

Opinia nr 43/2018

z dnia 5 października 2018 r.

**Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku
Mylotarg (gemtuzumab ozogamycin) we wskazaniu:
ostra białaczka szpikowa FLT3+ (ICD10: C92.0) w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowych**

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 wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mylotarg (gemtuzumab ozogamycin) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa FLT3+ (ICD10: C92.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych gemtuzumab ozogamycin we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa FLT3+ (ICD10: C92.0) z wczesnym nawrotem choroby, po kondycjonowaniu mieloablacyjnym BuCy2 oraz chth reindukcyjnej CLAG-M.

W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono randomizowanych badań, w których populacja w pełni odpowiadałaby analizowanemu problemowi. W przeglądzie odnaleziono 2 jednoramienne badania obserwacyjne: Pilorge 2014 (24 pacjentów), Taksin 2007 (57 pacjentów). W badaniu Pilorge 2014 odpowiedź na leczenie (u pacjentów leczonych schematem cytarabina + gemtuzumab ozogamycyny) zaobserwowano u 75% pacjentów, a 2-letnie przeżycie u 51% pacjentów. Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 34 miesiące. W badaniu Taksin 2007 odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 33% pacjentów. Spośród tych pacjentów, u 11 wystąpił nawrót choroby, a 9 osób zmarło. Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 8,4 miesiąca.

Jednakże interpretując powyższe wyniki należy mieć na względzie fakt iż, odsetek pacjentów z FLT3+ w badaniu Pilorge 2014 to niecałe 21%, a gemtuzumab ozogamycyny był stosowany w skojarzeniu z cytarabiną, a nie tak jak jest w zleceniu z sorafenibem. Natomiast w publikacji Taksin 2007 nie podano informacji, czy w badaniu uczestniczyli chorzy z FLT3+.

Wytyczne europejskie i polskie nie określają postępowania terapeutycznego u pacjentów z oporną na leczenie/ w nawrocie ostrej białaczki szpikowej FLT3+. Jedynie wytyczne The National Comprehensive Cancer Network wskazują na możliwość zastosowania 5-azacytydyny lub decytabiny i sorafenibu w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową z FLT3-ITD po nawrocie/wznowie, bądź opornej na leczenie.

Mając na względzie opinie Rady, wytyczne kliniczne oraz fakt iż brak jest badań oceniających skuteczności i bezpieczeństwo terapii gemtuzumabem ozogamycyny skojarzonym z sorafenibem w populacji pacjentów z ostrą białaczką mieloblastyczną FLT3+ (ICD-10 C92.0) z wczesnym nawrotem choroby Prezes Agencji uznaje za niezasadne finansowanie wnioskowanej interwencji.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mylotarg (gemtuzumab ozogamycin) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa FLT3+ (ICD10: C92.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r. poz. 1510 z późn. zm).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Ostra białaczka mieloblastyczna, szpikowa (AML, ang. acute myeloid leukemia) jest chorobą, w której dochodzi do proliferacji i kumulacji niedojrzałych morfologicznie i czynnościowo komórek blastycznych, wywodzących się z prekursorowej, stransformowanej nowotworowo komórki mieloidalnej. Naciekanie szpiku przez komórki białaczkowe prowadzi do niewydolności prawidłowej hematopoezy i w konsekwencji do niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii.

Najczęściej występujące typy mutacji genu kodującego receptor FLT3 to: wewnętrzna tandemowa duplikacja (ITD, internal tandem duplication) oraz mutacje punktowe występujące w drugiej domenie kinazowej (DKT). Defekt receptora jest przyczyną stałego przekazywania sygnału z receptora do białek efektorowych i prowadzi do niekontrolowanej proliferacji komórek białaczkowych. Mutacje genu kodującego receptor FLT3 i powodujące jego aktywację odgrywają istotną rolę w procesie leukemogenezy. Należy zaznaczyć, że oba typy mutacji wywołują stałą, niezależną od liganda aktywację receptora FLT3.

W komórkach białaczkowych obserwuje się zwiększoną aktywność KT receptora FLT3 w wyniku:

- nadekspresji FLT3;
- autokrynnego i parakrynnego wydzielania fludarabiny (FL);
- mutacji aktywujących.

