterapią DNR+AraC. Mediana RFS w grupie Mylotarg+DNR+AraC wyniosła 28 (95%CI: 16,3; NE) miesięcy, a w grupie DNR+AraC 11,4 (95%CI: 10; 11,4) miesiąca.
RFS zdefiniowano dla pacjentów z CR lub CRp jako czas od daty remisji do daty nawrotu lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.	

Dodatkowe informacje dot.

Komentarz Do badania ALFA-0701 nie włączano pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL, AML3), z AML będącą skutkiem zespołu mielodysplastycznego (MDS) oraz wtórną AML. Pacjenci z obu grup, którzy nie zostali poddani drugiemu cyklowi leczenia indukującego i u których nie uzyskano CR po zakończeniu leczenia indukującego, mogli zostać poddani cyklowi chemioterapii ratunkowej w schemacie idarubicyna + AraC + czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF). Pacjentów, u których wystąpiła remisja, kwalifikowano do otrzymania przeszczepu allogenicznego.

Profil bezpieczeństwa gemtuzumab ozogamycyny w dawce 3 mg/m² pc., stosowanego w leczeniu chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD-33 (AML, ang. acute myeloid leukaemia) de novo, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej (APL, ang. acute promyelocytic leukaemia) oceniany na podstawie danych pochodzących z ChPL przedstawiono poniżej.

Całościowy profil bezpieczeństwa produktu Mylotarg ustalono w oparciu o dane uzyskane u pacjentów z ostrą białaczką szpikową, którzy uczestniczyli w badaniu dotyczącym leczenia skojarzonego ALFA-0701, w badaniach, w których produkt leczniczy stosowany był w monoterapii, oraz w oparciu o dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

W badaniu ALFA-0701 dotyczącym leczenia skojarzonego istotnymi klinicznie ciężkimi działaniami niepożądanymi były: objawy hepatotoksyczności, w tym choroba wenoookluzyjna wątroby (VOD)/zespół niewydolności zatokowej wątroby (SOS) (3,8%), krwotok (9,9%), ciężkie zakażenia (41,2%) oraz zespół rozpadu guza (1,5%). W badaniach monoterapii do istotnych klinicznie ciężkich działań niepożądanych zaliczono również reakcje związane z infuzją (2,5%), małopłytkowość (21,7%) i neutropenię (34,3%).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (> 30%) w badaniu dotyczącym leczenia skojarzonego były krwotok i zakażenie. W badaniach monoterapii do najczęściej występujących działań niepożądanych (> 30%) zaliczały się: gorączka, nudności, zakażenie, dreszcze, krwotok, wymioty, małopłytkowość, zmęczenie, ból głowy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka, ból brzucha i neutropenia.

Najczęściej występującymi (≥ 1%) działaniami niepożądanymi, które doprowadziły do całkowitego zaprzestania stosowania niniejszego produktu w ramach leczenia skojarzonego były: małopłytkowość, VOD, krwotok i zakażenie. Najczęściej występującymi (≥ 1%) działaniami niepożądanymi, które doprowadziły do całkowitego zaprzestania leczenia w ramach monoterapii, były: zakażenie, krwotok, niewydolność wielonarządowa i VOD.

Dane dotyczące bezpieczeństwa terapii porównywanych w badaniu ALFA-0701 przedstawiono poniżej.

- Działania niepożądane:

Działania niepożądane dowolnego stopnia odnotowano u 98,5% pacjentów w grupie Mylotarg+DNR+AraC i u 92% w grupie DNR+AraC. Działanie niepożądane stopnia 3-4 lub poważne infekcje związane z leczeniem odnotowano u 87% pacjentów w grupie Mylotarg+DNR+AraC i u 75,9% pacjentów w grupie kontrolnej. Ciężkie działania niepożądane odnotowano u 47,3% pacjentów w grupie Mylotarg+DNR+AraC i u 25,5% pacjentów w grupie kontrolnej. Działania niepożądane zakończone zgonem odnotowano u 5,3% pacjentów w grupie Mylotarg+DNR+AraC i u 2,2% pacjentów w grupie kontrolnej. Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia odnotowano u 29% pacjentów w grupie Mylotarg+DNR+AraC i 2,9% pacjentów w grupie kontrolnej.

- Predefiniowane zdarzenia niepożądane odnotowane w trakcie leczenia u co najmniej 5% pacjentów w grupie

Toksyczność skórą odnotowano u 10,7% pacjentów w grupie Mylotarg+DNR+AraC i u 16,8% pacjentów w grupie DNR+AraC. Toksyczność śluzówkową odnotowano u 16% pacjentów w grupie Mylotarg+DNR+AraC i u 6,6% pacjentów w grupie DNR+AraC. Ból odnotowano u 14,5% pacjentów w grupie Mylotarg+DNR+AraC i u 3,6% pacjentów w grupie DNR+AraC. Łącznie nudności lub wymioty lub biegunkę odnotowano u 16,8% pacjentów w grupie Mylotarg+DNR+AraC i u 10,2% pacjentów w grupie DNR+AraC. Toksyczność płucną odnotowano u 13% pacjentów w grupie Mylotarg+DNR+AraC i u 13,9% pacjentów w grupie DNR+AraC. Toksyczność neurologiczną

OUN odnotowano u 6,1% pacjentów w grupie Mylotarg+DNR+AraC i u 2,9% pacjentów w grupie DNR+AraC. Ponadto retrospektywna analiza danych dotyczących skuteczności wskazała, że poważne (co najmniej 3 stopnia) zakażenia i infestacje odnotowano u 77,9% pacjentów w grupie Mylotarg+DNR+AraC i u 77,4 % pacjentów w grupie DNR+AraC; krwotoki dowolnego stopnia nasilenia odnotowano u 90,1% pacjentów w grupie Mylotarg+DNR+AraC i u 78,1% pacjentów w grupie DNR+AraC, a chorobę wenookluzyjną wątroby (VOD) odnotowano u 4,6% pacjentów w grupie Mylotarg+DNR+AraC i u 1,5% pacjentów w grupie DNR+AraC.

Podsumowanie oceny siły interwencji

Lek Mylotarg w analizowanym wskazaniu zarejestrowano na podstawie wyników badania RCT ALFA-0701, które dostarczyło przekonujących dowodów o skuteczności klinicznej gemtuzumabu ozogamycyny w skojarzeniu z daunorubicyną + cytarabiną względem samej chemioterapii daunorubicyną + cytarabiną w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego EFS w leczeniu indukcyjnym i konsolidacyjnym u pacjentów z AML.

Dodatkowych danych dotyczących zastosowania leku Mylotarg w leczeniu AML dostarczyły wyniki metaanalizy 5 badań, w tym badania ALFA-0701 oraz 4 dodatkowych badań RCT : MRC AML15, NCRI AML16, SWOG S0106 i GOELAMS AML2006IR. W 4 badaniach dodatkowych brali udział pacjenci z de novo AML i wtórną AML. W badaniach dodatkowych stosowano inne niż zarejestrowane dawkowanie leku Mylotarg, a w niektórych również inne schematy chemioterapii. Zdaniem EMA metaanaliza powyższych badań dostarczyła wspierających danych dla procesu rejestracji leku Mylotarg w leczeniu de novo AML. Danych dotyczących skuteczności leku Mylotarg w populacji pediatrycznej z de novo AML dostarczyło badanie RCT (COG AAML0531). W badaniu COG AAML0531 pacjentów przydzielono do grupy leczonej 5 cyklami standardowej chemioterapii lub do grupy z tym samym schematem chemioterapii ale w skojarzeniu z 2 dawkami produktu Mylotarg (3 mg/m² pc./dawkę), które podawano podczas 1. cyklu leczenia indukującego (pierwsza dawka) i podczas 2. cyklu intensyfikacji leczenia (druga dawka). W badaniu wykazano, że dodanie leku Mylotarg do chemioterapii spowodowało wydłużenie EFS w leczeniu de novo AML ze względu na zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby oraz wykazało tendencję do wydłużenia OS. W badaniu tym wykazano również, że u pacjentów z AML o niskim ryzyku występowała zwiększona toksyczność (śmiertelność po remisji choroby z powodu działań toksycznych), co przypisano długotrwałej neutropenii, która wystąpiła po podaniu emtuzumabu ozogamycyny podczas 2. cyklu intensyfikacji leczenia. Ogółem 5,5% pacjentów w grupie otrzymujących produkt Mylotarg i 2,8% pacjentów w grupie otrzymujących komparator zmarło w trakcie remisji. Nie ustalono jednak optymalnej dawki gemtuzumabu ozogamycyny u dzieci i młodzieży. Dodatkowo na etapie rejestracji leku przeprowadzono przegląd systematyczny literatury, którego celem było dostarczenie szerszych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Mylotarg populacji pediatrycznej z nawrotową lub oporną na leczenie AML. Odnaleziono łącznie 15 badań uwzględniających populację pediatryczną. Mylotarg w badaniach stosowano w monoterapii lub skojarzeniu, a dawka wahała się od 1,8 mg/m² pc. do 9 mg/m² pc. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były: mielosupresja, infekcja, objawy ogólnoustrojowe i zaburzenia enzymów wątrobowych.