Nadekspresję FLT3 stwierdza się w komórkach białaczkowych u 50% chorych na ostrą białaczkę nielimfoblastyczną (OBNL) i limfoblastyczną (OBL) z linii B-komórkowej oraz w części przypadków OBL T-komórkowej i w przełomie blastycznym przewlekłej białaczki szpikowej (PBSz).

Najważniejsze objawy kliniczne AML są konsekwencją obecności komórek białaczkowych w szpiku, krwi obwodowej oraz innych narządach. Nacieczenie szpiku przez patologiczne blasty prowadzi do niewydolności prawidłowej hematopoezy i w rezultacie do niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii.

Ostre białaczki szpikowe stanowią około 80% wszystkich ostrych białaczek występujących u dorosłych. Zapadalność na AML 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.)

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 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 krwotoczna.

Stwierdzenie mutacji FLT3 pogarsza rokowanie i jest wskazaniem do intensyfikacji leczenia, pozwala zastosować jeden z nowych inhibitorów receptora FLT3 oraz kwalifikuje do szybkiego wykonania transplantacji komórek krwiotwórczych (SCT, stem cell transplantation).

Alternatywne technologie medyczne

Wytyczne europejskie i polskie nie określają postępowania terapeutycznego u pacjentów z oporną na leczenie/ w nawrocie AML FLT3+. Jedynie wytyczne The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2017 wskazują na możliwość zastosowania 5-azacytydyny lub decytabiny i sorafenibu w leczeniu pacjentów AML z FLT3-ITD po nawrocie/wznowie AML, bądź AML odpornej na leczenie.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Mylotarg zawiera substancję czynną gemtuzumab ozogamycyny (GO). Gemtuzumab ozogamycyny jest koniugatem przeciwciało-lek (ADC) skierowanym przeciwko antygenowi CD33. Gemtuzumab jest humanizowaną immunoglobuliną klasy G podklasy 4 (IgG4), która swoiście rozpoznaje ludzki antygen CD33.

Wskazania rejestracyjne leku obejmują stosowanie 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 antygeny CD-33 (AML, ang. acute myeloid leukaemia) de novo, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej (APL, ang. acute promyelocytic leukaemia).

Wskazanie z wniosku wykracza poza zapisy rejestracyjne dla produktu Mylotarg. Zgodnie ze zleceniem MZ, ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu Mylotarg (gemtuzumab ozogamycin) w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych dotyczy wskazania: ostra białaczka szpikowa FLT3+ (ICD-10: C92.0) z wczesnym nawrotem choroby, po kondycjonowaniu mieloablacyjnym BuCy2 oraz chth reindukcyjnej CLAG-M. Ponadto terapia produktem Mylotarg ma być prowadzona w skojarzeniu z sorafenibem.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pegwisomantu włączono następujące dowody naukowe:

- 2 badania obserwacyjne jednoramienne:
 - Pilorge 2014 – liczba pacjentów: 24 (w tym 10 pacjentów miało NPM1+, a 5 pacjentów FLT3+); pacjenci otrzymywali cytarabinę w ciągłym wlewie w dniach 1-7 i GO podawany w infuzji przez 2 godziny w dniach 1, 4 i 7 po premedykacji metyloprednizolon;
 - Taksin 2007 – badanie II fazy, liczba pacjentów: 57; terapia indukcyjna: pacjenci otrzymywali GO;

W analizie klinicznej uwzględniono następujące punkty końcowe:

- OS (ang. *overall survival*) – przeżycie całkowite;

- CR (ang. *complete remission*) – całkowita remisja;
- CRp – całkowita remisja bez regeneracji płytek krwi;
- LFS – przeżycie wolne od białaczki;
- RFS – przeżycie wolne od nawrotu choroby.

Skuteczność kliniczna

Badanie Pilorge 2014

Otrzymano wyniki dla następujących punktów końcowych:

- Odpowiedź na leczenie: 75% pacjentów (18/24) w tym:
 - CR2 – 16 pacjentów;
 - CRp -2 pacjentów.
- W okresie obserwacji 24 miesięcy odnotowano:
 - OS u 51% pacjentów;
 - LFS u 48% pacjentów;
 - RFS u 51% pacjentów;

Mediana OS wyniosła 34 miesiące, mediana LFS 17 miesięcy, nie osiągnięto mediany RFS.