9. SZACOWANIE LYG

Dla ocenianej interwencji nie przeprowadzono analizy i wyliczenia wartości LYG i tym samym nie określono wartości RMST.

10. ZAGRANICZNE REKOMENDACJE REFUNDACYJNE

W celu odnalezienia informacji na temat statusu refundacyjnego ocenianej technologii w innych krajach przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji finansowych następujących krajów i instytucji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje refundacyjne odnoszące się do ocenianej technologii: TAK

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Zagraniczne rekomendacje refundacyjne

Organizacja, rok, zasięg/kraj, link	Wynik oceny	Uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018, Wielka Brytania i Walia https://www.nice.org.uk/guidance/ta545/chapter/1-Recommendations	pozytywna	Komisja wydała rekomendację, ponieważ dowody z randomizowanego badania klinicznego wskazują, że w przypadku osób, u których choroba ma korzystną lub pośrednią cytogenetykę, gemtuzumab ozogamicyny z daunorubicyną i cytarabiną jest skuteczniejszy klinicznie niż daunorubicyna i cytarabina. Istnieje większe prawdopodobieństwo, że pacjenci będą żyli dłużej bez nawrotu choroby lub nawrotu objawów.
The Scottish Medicines Consortium (SMC), 2019, Szkocja https://www.scottishmedicines.org.uk/about-us/latest-updates/october-2018-decisions-news-release/	pozytywna	Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) został zaakceptowany do leczenia ostrej białaczki szpikowej (AML) po rozpatrzeniu w ramach procesu PACE (Patient and Clinician Engagement), który jest stosowany w przypadku leków stosowanych w leczeniu schyłkowych i bardzo rzadkich stanów chorobowych. Choroba niesie ze sobą znaczne obciążenie objawami, takimi jak zmęczenie, krwawienie i częste infekcje. Obecne leczenie początkowe to intensywny schemat chemioterapii. W przypadku osób, które osiągną remisję, istnieje wysokie ryzyko nawrotu choroby. Gemtuzumab ozogamicyny jest dodawany do standardowej chemioterapii i może wydłużyć okres przed nawrotem choroby oraz czas do kolejnej chemioterapii, dając pacjentom znaczny dodatkowy czas i lepszą jakość życia.
National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE), 2019, Irlandia http://www.ncpe.ie/drugs/gemtuzumab-ozogamicin-mylotarg/	negatywna	NCPE zaleca, aby nie uwzględniać refundacji gemtuzumabu ozogamicyny (Mylotarg®), chyba że efektywność kosztowa ulegnie poprawie w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia.
Haute Autorité de Santé (HAS), 2020, Francja https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-07/mylotarg_rtu_reco_autosaisine_has_sem_cteval504.pdf	pozytywna warunkowa	bd
Canadian Agency for Drugs Technologies in Health (CADTH), 2020, Kanada https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10190GemtuzumabOzogamacinAML_FnRec_2020-04-01_approvedbyChair_Post02Apr2020_final.pdf	pozytywna	pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE (pERC) rekomenduje objęcie refundacją gemtuzumabu ozogamicyny w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD-33 (AML, ang. acute myeloid leukaemia) de novo, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej (APL, ang. acute promyelocytic leukaemia).

11. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Podczas analizy zebranych dowodów naukowych dla technologii Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) we wskazaniu: w skojarzeniu z daunorubicyną (DNR) i cytarabiną (AraC) w leczeniu pacjentów w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD-33 (AML, ang. acute myeloid leukaemia) de novo, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej (APL, ang. acute promyelocytic leukaemia), zidentyfikowano następujące niepewności odnoszące się do metodyki materiału dowodowego i/lub przenoszalności wyników badania do warunków polskich (ang. *transferability*) i/lub innych danych wykorzystanych do szacowania populacji lub danych epidemiologicznych:

1. ograniczeniem badania rejestracyjnego jest jego otwarty charakter (pacjenci i badacze wiedzieli o przydziale pacjentów do grup), choć wyniki badania były retrospektywnie oceniane przez zaślepioną niezależną komisję (IRC) w celu ograniczenia możliwości wystąpienia stronniczości w ocenie wyników leczenia przez lokalnych badaczy.
2. ryzyko popełnienia błędu systematycznego w badaniu uznano za umiarkowane.

12. DODATKOWE INFORMACJE

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Mylotarg. Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego lek jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza konieczność okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania.

13. PIŚMIENNICTWO

Tabela 14 Źródła danych/(Bibliografia

https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mylotarg-0
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00927498