Badanie Taksin 2007

Otrzymano wyniki dla następujących punktów końcowych:

- W 43 dniu obserwacji 33% (19/57) pacjentów osiągnęło odpowiedź na leczenie w tym:
 - CR u 26% pacjentów;
 - CRp u 7% pacjentów.

Spośród tych pacjentów, u 11 wystąpił nawrót choroby (57,9%), a 9 osób zmarło.

Mediana OS wyniosła 8,4 miesiąca, natomiast mediana RFS, 11 miesięcy.

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w zakresie ogólnej odpowiedzi na leczenie (CR+CRp) pod względem wieku (<60 lat oraz >60 lat), ryzyka cytogenetycznego oraz trwania pierwszej remisji (<12 oraz >12 miesięcy).

Bezpieczeństwo

Badanie Pilorge 2014

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

Badanie Taksin 2007

Do zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE, ang. *treatment-emergent adverse event*) 3 stopnia u >1% pacjentów należały: sepsa (31.5%), gorączka (15.8%), wysypka (10.5%), zapalenie płuc (7%), krwotoki (7%), zapalenie śluzówki (3.5%), biegunka (1.75%), bóle głowy (1.75%), tachykardia (1.75%) oraz obrzęk (1.75%). U 4 pacjentów wystąpiła hiperbilirubinemia stopnia 1 lub 2.

Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej lub aminotransferazy alaninowej 1 lub 2 stopnia zaobserwowano odpowiednio u 23 i 9 osób.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Mylotarg na podstawie jego Charakterystyki Produktu Leczniczego.

W badaniu dotyczącym leczenia skojarzonego (ALFA-0701) zebrano dane dotyczące bezpieczeństwa uwzględniające wybrane TEAE uznane za najbardziej istotne dla profilu bezpieczeństwa produktu MYLOTARG, do których zaliczono krwotoki o dowolnym stopniu nasilenia, VOD o dowolnym stopniu nasilenia oraz ciężkie zakażenia. Ustalono, że wszystkie TEAE były działaniami niepożądanymi leku.

W badaniu ALFA-0701 dotyczącym leczenia skojarzonego istotnymi klinicznie ciężkimi działaniami niepożądanymi były: objawy hepatotoksyczności, w tym VOD/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 ($\geq 1\%$) działaniami niepożądanymi, które doprowadziły do całkowitego zaprzestania stosowania niniejszego produktu w ramach leczenia skojarzonego były: małopłytkowość, VOD, krwotok i zakażenie. Najczęściej występującymi ($\geq 1\%$) działaniami niepożądanymi, które doprowadziły do całkowitego zaprzestania leczenia w ramach monoterapii, były: zakażenie, krwotok, niewydolność wielonarządowa i VOD.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych analiz ma fakt iż brak jest randomizowanych badań, w których populacja w pełni odpowiadałaby analizowanemu problemowi, brak badań oceniających skuteczności i bezpieczeństwo terapii gemtuzumabem ozogamycyny skojarzonym z sorafenibem w populacji pacjentów z ostrą białaczką mieloblastyczną FLT3+ (ICD-10 C92.0) z wczesnym nawrotem choroby.

Na niepewność powyższych wyników mają dodatkowo wpływ następujące aspekty:

- badanie Pilorge 2014 to nierandomizowane, nie porównawcze badanie dotyczące pacjentów leczonych gemtuzumabem ozogamycyny skojarzonym z cytarabiną u pacjentów z ostrą białaczką mieloblastyczną z późnym nawrotem choroby. Odsetek pacjentów z FLT3+ to niecałe 21%.
- badanie Taksin 2007 to nierandomizowane badanie, w którym oceniano skuteczność GO w monoterapii w ramach terapii indukcyjnej u pacjentów, u których nawrót wystąpił po remisji trwającej 3-18 miesięcy. Nie podano informacji, czy w badaniu uczestniczyli chorzy z FLT3+.

Efektywność technologii alternatywnych

W ramach poprzednich wniosków o dostęp do ratunkowej technologii medycznej oceniany był Nexavar w nawracającej lub odpornej na leczenie ostrej białaczki mieloblastycznej FLT3+. Największym badaniem włączonym do analizy było Ravandi 2013. Jednoramienne badanie fazy I/II, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii azacytydyną w skojarzeniu z sorafenibem u pacjentów z AML FLT3+ z dodatkową mutacją oraz określenie korelacji zmniejszonego poziomu FL (FLT3 ligand) we krwi, związanego ze stosowaniem azacytydyny, ze zwiększoną częstością uzyskania odpowiedzi na leczenie. Okres obserwacji: od stycznia 2011 r. do września 2012 r. Mediana okresu obserwacji w badaniu

wyniosła 5,5 [1-16] miesięcy. W badaniu wzięto udział 43 pacjentów, u 40 (93%) pacjentów stwierdzono obecność mutacji FLT-3-ITD.

U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, mediana otrzymanych cykli do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła 2 (1-4), natomiast mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła 2 (1-4,6) miesięcy. Po badaniu 6 pacjentów (w tym 2 pacjentów u których nie nastąpiła odpowiedź na leczenie) poddanych było zabiegowi allo-HSCT.

Sumarycznie odpowiedź na leczenie uzyskało 46% pacjentów, w tym:

- CR - 16 %
- CRi – 27%
- PR – 3%

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła: 2 (1-4) cykle. Mediana czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie wyniosła: 2,3 (1-14,3) miesięcy. Spośród 16 pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie:

- u 3 nawrót wystąpił po miesiącu w stanie remisji,
- u 6 nawrót wystąpił po 3 miesiącach w stanie remisji,
- u 4 wykonano allo-HSCT,
- u 7 pacjentów odpowiedź utrzymywała się ostatniego punktu obserwacji w badaniu.

Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła 5,5 (1-16) miesięcy. Mediana przeżycia całkowitego dla wszystkich uczestników badania wyniosła 6,2 miesiąca (7,8 miesięcy dla pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie oraz 6,0 miesięcy dla pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie). Mediana okresu przeżycia bez wystąpienia zdarzenia (EFS) w badaniu wyniosła 3,8 (1-16,4) miesięcy. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznych dla różnic w OS między pacjentami wcześniej nieleczonymi, pierwotnie opornych na leczenie lub z nawrotem choroby.

Do analizy bezpieczeństwa byli włączeni pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę któregośkolwiek z badanych leków. Większość pacjentów (53%) doświadczyło zdarzeń niepożądanych 3 stopnia, które można przypisać stosowaniu sorafenibu. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (3 stopnia lub więcej) były: trombocytopenia, neutropenia, anemia, neutropenia z towarzyszącą gorączką oraz infekcje. Jeden pacjent przerwał terapię z powodu zdarzeń niepożądanych 4. stopnia - kardiomiopatia inna niż niedokrwienna (nonischemic cardiomyopathy). Występująca hepatotoksyczność najczęściej charakteryzowała się 1 lub 2 stopniem toksyczności. Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym było zmęczenie (u 47% pacjentów), jednakże najczęściej było ono 1 stopnia toksyczności.

Śmiertelność w 4 tygodniu badania wyniosła 9% (4/43 pacjentów zmarło), w 8 tygodniu śmiertelność wyniosła 16% (7/43 pacjentów zmarło). Wśród pacjentów, którzy byli poddani ocenie skuteczności śmiertelność w 4 tygodniu badania wyniosła 3% (1/37 pacjentów zmarło), w 8 tygodniu śmiertelność wyniosła 3% (1/37 pacjentów zmarło). Ogółem wszystkie spośród obserwowanych zgonów (6) nastąpiły w wyniku infekcji. Redukcja dawki AZA do 75mg/m²/dzień przez 5 dni (3 pacjentów) lub do 50mg/m²/dzień przez 5 dni (1 pacjent) była spowodowana zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi lub mielosupresją uznanymi za związane z terapią.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Mylotarg. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie z informacjami pochodzącymi z Ministerstwa Zdrowia cena netto produktów leczniczych:

- Mylotarg wynosi ██████ zł – koszt 1 fiołki;
- Nexavar (sorafemib) wynosi ██████ zł – koszt jednej fiołki;

Koszt wnioskowanego leczenia indukcyjnego dla jednego pacjenta, przy uwzględnieniu ceny netto:

- Mylotarg – ██████ zł;
- Nexavar – ██████ zł – koszty 2 miesięcznej terapii;

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej (brak opinii ekspertów), odstąpiono od oszacowania wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją produktu Mylotarg we wnioskowanym wskazaniu.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne odnoszących się do praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2013) – Polska;
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2013) – Europa;
- The National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2017) – Stany Zjednoczone.

Zarówno amerykańskie jak i europejskie wytyczne podkreślają istnienie sprzecznych wyników badań klinicznych dotyczących skuteczności GO, dlatego też nie wymieniają go jako opcji leczenia AML. Należy jednak zwrócić uwagę, że wszystkie odnalezione wytyczne zostały opublikowane przed datą aktualnej rejestracji produktu leczniczego Mylotarg, wobec czego wszelkie odniesienia w rekomendacjach do gemtuzumabu ozogamycyn opierają się na dowodach dla pierwotnej rejestracji leku.

Wytyczne NCCN 2017 rekomendują zastosowanie midostauryny w leczeniu indukcyjnym, reindukcyjnym oraz konsolidującym (schemat: cytarabina+daunorubicyna+midostauryna). W przypadku postępowania po nawrocie choroby oraz w AML odpornej na leczenie wytyczne zalecają udział w badaniach klinicznych (szczególnie zalecane) lub chemioterapia „ratunkowa” (m.in. HiDAC lub inne schematy oparte na cytarabinie) lub chemioterapię indukującą pierwszej linii (można powtórzyć cykl indukujący, za pomocą którego uzyskano pierwszą całkowitą remisję, w określonych okolicznościach jak np. u pacjentów z długim okresem pierwszej remisji) oraz przeprowadzenie allo-HSCT u określonych pacjentów. Dodatkowo, w przypadku pacjentów >60 r.ż. zaleca się BSC. Wytyczne NCCN dodatkowo wskazują na połączenie 5-azacytydyny lub decytabiny i sorafenibu w leczeniu pacjentów AML z FLT3-ITD.

Europejskie rekomendacje ESMO 2013 w terapii nawrotowej/opornej AML zalecają stosowanie allo-HSCT lub BSC, bądź ponowną terapię indukcyjną w przypadku nawrotu po remisji choroby. Według wytycznych PTOK 2013 postępowanie w oporności na leczenie indukujące i nawrocie, w zależności od czasu do wystąpienia nawrotu zaleca się udział w badaniach klinicznych lub chemioterapię „ratunkową” (wysokie lub średnie dawki Ara-C) + allo-HSCT lub chemioterapię indukującą pierwszej linii, bądź BSC. W przypadku pacjentów pierwotnie opornych na standardową chemioterapię oraz chorych z wczesnym nawrotem (<6 miesięcy) dotychczas nie opracowano zasad standardowego postępowania w tej grupie pacjentów. Należy zwrócić uwagę, że wytyczne europejskie i polskie nie określają postępowania terapeutycznego u pacjentów z oporną na leczenie/ w nawrocie AML FLT3+. Jedynie wytyczne NCCN wskazują na możliwość zastosowania 5-azacytydyny lub decytabiny

i sorafenibu w leczeniu pacjentów AML z FLT3-ITD po nawrocie/wznowie AML, bądź AML odpornej na leczenie.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.08.2018 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.3803.2017.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mylotarg (gemtuzumab ozogamycin) proszek we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa FLT3+ (ICD10: C92.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r. poz. 1510, z późn. zm.), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 263/2018 z dnia 1 października 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Mylotarg (gemtuzumab ozogamycin) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa FLT3+ (ICD10: C92.0) oraz Raport nr OT.422.37.2018. Mylotarg (gemtuzumab ozogamycin) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa FLT3+ (ICD10: C92.0) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych