



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfi**

**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Mylotarg (gemtuzumab ozogamycin)**

**we wskazaniu:**

**ostra białaczka szpikowa FLT3+ (ICD10: C92.0)**

**Opracowanie w sprawie zasadności  
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.37.2018

Data ukończenia: 26.09.2018

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Pfizer Europe MA EEIG, Bayer Pharma AG, Novartis Europharm Limited

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Pfizer Europe MA EEIG, Bayer Pharma AG, Novartis Europharm Limited

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Pfizer Europe MA EEIG, Bayer Pharma AG, Novartis Europharm Limited

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>allo-SCT</b>	allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych
<b>AML</b>	(ang. <i>acute myeloid leukemia lub acute myelogenous leukemia</i> ), ostra białaczka mieloblastyczna/szpikowa
<b>AMSA</b>	amsakryna
<b>ANLL</b>	(ang. <i>acute non-lymphoblastic leukemia</i> ), ostra białaczka nieлимfoblastyczna
<b>Aza</b>	azacytydyna
<b>CCyR</b>	(ang. <i>complete cytogenetic response</i> ), całkowita odpowiedź cytogenetyczna
<b>ChPL</b>	charakterystyka produktu leczniczego
<b>CHR</b>	(ang. <i>complete hematological response</i> ), całkowita odpowiedź hematologiczna
<b>CMR</b>	(ang. <i>complete molecular remission</i> ), całkowita remisja molekularna
<b>CR</b>	(ang. <i>complete remission</i> ), całkowita remisja
<b>DLI</b>	(ang. <i>donor lymphocyte infusions</i> ), wlewy limfocytów od dawców
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FL</b>	fludarabina
<b>FLT3-ITD</b>	wewnątrz tandemowa duplikacja genu FLT3
<b>GVHD</b>	choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. <i>Graft-versus-host disease</i> ).
<b>GO</b>	gemtuzumab ozogamycin
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142 z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>OBNL</b>	ostra białaczka nieлимfoblastyczna
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938.)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>allo-SCT</b>	allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych
<b>AML</b>	(ang. <i>acute myeloid leukemia lub acute myelogenous leukemia</i> ), ostra białaczka mieloblastyczna/szpikowa
<b>AMSA</b>	amsakryna
<b>ANLL</b>	(ang. <i>acute non-lymphoblastic leukemia</i> ), ostra białaczka nieлимfoblastyczna

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Podsumowanie .....</b>	<b>6</b>
<b>3. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
<b>4. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
4.1. Problem zdrowotny.....	9
4.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	13
4.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	13
<b>5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją.....</b>	<b>15</b>
<b>6. Skuteczność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>15</b>
6.1. Opis metodyki.....	15
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	16
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	16
6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu .....	17
6.3. Wyniki skuteczności .....	17
6.3.1. Dodatkowa analiza skuteczności.....	18
<b>7. Bezpieczeństwo stosowania .....</b>	<b>18</b>
7.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.....	18
<b>8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....</b>	<b>21</b>
<b>9. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>22</b>
<b>10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>23</b>
<b>11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania .....</b>	<b>24</b>
<b>12. Opinie ekspertów.....</b>	<b>27</b>
<b>13. Piśmiennictwo .....</b>	<b>28</b>
<b>14. Załączniki.....</b>	<b>29</b>

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (05.09.2018 r.) i znak pisma zlecającego:

PLD.46434.3803.2017.1.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Mylotarg (gemtuzumab ozogamycin) proszek, ampułka à 1 mg/ml
- Wnioskowane wskazanie:  
„ostra białaczka szpikowa FLT3+ (ICD10: C92.0)”

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość netto wnioskowanej terapii:

■■■■■ PLN/ koszt jednej ampułki

■■■■■ PLN/ koszt trzech ampułek/ tydzień leczenia

## 2. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Pismem z dnia 24.08.2018 r., znak PLD.46434.3803.2017.1.AK (data wpływu do AOTMiT 05.09.2018 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach (w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych), przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Mylotarg (gemtuzumab ozogamycin), proszek, ampułka à 1 mg/ml, we wskazaniu ostra białaczka szpikowa FLT3+ (ICD-10 C92.0).

### Problem zdrowotny

Ostre białaczki szpikowe (AML) są nowotworami złośliwymi układu białokrwinkowego powstającymi wskutek proliferacji (niepodlegającej fizjologicznym mechanizmom regulacji) klonu stransformowanych komórek wywodzących się z wczesnych stadiów mielopozy. Do transformacji białaczkowej dochodzi wskutek mutacji genów o kluczowym znaczeniu dla proliferacji, różnicowania, dojrzewania i przeżycia komórek. Zasadnicze znaczenie mają zmiany (mutacje, fuzje, amplifikacje, rearanżacje) w genach, w tym między innymi FLT3 (częstość 59% dla całej kategorii „aktywacja szlaków sygnałowych proliferacji) i NPM1 (27%).

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Odnaleziono jedno jednoramienne badanie przeprowadzone w populacji pacjentów z AML z FLT3+. Zgodnie z publikacją Pilorge 2014 mediana wieku pacjentów wyniosła 68 lat (zakres 55–77 lat). Dostępne były informacje na temat 24 pacjentów. 10 pacjentów miało NPM1+, a 5 pacjentów FLT3+. Ponadto odnaleziono badanie Taksin 2007 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo GO w terapii indukcyjnej u pacjentów z pierwszym nawrotem choroby. Nie podano informacji, czy w badaniu tym uczestniczyli pacjenci z FLT3+.

Pilorge 2014: Całkowity odsetek odpowiedzi u pacjentów leczonych schematem cytarabina + GO wyniósł 75%, w tym remisja całkowita (CR2) u 16 pacjentów i remisja całkowita bez regeneracji płytek krwi (CRp) u 2 pacjentów. Po 24 miesiącach przeżycie całkowite (OS) wyniosło 51% (95% CI: 28-69), przeżycie wolne od białaczki (LFS) wyniosło 48% (95% CI: 27-67), a przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) wyniosło 51% (95% CI: 25-72). Mediana OS wynosiła 34 miesiące, mediana LFS wynosiła 17 miesięcy, a mediana RFS nie została osiągnięta.

Należy zwrócić uwagę, że jedynie 20,8% pacjentów miało FLT3+, a wyniki podano łącznie dla wszystkich pacjentów. Ponadto w badaniu produkt Mylotarg podawany był w skojarzeniu cytarabiną a nie jak we wniosku z sorafenibem.

Taksin 2007: Remisję w 43 dniu obserwacji osiągnęło 19 badanych (33%), w tym 15 (26%) całkowitą remisję CR oraz 4 (7%) remisję całkowitą bez regeneracji płytek krwi CRp. 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).

Spośród 57 pacjentów, odnotowano 40 zgonów (70,2%). Mediana OS wynosiła 8.4 miesiąca (8.3 i 8.9 miesiące odpowiednio w grupie <60 lat oraz >60 lat, p=0.15). Wśród 19 pacjentów, którzy uzyskali remisję, u 11 wystąpił nawrót choroby (57.9%) i 9 zmarło. Medianę RFS oszacowano na 11 miesięcy (11.6 mies. dla chorych, którzy osiągnęli CR oraz 8.6 mies. z CRp, p=0.58).

### Bezpieczeństwo stosowania

Pilorge 2014: 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.

Taksin 2007: Do zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia 3 stopnia (TEAE) u >1% pacjentów należały: sepsa (31.5%), gorączka (15.8%), wysypka (10.5%), zapalenie płuc (7%), krwotok (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.

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.

### **Konkurencyjność cenowa i wpływ na wydatki NFZ**

Wnioskowany koszt netto tygodniowej terapii wynosi [REDAKT] (3 ampułki), tj. [REDAKT] za jedną ampułkę przypadającą na jedno podanie. Należy zaznaczyć, że powyższe koszty dotyczą 3 podań w okresie jednego tygodnia.

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.

### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej**

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.

### **3. Przedmiot i historia zlecenia**

Pismem z dnia 24 czerwca 2018 r., znak: PLD.46434.3803.2017.1.AK (data wpływu do AOTMiT 05.09.2018 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mylotarg (gemtuzumab oogamycin), we wskazaniu: „ostra białaczka szpikowa FLT3+ (ICD10: C92.0)”, dodatkowo: „pacjent z wczesnym nawrotem choroby, po kondycjonowaniu mieloablacyjnym BuCy2 oraz chth reindukcyjnej CLAG-M”.



## 4. Problem decyzyjny

### 4.1. Problem zdrowotny

#### Definiowanie problemu zdrowotnego

Ostra białaczka mieloblastyczna, szpikowa (AML, ang. acute myeloid leukemia) jest chorobą, w której dochodzi do klonalnej 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 (PTOK 2013).

#### Epidemiologia

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.) (www.seer.cancer.gov). Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety (4,56 vs. 3,0/100 000/rok) (PTOK 2013).

#### Etiologia i patogeneza

Przyczyna choroby nie jest dotychczas znana, chociaż wyodrębniono wiele czynników predysponujących lub inicjujących jej wystąpienie, takich jak czynniki środowiskowe (promieniowanie jonizujące, niektóre związki chemiczne itp.) oraz genetyczne. Konsekwencją ekspozycji na czynniki leukemogenne jest kumulowanie się nabytych zaburzeń genetycznych (mutacji, rearanżacji, amplifikacji genów). Na podstawie badań na modelach zwierzęcych wysunięto hipotezę tak zwanych dwóch uderzeń („two-hit model”), dotyczącą liczby aberracji genetycznych w loci genów kontrolujących kluczowe dla komórki procesy. Wyniki badań wskazują, że do powstania transformacji białaczkowej niezbędne jest współistnienie mutacji aktywującej szlaki przekazywania sygnału (klasa II) i w konsekwencji stymulującej proliferację i/lub przeżycie białaczkowej komórki prekursorowej oraz aberracji genetycznej modulującej funkcje czynników transkrypcyjnych lub ich koaktywatorów (klasa I), odpowiedzialnej za nieprawidłowe różnicowanie komórek (PTOK 2013).

Tabela 1. Czynniki związane z ryzykiem wystąpienia ostrej białaczki szpikowej

Czynniki środowiskowe	Wrodzone defekty genetyczne	Zespoły niewydolności szpiku
Rozpuszczalniki (benzen)	Zespół Downa	Niedokrwistość Fanconiego
Promieniowanie jonizujące	Zespół Blooma	Dyskeratoza wrodzona
Palenie tytoniu	Zespół monosomii chromosomu 7.	Zespół Shwachmana-Diamonda
Cytostatyki	Zespół Klinefeltera (XXY)	Małopłytkowość amegakariocytowa
• leki alkilujące	Zespół Turnera (X0)	Zespół Blackfana-Diamonda
• inh bitory topoizomerazy II	Nerwiakowłókniakowatość	Agranulocytoza Kostmanna
Inne leki	Wrodzone zespoły dysmorficzne	Rodzinna anemia aplastyczna
• chlorambucyl		
• fenylobutazon		

#### Obraz kliniczny

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. Objawy związane z niedokrwistością to: osłabienie, pogorszenie tolerancji wysiłku fizycznego, zawroty głowy, zasłabnięcia, pojawienie się lub nasilenie dolegliwości stenokardialnych. Objawy skazy krwotocznej mogą wynikać z małopłytkowości i występować pod postacią wybroczyn na skórze i błonach śluzowych jamy ustnej, krwawienia z nosa i z dziąseł, przedłużających się krwawień miesięcznych u kobiet, zagrażających życiu krwotoków z przewodu pokarmowego, dróg rodnych lub krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Objawy skazy krwotocznej mogą również wystąpić w przebiegu zespołu rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, disseminated intravascular coagulation), typowego zwłaszcza dla ostrej białaczki promielocytowej (APL, acute promyelocytic leukemia). Objawami związanymi z neutropenią mogą być zakażenia bakteryjne i grzybicze w różnych narządach i tkankach (często o ciężkim przebiegu) oraz owrzodzenia neutropeniczne błon śluzowych jamy ustnej.

Do objawów klinicznych związanych z obecnością komórek białaczkowych we krwi obwodowej należy przede wszystkim zespół objawów chorobowych wynikających z leukostazy na skutek zaburzeń przepływu krwi w mikrokążeniu ustrojowym z powodu jej nadmiernej lepkości (w przebiegu hiperleukocytozy). Należą do niego między innymi: niewydolność serca, zaburzenia czynności OUN (od splątania do utraty przytomności), zaburzenia widzenia, bóle głowy, objawy hipoksemii związane ze zmniejszonym przepływem krwi w naczyniach płucnych.

Nacieki białaczkowe w narządach pozaszpikowych mogą się objawiać naciekami skórnymi (płaskie lub drobnoguzkowe), przerostem dziąseł, naciekami w narządach chłonnych (hepato- i/lub splenomegalia, limfadenopatia), białaczkowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych (meningitis leucaemica) lub neurologicznymi objawami ogniskowymi w OUN albo w innych tkankach.

Do innych, mniej specyficznych, objawów AML zalicza się zmniejszenie masy ciała, poty, bóle kostne. W badaniu przedmiotowym skóry i błon śluzowych stwierdza się objawy niedokrwistości (bładość) i skazy krwotocznej (punkcikowate wybroczyny, podbiegnięcia krwawe). Na błonach śluzowych jamy ustnej dość często występują naloty grzybicze lub drobne nadżerki (tzw. owrzodzenia neutropeniczne). W podtypach M4 i M5 często stwierdza się objawy pozaszpikowej lokalizacji choroby (m.in. nacieki skórne, przerost dziąseł, limfadenopatię, hepatomegalię, nacieki w OUN) (PTOK 2013).

### Czynniki rokownicze

Czynniki rokownicze można podzielić na zależne od pacjenta oraz zależne od charakterystyki klonu białaczkowego. Czynniki rokownicze zależne od pacjenta to: stan ogólny chorego [PS (performance status) 0–1 vs. 2 vs.  $\geq$  3], wiek ( $\leq$  60 lat vs.  $>$  60 lat), choroby współistniejące oceniane według Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index (HCT-CI). Czynniki rokownicze zależne od klonu białaczkowego to anomalie cytogenetyczne i anomalie molekularne.

W praktyce klinicznej do oceny ryzyka najczęściej wykorzystuje się klasyfikację cytogenetyczno-molekularną opracowaną przez ekspertów ELN (tab. 52). Kariotyp monosomalny, definiowany jako obecność co najmniej 2 monosomii autosomalnych lub 1 monosomii autosomalnej skojarzonej z co najmniej 1 aberracją strukturalną, charakteryzuje grupę chorych o szczególnie złym rokowaniu. Do innych niekorzystnych czynników prognostycznych należą MDS lub MPN poprzedzający wystąpienie AML, a także wcześniejsze leczenie środkami cytotoksycznymi (tzw. AML zależna od terapii) (PTOK 2013).

**Tabela 2. Znaczenie prognostyczne aberracji molekularnych w ostrej białaczce szpikowej**

Aberracje molekularne	Znaczenie prognostyczne	Komentarz
Mutacje		
FLT3-ITD (FLT3-internal tandem duplication)	Niekorzystne	
NPM1 (nucleophosmin 1)	Korzystne	Gdy brak FLT3-ITD
CEBPA (CCAAT/enhancer binding protein alpha)	Korzystne	Zwłaszcza gdy mutacja jest obecna w obu allelach
WT1 (Wilms tumor gene)	Niekorzystne	
KIT	Niekorzystne	W AML z t(8;21) lub inv(16)/t(16;16)
MLL (mixed lineage leukemia)	Niekorzystne	
TET2	Niekorzystne	
IDH1	Niekorzystne	
IDH2	Korzystne	
DNMT3A (DNA methyltransferase 3A)	Niekorzystne	

### Rokowanie

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 (PTOK 2013).

### Mutacje FLT3 w ostrych białaczkach

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

- nadekspresji FLT3,

- autokrynnego i parakrynnego wydzielania FL,
- mutacji aktywujących.

Nadekspresję FLT3, ocenianą w ilościowych badaniach łańcuchowej reakcji polimerazy i immunofenotypowaniu (CD135), 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).

Wykazano również zwiększoną ekspresję FLT3u 5-20% dzieci chorych na OBL z obecnością częściowej tandemowej duplikacji (PTD, partial tandem duplication) genu MLL (mixed lineage leukemia) lub hiperdiploidalną liczbą chromosomów (powyżej 50). Autokrynną i parakrynną aktywację receptora FLT3 stwierdzono w komórkach białaczkowych chorych na OBNL i OBL z linii B-komórkowej.

Najczęściej występujące typy mutacji genu kodującego receptor FLT3 to: wewnętrzna tandemowa duplikacja (ITD, internal tandem duplication), która występuje we fragmencie genu kodującym domenę okołobłonową receptora 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. Mutacja ITD zaburza funkcję regulatorową obszaru okołobłonowego receptora a mutacja punktowa DKT zaburza funkcję pętli aktywującej receptora.

Mutacja FLT3-ITD jest jedną z najczęściej występujących mutacji somatycznych i jest wykrywana u około 15-30% chorych na OBNL. Zaobserwowano, że nadekspresja FLT3 oraz mutacja ITD występują istotnie częściej w obecności mutacji PTD genu MLL. Mutacje DKT (D835) domeny kinazowej są wykrywane u 8-12% chorych na OBNL.

Prowadzone są bardzo intensywne badania nad znaczeniem mutacji FLT3 w chorobach nowotworowych układu krwiotwórczego.

Trzy badania obejmujące duże grupy chorych na OBNL wykazały niekorzystny wpływ występowania FLT3-ITD na czas wolny od wydarzeń (EFS, event free survival) z powodu dużego odsetka nawrotów w tej grupie chorych oraz na czas całkowitego przeżycia (OS, overall survival). Schnittger i wsp. przeprowadzili badanie kliniczne w grupie 1003 chorych na OBNL i stwierdzili występowanie mutacji ITD u 23% chorych z istotnie krótszym EFS: 7,4 m-ce vs. 12,6 m-cy. Natomiast Kottaridis i wsp. w grupie 854 chorych na OBNL stwierdzili mutację FLT3-ITD u 27% chorych i istotnie krótszy 5-letni DFS (30% vs. 46%), EFS (23% vs. 39%) i OS (32% vs. 44%). W badaniach tych występowanie mutacji ITD było związane z leukocytozą, dużym odsetkiem blastów w szpiku, brakiem aberracji cytogenetycznych poza obecnością t(15; 17). Natomiast ITD współwystępuje rzadko w OBNL z t(8;21), inv(16), t(16;16) oraz z aberracjami 11q23 i złożonymi aberracjami cytogenetycznymi.

Podkreślono również bardzo niekorzystne znaczenie całkowitej lub częściowej utraty niezmutowanego tzw. „dzikiego typu” FLT3 u chorych z mutacją ITD.

Częste występowanie mutacji ITD zaobserwowano w OBNL M3 (wg klasyfikacji FAB), a w szczególności podtypie M3v. Mutacje w tym typie białaczki są przyczyną szczególnie niekorzystnego przebiegu choroby, z małym odsetkiem uzyskiwanych remisji, częstymi nawrotami i krótkim czasem przeżycia chorych.

U osób powyżej 60 lat nie wykazano znaczenia prognostycznego mutacji FLT3-ITD, co prawdopodobnie wynika z wyjątkowo złej prognozy w tej grupie wiekowej.

U dzieci chorych na OBNL do 10 roku życia mutacje ITD występują wyjątkowo rzadko a w całej populacji dziecięcej dotyczą 15% chorych. Meshinchi i wsp. wykazali jednak, że EFS u dzieci bez FLT3-ITD wynosiło 44% a w grupie z obecnością tej mutacji tylko 7%.

Częstość mutacji DKT u dzieci chorych na OBNL jest zbliżona do częstości jej występowania u dorosłych. Należy jednak zauważyć, że większość badań wskazuje na brak znaczenia prognostycznego mutacji punktowych DKT i bardziej pomyślny przebieg choroby w przypadku jej obecności w porównaniu do FLT3-ITD. Może to być wynikiem różnic w mechanizmach przekazywania sygnałów komórkowych do białek efektorowych.

U części chorych nie stwierdza się mutacji FLT3 w chwili rozpoznania OBNL, ale aberracja ta może pojawić się we wznowie białaczki. U 84% chorych na OBNL FLT3-ITD jest stwierdzana w momencie rozpoznania choroby i w przypadku nawrotu. U pozostałych 16% chorych nie ujawnia się ponownie w komórkach białaczkowych w nawrocie choroby. Natomiast mutacja DKT pojawia się u ponad 50% chorych w nawrocie OBNL.

Mutacje FLT3-ITD występują znacznie rzadziej u chorych na OBL (<1%) i zwykle dotyczą przypadków białaczki dwufenotypowej.

Mutację FLT3 stwierdzono również u 3-5% chorych z zespołami mielodysplastycznymi (MDS). U pacjentów z MDS bez mutacji FLT3 w chwili diagnozy aberracja ta może się pojawić w okresie transformacji do ostrej białaczki.

Należy wspomnieć, że wywołana mutacją aktywacja receptora FLT3 równocześnie powoduje pośrednią lub bezpośrednią fosforylację i aktywację innych białek efektorowych: PI-3-ki/AKT, RAS/MAPK i JAK/STAT5 i reguluje wiele procesów wewnątrzkomórkowych.

Za niekorzystny przebieg choroby i oporność na leczenie może odpowiadać kilka mechanizmów. Zakwalifikowanie chorego do odpowiedniej grupy prognostycznej powinno uwzględniać opisane czynniki ryzyka, m.in. ekspresję genu *mdr1* (multidrug resistance gene 1) i ilość glikoproteiny P (PgP). Marzac i wsp. udowodnili, że FLT3-ITD i PgP są niezależnymi oraz addycyjnymi niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi u chorych na OBNL. Odpowiednia stratyfikacja chorych do grup prognostycznych wpływa na wybór właściwej terapii i poprawę wyników leczenia, głównie u chorych na OBNL z prawidłowym kariotypem należących do grupy pośredniego ryzyka cytogenetycznego.

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). Z drugiej strony pojawiają się kontrowersje dotyczące kwalifikacji pacjentów z mutacją FLT3 do SCT. Gale i wsp. przeprowadzili badanie w grupie 1135 chorych na OBNL oceniające wyniki transplantacji w zależności od obecności mutacji FLT3 i wywnioskowali, że transplantacja nieistotnie statystycznie zmniejsza ryzyko nawrotu choroby oraz skraca czas EFS i OS u chorych z mutacją FLT3-ITD. Natomiast grupa niemiecka wykazała, że auto- lub allo-SCT u pacjentów z FLT3-ITD (31,5% z 999 chorych) istotnie zmniejsza ryzyko nawrotu białaczki (59% vs. 94%) i wydłuża OS (4,5 lata: 46% vs. 21%) w porównaniu do pacjentów nie poddanych SCT.

Powyższe wyniki sugerują brak jednoznacznie ustalonych wskazań do SCT u chorych z mutacją FLT3-ITD. Niezbędne jest wykonanie dalszych badań w dużych grupach chorych w celu poznania wpływu mutacji FLT3 na wyniki SCT (Nasiłowska-Adamska 2007).

**Tabela 3. Wybrane inhibitory receptora FLT3 oraz blokowanie aktywności innych receptorowych kinaz tyrozynowych**

Inhibitor FLT3	Aktywność wobec innych receptorów
AG1295	PDGFR, KIT
AG1296	PDGFR, KIT
ABT-869	STAT5, ERK, Pim-1
D64406	PDGFR, KIT
SU5416	KIT, VEGFR
SU5614	KIT, FMS
SU11248	KIT, PDGFR, VEGFR
MLN518	KIT, PDGFR,
CEP-701	TRKA
PKC412	KIT
GTP-14564	KIT, FMS, PDGFR
Ki23819	NR
CHIR-258	KIT, FMS, FGFR, VEGFR
BAY43-9006 (sorafen b)	PDGFR, VEGFR

Źródło: Nasiłowska-Adamska 2007, [http://www.czytelniamedyczna.pl/2761\\_znaczenie-mutacji-genu-flt-3-u-chorych-na-ostre-bialaczki-praca-pogladowa.html](http://www.czytelniamedyczna.pl/2761_znaczenie-mutacji-genu-flt-3-u-chorych-na-ostre-bialaczki-praca-pogladowa.html) (dostęp 5.12.2017)

4.1.1. *Charakterystyka wnioskowanej technologii*

Tabela 4. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Mylotarg
<b>Kod ATC</b>	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC05.
<b>Substancja czynna</b>	Gemtuzumab ozogamycyny
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	„ostra białaczka szpikowa FLT3+ (ICD-10 C92.0)”, dodatkowo: „pacjent z wczesnym nawrotem choroby, po kondycjonowaniu mieloablacyjnym BuCy2 oraz chth reindukcyjnej CLAG-M”, lek do stosowania w skojarzeniu z sorafenibem.
<b>Dawkowanie</b>	<u>Leczenie indukcyjne</u> Zalecana dawka produktu MYLOTARG to 3 mg/m <sup>2</sup> pc./dawkę (do maksymalnej dawki - jedna fiołka 5 mg) podawane w 2-godzinnej infuzji w 1., 4. i 7. dniu leczenia w skojarzeniu z DNR w dawce 60 mg/m <sup>2</sup> pc./dobę podawaną w infuzji przez 30 minut w okresie od 1. do 3. dnia leczenia oraz AraC w dawce 200 mg/m <sup>2</sup> pc./dobę podawanym w ciągłej infuzji w okresie od 1. do 7. dnia leczenia. Produktu MYLOTARG nie należy podawać podczas drugiego cyklu leczenia indukującego. <u>Leczenie konsolidujące</u> U pacjentów, u których w wyniku leczenia indukującego uzyskano całkowitą remisję (CR) zdefiniowaną jako odsetek blastów w szpiku normokomórkowym poniżej 5% i bezwzględną liczbę neutrofilii (ANC) większą niż 1,0 × 10 <sup>9</sup> komórek/l przy liczbie płytek krwi wynoszącej co najmniej 100 × 10 <sup>9</sup> /l we krwi obwodowej bez transfuzji, zaleca się zastosowanie do 2 cykli leczenia konsolidującego w infuzji dożylniej w schemacie DNR [60 mg/m <sup>2</sup> pc. przez 1 dobę (pierwszy cykl) lub 2 doby (drugi cykl)] w skojarzeniu z AraC w infuzji dożylniej (1000 mg/m <sup>2</sup> pc. na 12 godzin podanych przez 2 godziny w okresie od 1. do 4. dnia) oraz produktem MYLOTARG w infuzji dożylniej (3 mg/m <sup>2</sup> pc./dawkę przez 2 godziny do maksymalnej dawki równej jednej fiołce o mocy 5 mg w 1. dniu).
<b>Droga podania</b>	infuzja
<b>Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia</b>	1 tydzień (podania leku w dniach 1, 4 i 7)
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Gemtuzumab ozogamycyny jest koniugatem przeciwciała-lek (ADC) skierowanym przeciwko antygenowi CD33. Gemtuzumab jest humanizowaną immunoglobuliną klasy G podklasy 4 (IgG4), która swoiście rozpoznaje ludzki antygen CD33. Przeciwciała wiąże się swoiście z antygenem CD33, zależnym od kwasu siałowego białkiem adhezyjnym występującym na powierzchni białaczkowych blastów szpikowych i niedojrzałych prawidłowych komórek linii mielomonocytovej, a nie na prawidłowych krwiotwórczych komórkach macierzystych. Niewielka cząsteczka, N-acetylo-gamma-kalicheamycyna, jest półsyntetycznym produktem naturalnym o właściwościach cytotoksycznych. N-acetylo-gamma-kalicheamycyna jest kowalencyjnie przyłączona do przeciwciała za pomocą łącznika, kwasu 4-(4-acetylofenoksy)butanowego (AcBut). Na podstawie danych pochodzących z badań nieklinicznych ustalono, że za aktywność przeciwnowotworową gemtuzumabu ozogamycyny odpowiedzialne jest wiązanie się koniugatu ADC z komórkami nowotworowymi wykazującymi ekspresję antygeny CD33, po którym następuje internalizacja powstałego w ten sposób kompleksu ADC-CD33 i wewnątrzkomórkowe uwalnianie dimetylohydrazdu N-acetylo-gamma-kalicheamycyny w wyniku rozkładu hydrolytycznego łącznika. Aktywacja dimetylohydrazdu N-acetylo-gamma-kalicheamycyny wywołuje dwuniciowe pęknięcia DNA i w efekcie zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptotyczną śmierć komórki. Uważa się, że do maksymalizacji dostarczenia kalicheamycyny do białaczkowych komórek blastycznych konieczne jest wysycenie wysokiego odsetka miejsc antygenowych CD33. W badaniach in vivo pojedynczych substancji mierzono wysycenie miejsc docelowych (antygeny CD33) po podaniu produktu MYLOTARG pacjentom z nawrotową i oporną na leczenie AML. We wszystkich tych badaniach obserwowano prawie maksymalne wysycenie miejsc antygenowych CD33 po podaniu dawki produktu MYLOTARG przy wszystkich poziomach dawki równych co najmniej 2 mg/m <sup>2</sup> pc., co sugeruje, że do związania wszystkich dostępnych miejsc antygenowych CD33 wystarcza mała dawka gemtuzumabu ozogamycyny.

Źródło: ChPL Mylotarg, zlecenie MZ

4.1.2. *Status rejestracyjny wnioskowanej technologii*

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 kwietnia 2018*
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy MYLOTARG jest wskazany do stosowania 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) <i>de novo</i> , z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej (APL, ang. acute promyelocytic leukaemia).



<b>Status leku sierocego</b>	Tak
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p> <p>Lek Mylotarg znajduje się pod dodatkowym nadzorem organu rejestrującego (<u>opatrzony jest symbolem czarnego trójkąta</u>). Symbol czarnego trójkąta oznacza, że dany lek jest monitorowany jeszcze staranniej niż inne.</p>

Źródło: ChPL Mylotarg

\*20 września 2007 Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) przy Unii Europejskiej wydał negatywną opinię, zalecając odmowę dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Mylotarg (proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawiera 5 mg gemtuzumabu ozogamycyny) przeznaczonego do leczenia ostrej białaczki szpikowej. Firma, która wystąpiła o rejestrację produktu, to Wyeth Europa Ltd.

Wnioskodawca zwrócił się o ponowne rozpatrzenie opinii. W dniu 24 stycznia 2008 CHMP po ponownym rozpatrzeniu, potwierdził zalecenie odmowy dopuszczenia do obrotu. Zgodnie z dokumentem EMA numer EMEA/CHMP/5130/2008 z dnia 24 stycznia 2008 r. odmowa dotyczyła wskazania: leczenie ostrej białaczki szpikowej AML z ekspresją antygenu CD-33+ w pierwszym nawrocie choroby, u pacjentów, którzy nie są kwalifikowani do intensywnej chemioterapii (wysokie dawki Ara-C), natomiast spełniają co najmniej jedno z następujących kryteriów: czas pierwszej remisji < 12 miesięcy lub wiek > 60 lat<sup>1</sup>. Na podstawie przedstawionych w niniejszym dokumencie badań dotyczących leku Mylotarg można wywnioskować, że ówczesna dawka wynosiła 9mg/m<sup>2</sup>.

Główne zastrzeżenia CHMP, które doprowadziły do zalecenia odmowy przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: CHMP wyraził obawę, że badania preparatu Mylotarg nie wykazały korzyści ze stosowania leku ze względu na sposób, w jaki zostały one zaprojektowane. Pełna remisja wystąpiła u niewielkiego odsetka pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby po jednym wcześniejszym kursie leczenia.

Trudno było jednak porównać skuteczność preparatu Mylotarg i innych metod leczenia stosowanych w tej chorobie pod względem czasu utrzymywania się remisji, czasu do nasilenia się choroby lub wpływu leku na przeżywalność.

Komitet zauważył, że stosowanie preparatu Mylotarg jest związane z działaniami niepożądanymi. Należy do nich ciężka i długotrwała supresja szpiku, powodująca spadek liczby leukocytów i płytek krwi, problemy dotyczące wątroby oraz działania niepożądane związane z wlewem dożylnym, takie jak dreszcze, gorączka i spadek ciśnienia tętniczego.

CHMP uważał wówczas, że nie były dostępne wystarczające dowody na skuteczność preparatu Mylotarg w leczeniu ostrej białaczki szpikowej i dlatego korzyści ze stosowania tego leku nie przewyższały związanego z tym ryzyka.

#### Komentarz Agencji

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 dodatkowych informacji o stanie zdrowia wynika że pacjent jest „z wczesnym nawrotem choroby, po kondycjonowaniu mieloablacyjnym BuCy2 oraz chth reindukcyjnej CLAG-M” ponadto terapia produktem Mylotarg ma być prowadzona w skojarzeniu z sorafenibem.

Natomiast zgodnie z zapisami ChPL Mylotarg w skojarzeniu daunorubicyną (DNR) i cytarabiną (AraC), wskazany jest do stosowania u pacjentów z wcześnie nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD-33.

<sup>1</sup> Refusal Assessment Report for Mylotarg [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000705/WC500070677.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000705/WC500070677.pdf) (dostęp:25.09.2018)

W związku z powyższym wskazanie z wniosku wykracza poza zapisy rejestracyjne dla produktu Mylotarg (patrz Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego).

Analizując zapisaną we wniosku dawkę na podanie wynoszącą 5 mg, możemy przyjąć, że pacjent jest osobą dorosłą (powierzchnia ciała wynosi co najmniej 1,667 m<sup>2</sup>).

## 5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

Wystąpiono z prośbą o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad raportem nie otrzymano opinii eksperckich.

## 6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

### 6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania leku Mylotarg (gemtuzumab ozogamycin) we wskazaniu ostra białaczka szpikowa FLT3+, dokonano przeszukiwania w następujących bazach:

- MEDLINE (PubMed),
- EMBASE (Embase.com),
- Cochrane Library.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 11.09.2018 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 14. *Załączniki*.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do przeglądu.

**Tabela 6. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi AOTMiT
Populacja	Ostra białaczka szpikowa	Ze względu na informację we wniosku o wystąpieniu wczesnego nawrotu choroby, po kondycjonowaniu mieloablacyjnym BuCy2 oraz chth redukcyjnej CLAG-M, wyłączone pacjentów z nowo zdiagnozowaną, wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową w oparciu o wielkość wnioskowanej dawki wykluczono populację pediatryczną	Wyłączono pacjentów ze wskazaniem zgodnym z ChPL Mylotarg
Interwencja	Gemtuzumab ozogamycin w ramach leczenia indukcyjnego w dawce 3 mg/m <sup>2</sup> (podania leku w dniach 1, 4 i 7)	Schematy niezgodne z ChPL	-
Komparatory	-	-	-
Punkty końcowe	-	-	-
Typ badań	Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia; badania eksperymentalne z grupą kontrolną; badania obserwacyjne z grupą kontrolną; badania jednoramienne, opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i niesystematyczne)	Inne niż wymieniono, np. opisy przypadków, abstrakty konferencyjne	-
Inne kryteria	Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim, pełnotekstowe publikacje	Inne niż wymieniono	-

## 6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Nie odnaleziono badań randomizowanych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dla produktu Mylotarg, które spełniały pierwotne kryteria włączenia do przeglądu dotyczące populacji. Odnaleziono dwa jednoramienne badania obserwacyjne Pilorge 2014 oraz Taksin 2007. Szczegółowy opis badań został przedstawiony w tabeli poniżej.

Odnaleziono również trzy przeglądy systematyczne i meta-analizy (Ziogas 2011, Kharfan-Dabaja 2013, Hills 2014), jednak ze względu na włączenie badań dotyczących nowo zdiagnozowanych pacjentów z AML oraz uwzględniający różne schematy dawkowania gemtuzumabu ozogamycyny, nie zostały uwzględnione w niniejszym opracowaniu

### 6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 7. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Pilorge 2014 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Pfizer</p>	<p>- badanie jednoramienne, nierandomizowane, typu open label;</p> <p><u>Schemat leczenia</u> Pacjenci otrzymywali cytarabinę 200 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę w ciągłym wlewie w dniach 1-7 i GO w dawce 3 mg /m<sup>2</sup> podawany w infuzji przez 2 godziny w dniach 1, 4 i 7 po premedykacji metyloprednizolon</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci powyżej 55 r. z ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD-33+ w pierwszym nawrocie choroby</p> <p>Pacjenci musieli kwalifikować się do intensywnej chemioterapii (ICT) oraz czas trwania CR przed nawrotem powinien wynosić 6 miesiące lub dłużej</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Pacjenci z oporną AML, dysfunkcją wątroby, pacjenci którzy otrzymali GO w ramach terapii pierwszego rzutu lub HSCT</p> <p>20,8% (5/24) pacjentów miało FLT3+.</p> <p>Do badania włączono 24 pacjentów – mediana wieku 68 lat (zakres 55–77). Wszyscy pacjenci otrzymali schemat 3+7 w ramach leczenia indukcyjnego(CR1). Leczenie konsolidacyjne opierało się na standardowych dawkach Ara-C w skojarzeniu z antracyklinami u trzech pacjentów, średnimi dawkami Ara-C u dwudziestu pacjentów oraz ATRA-ATO u jednego pacjenta z APL.</p>	Skuteczność i bezpieczeństwo
<p>Taksin 2007 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Bd.</p>	<p>- badanie jednoramienne, II fazy, typu open label</p> <p><u>Schemat leczenia</u> Terapia indukcyjna: GO w dawce 3mg/m<sup>2</sup> podawany w 2-godzinnej infuzji w dniach 1,4 i 7.</p> <p>Terapia konsolidacyjna dla badanych którzy uzyskali CR lub CRp: pacjenci &lt;55 r.ż. otrzymywali cytarabinę w dawce 3g/m<sup>2</sup> i.v. co 12 h przez 3 dni, natomiast chorzy &gt;55 r.ż. i/lub pacjenci z kliresem kreatyniny &lt;50 ml/min otrzymywali cytarabinę w dawce 1g/m<sup>2</sup> i.v. co 12 h przez 3 dni. Badani mogli zostać poddani HSCT ale po co najmniej 90 dniach od podania GO.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci ≥ 18 lat z ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD-33 w pierwszym nieleczonym nawrocie choroby (czas trwania pierwszej remisji ≥ 3 miesiące i ≤18 miesięcy).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Pacjenci z wtórną białaczką, AML3, AML wynikająca z zespołu mieloblastycznego lub mieloproliferacyjnego lub podani HSCT.</p> <p>Do badania włączono 57 pacjentów – mediana wieku 64 lata (zakres 22-80). Mediana czasu trwania pierwszej remisji wynosiła 10 miesięcy.</p>	Skuteczność i bezpieczeństwo



## 6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

Ograniczenia jakości badań:

- Brak 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.
- 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 jedynie 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+.

## 6.3. Wyniki skuteczności

### Wyniki badania Pilorge 2014

Całkowity odsetek odpowiedzi u pacjentów leczonych schematem cytarabina + GO wyniósł 75% (18 z 24 pacjentów), w tym remisja całkowita (CR2) u 16 pacjentów i remisja całkowita bez regeneracji płytek krwi (CRp) u 2 pacjentów. Po 24 miesiącach przeżycie całkowite (OS) wyniosło 51% (95% CI: 28-69), przeżycie wolne od białaczki (LFS) wyniosło 48% (95% CI: 27-67), a przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) wyniosło 51% (95% CI: 25-72). Mediana OS wynosiła 34 miesiące, mediana LFS wynosiła 17 miesięcy, a mediana RFS nie została osiągnięta. Czas trwania drugiego CR (CR2) był dłuższy niż pierwszy CR (CR1) u 9 z 18 pacjentów (50%), od 3 do 46 miesięcy dłużej. Czterech pacjentów poddano allogenicznemu HSCT. Jeden pacjent zmarł 1 miesiąc po transplantacji, a trzech inni pacjenci żyli 7, 30 i 33 miesiące po transplantacji. Nie stwierdzono różnic w OS i DFS w populacji pacjentów według oceny Breemsa

Minimalną chorobę resztkową (MRD) w CR2 można było ocenić u 13 pacjentów. Wszystkich pięciu możliwych do oceny pacjentów z mutacjami NPM1 było poniżej progu wykrywalności we krwi lub szpiku kostnym po terapii cytarabina + GO. Jako przykład, uzyskano niższy poziom MRD w CR2 w porównaniu do CR1 u 3 pacjentów z mutacją NPM1, którzy byli oceniani pod kątem MRD w CR1 i w CR2. Ośmiu ocenianych pacjentów z nadekspresją WT1 było w prawidłowym zakresie po CR2. Objęło to sześciu pacjentów, którzy byli oceniani w CR1 i CR2. Ponownie, poziomy MRD po CR2 były znacznie niższy od poziomów MRD po CR1. Dwóch pacjentów z transkryptami CBFb-MYH11 i PML-RARA było ujemnych.

### Wyniki badania Taksin 2007

Remisję w 43 dniu obserwacji u pacjentów, którzy otrzymali GO w monoterapii w ramach terapii indukcyjnej osiągnęło 19 badanych (33%), w tym 15 (26%) całkowitą remisję CR oraz 4 (7%) remisję całkowitą bez regeneracji płytek krwi CRp. 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).

Spośród 57 pacjentów, odnotowano 40 zgonów (70,2%). Mediana OS wynosiła 8.4 miesiąca (8.3 i 8.9 miesiące odpowiednio w grupie <60 lat oraz >60 lat, p=0.15). Wśród 19 pacjentów, którzy uzyskali remisję, u 11 wystąpił nawrót choroby (57.9%) i 9 zmarło. Medianę RFS oszacowano na 11 miesięcy (11.6 mies. dla chorych, którzy osiągnęli CR oraz 8.6 mies. z CRp, p=0.58).

Z grupy 19 chorych z CR i CRp, 18 otrzymało dodatkowe leczenie złożone z wysokich dawek cytarabiny. 7 badanych (4 z CR, 1 z CRp i 2 bez remisji) zostało poddanych HSCT. Średni czas pomiędzy infuzją GO a HSCT wyniósł 5 miesięcy (zakres 112-220 dni).

### 6.3.1. Dodatkowa analiza skuteczności

#### Mylotarg we wskazaniu - wcześniej nieleczona ostra białaczka szpikowa z ekspresją antygenu CD-33, de novo

W ChPL Mylotarg przedstawiono podsumowanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Mylotarg na podstawie dwóch badań ALFA-0701 i COG AAML0531.

Badanie ALFA-0701 dotyczyło oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu MYLOTARG w wielośrodkowym, otwartym badaniu klinicznym III fazy z randomizacją, w którym MYLOTARG stosowany był ze standardowym schematem chemioterapii indukującej daunorubicyna plus cytarabina (schemat DA). Zakwalifikowani do udziału w tym badaniu pacjenci byli pomiędzy 50 a 70 rokiem życia z wcześniej nieleczoną de novo AML. Z badania zostali wykluczeni pacjenci z ostrą białaczką promielocytową (APL, AML3) oraz pacjenci z AML będącego skutkiem zespołu mielodysplastycznego (MDS) lub wtórnego AML.

Badanie z randomizacją (COG AAML0531), oceniało stosowanie standardowego schematu chemioterapii samodzielnie lub w skojarzeniu z produktem MYLOTARG u 1022 nowo zdiagnozowanych dzieci z de novo AML (94,3% pacjentów w wieku < 18 lat) i młodych osób dorosłych (5,7% pacjentów), mediana wieku wynosiła 9,7 roku (zakres: 0,003–29,8 roku).

#### Nexavar we wskazaniu ostra białaczka szpikowa

Skuteczność technologii alternatywnej (sorafenib - Nexavar) w leczeniu ostrej białaczki mieloblastycznej FLT3+ została opisana w opracowaniu nr: OT.422.14.2017.

## 7. Bezpieczeństwo stosowania

### **Wyniki badania Pilorge 2014**

Wszyscy leczeni pacjenci (24) rozwinęli neutropenię 3-4 stopnia i (lub) małopłytkowość. Średni czas trwania neutropenii ( $<0,5 \cdot 10^9/L$ ) wyniósł 25 dni (zakres 13-34), a mediana czasu trwania małopłytkowości ( $<50 \cdot 10^9/L$ ) wyniosła 28 dni (zakres 20-39). U dwóch pacjentów utrzymywała się trombocytopenia po indukcji i nie otrzymali GO podczas kursów konsolidacyjnych. Dwoje pacjentów (8,3%) zmarło podczas okresu indukcji, jeden z VOD i jeden z wstrząsu septycznego powstałego podczas VOD. Żaden z czterech pacjentów, którzy przeszli do przeszczepu, nie rozwinął VOD po transplantacji. Dziesięciu pacjentów (41,7%) rozwinęło udokumentowane infekcje, w tym osiem z bakteryjną posocznicą, a dwie z infekcjami grzybiczymi. Podczas kursów konsolidacyjnych nie zaobserwowano śmiertelności związanej z leczeniem.

### **Wyniki badania Taksin 2007**

Do zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia 3 stopnia (TEAE) u >1% pacjentów należały: sepsa (31.5%), gorączka (15.8%), wysypka (10.5%), zapalenie płuc (7%), krwotok (7%), zapalenie śluzówki (3.5%), biegunka (1.75%), bóle głowy (1.75%), tachykardia (1.75%) oraz obrzęk (1.75%). Nie odnotowano TEAE 4 stopnia oraz zgonów z powodu infekcji. 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. Nie odnotowano żadnego VOD.

### 7.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

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

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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 dotyczącym leczenia skojarzonego zebrano dane dotyczące bezpieczeństwa uwzględniające wybrane zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) uznane

za najbardziej istotne dla zrozumienia 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.

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Hepatotoksyczność, w tym VOD/SOS*

W badaniu dotyczącym leczenia skojarzonego zebrano dane dotyczące VOD oraz nieprawidłowych wyników laboratoryjnych parametrów wątrobowych. Dodatkowy opis hepatotoksyczności opracowano na podstawie danych uzyskanych z badań, w których produkt leczniczy stosowany był w monoterapii.

W badaniu dotyczącym leczenia skojarzonego (N=131) przypadki VOD zgłoszono u 6 (4,6%) pacjentów w czasie trwania leczenia lub po jego zakończeniu, przy czym 2 (1,5%) z nich zakończyły się zgonem. Pięć (3,8%) opisanych przypadków VOD wystąpiło w okresie 28 dni od podania dawki gemtuzumabu ozogamycyny. Jeden przypadek VOD wystąpił w okresie dłuższym niż 28 dni od podania ostatniej dawki gemtuzumabu ozogamycyny; w tym 1 z tych przypadków wystąpił kilka dni po rozpoczęciu kondycjonowania przed HSCT. Mediana czasu od podania ostatniej dawki gemtuzumabu ozogamycyny do wystąpienia VOD wyniosła 9 dni (zakres: 2–298 dni). VOD zgłoszono również u 2 pacjentów, którzy otrzymywali produkt MYLOTARG w ramach kontynuacji leczenia po nawrocie AML po zakończeniu chemioterapii w grupie kontrolnej badania dotyczącego leczenia skojarzonego. U obu tych pacjentów VOD wystąpiła w okresie ponad 28 dni po podaniu ostatniej dawki gemtuzumabu ozogamycyny. U jednego z tych pacjentów VOD wystąpiła 25 dni po późniejszym HSCT.

Na podstawie analizy potencjalnych czynników ryzyka stwierdzono, że spośród dorosłych pacjentów, którzy otrzymywali produkt MYLOTARG w monoterapii, u pacjentów poddanych HSCT przed ekspozycją na gemtuzumab ozogamycyny występowało 2,6-krotnie większe prawdopodobieństwo (95% CI: 1,448; 4,769) rozwoju VOD niż u pacjentów, którzy nie zostali poddani HSCT przed rozpoczęciem leczenia gemtuzumabem ozogamycyny; u pacjentów, którzy zostali poddani HSCT po zakończeniu leczenia gemtuzumabem ozogamycyny występowało 2,9-krotnie większe prawdopodobieństwo (95% CI: 1,502; 5,636) rozwoju VOD niż u pacjentów, którzy nie zostali poddani HSCT po zakończeniu leczenia gemtuzumabem ozogamycyny; natomiast u pacjentów z umiarkowanymi/ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia występowało 8,7-krotnie większe prawdopodobieństwo (95% CI: 1,879; 39,862) rozwoju VOD niż u pacjentów, u których nie występowały umiarkowane/ciężkie zaburzenia czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia.

Pacjentów należy monitorować w kierunku objawów hepatotoksyczności. Leczenie objawów podmiotowych i przedmiotowych hepatotoksyczności może wymagać przerwania podawania lub całkowitego zaprzestania podawania produktu MYLOTARG.

#### *Zahamowanie czynności szpiku kostnego*

W badaniu dotyczącym leczenia skojarzonego u pacjentów z uprzednio nieleczoną AML de novo, którzy otrzymywali frakcjonowane dawki gemtuzumabu ozogamycyny w skojarzeniu z chemioterapią, zmniejszenie liczby leukocytów, neutrofilii i płytek krwi 3./4. stopnia obserwowano u, odpowiednio, 131 (100%), 124 (96,1%) i 131 (100%) pacjentów.

W fazie leczenia indukującego u 109 (83,2%) i 99 (75,6%) pacjentów liczba płytek krwi wzrosła do wartości, odpowiednio, 50 000/mm<sup>3</sup> i 100 000/mm<sup>3</sup>. Mediana czasu do zwiększenia liczby płytek krwi do wartości

50 000/mm<sup>3</sup> oraz 100 000/mm<sup>3</sup> wyniosła, odpowiednio, 34 i 35 dni. W 1. fazie leczenia konsolidującego u 92 (94,8%) i 71 (73,2%) pacjentów liczba płytek krwi wzrosła do wartości, odpowiednio, 50 000/mm<sup>3</sup> i 100 000/mm<sup>3</sup>. Mediana czasu do zwiększenia liczby płytek krwi do wartości 50 000/mm<sup>3</sup> oraz 100 000/mm<sup>3</sup> wyniosła, odpowiednio, 32 i 35 dni. W 2. fazie leczenia konsolidującego u 80 (97,6%) i 70 (85,4%) pacjentów liczba płytek krwi wzrosła do wartości, odpowiednio, 50 000/mm<sup>3</sup> i 100 000/mm<sup>3</sup>. Mediana czasu do zwiększenia liczby płytek krwi do wartości 50 000/mm<sup>3</sup> oraz 100 000/mm<sup>3</sup> wyniosła, odpowiednio, 36,5 dnia i 43 dni.

Małopłytkowość z liczbą płytek krwi < 50 000/mm<sup>3</sup> utrzymująca się przez 45 dni od rozpoczęcia leczenia u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź [CR z niepełną regeneracją płytek krwi (CRp)], wystąpiła u 22 (20,4%) pacjentów. Liczba pacjentów z utrzymującą się małopłytkowością była podobna we wszystkich cyklach leczenia [8 (7,4%) pacjentów w fazie leczenia indukującego, 8 (8,5%) pacjentów w 1. fazie leczenia konsolidującego i 10 (13,2%) pacjentów w 2. fazie leczenia konsolidującego].

W fazie leczenia indukującego u 121 (92,4%) i 118 (90,1%) pacjentów potwierdzono zwiększenie liczby neutrofilii ANC do wartości, odpowiednio, 500/mm<sup>3</sup> i 1000/mm<sup>3</sup>. Mediana czasu do zwiększenia liczby neutrofilii ANC do wartości 500/mm<sup>3</sup> i 1000/mm<sup>3</sup> wyniosła 25 dni. W 1. fazie leczenia konsolidującego u 94 (96,9%) pacjentów liczba neutrofilii wzrosła do wartości 500/mm<sup>3</sup>, a u 91 (94%) pacjentów — do wartości 1000/mm<sup>3</sup>. Mediana czasu do zwiększenia liczby neutrofilii ANC do wartości 500/mm<sup>3</sup> oraz 1000/mm<sup>3</sup> wyniosła, odpowiednio, 21 i 25 dni. W 2. fazie leczenia konsolidującego u 80 (97,6%) pacjentów liczba neutrofilii zwiększyła się do wartości 500/mm<sup>3</sup>, a u 79 (96,3%) pacjentów — do wartości 1000/mm<sup>3</sup>. Mediana czasu do wzrostu liczby neutrofilii ANC do wartości 500/mm<sup>3</sup> oraz 1000/mm<sup>3</sup> wyniosła, odpowiednio, 22 i 27 dni.

W badaniu dotyczącym leczenia skojarzonego pacjentów z AML de novo, którzy otrzymywali frakcjonowane dawki gemtuzumabu ozogamycyny w skojarzeniu z chemioterapią (N=131), u 102 (77,9%) pacjentów wystąpiły ciężkie (≥ 3. stopnia) zakażenia o różnej etiologii. U 2 (1,5%) pacjentów nastąpił zgon z powodu wstrząsu septycznego, który rozwinął się w związku ze stosowanym leczeniem. Ciężkie zakażenia zakończone zgonem wystąpiły u 2 (1,53%) pacjentów w grupie otrzymującej produkt MYLOTARG oraz u 4 (2,92%) pacjentów w grupie kontrolnej.

W badaniu dotyczącym leczenia skojarzonego (N=131) przypadki krwawienia/krwotoku o wszystkich stopniach nasilenia oraz 3./4. stopnia zgłoszono, odpowiednio, u 118 (90,1%) i 27 (20,6%) pacjentów. Najczęściej występującymi rodzajami krwawienia/krwotoku 3. stopnia były: krwawienie z nosa (1,5%), krwioplucie (3,1%) i krwimocz (2,3%). Przypadki krwawienia/krwotoku 4. stopnia zgłoszono u 4 (3,1%) pacjentów [krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok i krwawienie do pęcherzyków płucnych (2 pacjentów)]. Przypadki krwawienia/krwotoku zakończonego zgonem zgłoszono u 3 (2,3%) pacjentów (krwiak mózgu, krwiak śródczaszkowy i krwiak podtwardówkowy).

Leczenie pacjentów z ciężkimi zakażeniami, krwawieniem/krwotokiem lub innymi objawami zahamowania czynności szpiku kostnego, w tym z ciężką neutropenią lub utrzymującą się małopłytkowością, może wymagać odroczenia dawki produktu MYLOTARG lub całkowitego zaprzestania leczenia tym produktem.

### *Immunogenność*

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek podawanych w celach leczniczych, istnieje możliwość immunogenności.

W badaniach klinicznych produktu MYLOTARG u pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie AML immunogenność produktu MYLOTARG analizowano z zastosowaniem 2 testów immunoenzymatycznych (ELISA).

U pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych II fazy nie wytworzyły się przeciwciała przeciwciałowe (ADA), natomiast w badaniu klinicznym I fazy tylko u 2 pacjentów wytworzyły się przeciwciała przeciwko kompleksowi kalicheamycyna-łącznik, przy czym u 1 z nich występowało zmniejszone stężenie przeciwciał hP67.6 w osoczu. Uogólniając, częstość wytworzenia się ADA po zakończeniu leczenia produktem MYLOTARG wyniosła <1% w 4 badaniach klinicznych, w których gromadzono dane na temat tych przeciwciał. Nie można wyciągnąć ostatecznych wniosków między obecnością przeciwciał a potencjalnym wpływem na skuteczność i bezpieczeństwo ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów z dodatnimi ADA.

Wykrywanie ADA jest wysoce zależne od czułości i swoistości użytego testu. Na częstość występowania przeciwciał w teście może wpływać kilka czynników, w tym metodologia oznaczania, stężenie krążącego gemtuzumabu ozogamycyny, sposób postępowania z próbkami, czas pobierania próbek, jednoczesne stosowanie innych metod leczenia i obecność chorób towarzyszących. Z tych powodów porównanie częstości

występowania przeciwciał przeciwko gemtuzumabowi ozogamycyny z częstością występowania przeciwciał przeciwko innym produktom może wprowadzać w błąd.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu MYLOTARG u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 15 lat.

W zakończonym badaniu klinicznym III fazy z randomizacją AAML0531 z udziałem dzieci i młodzieży, w którym oceniano bezpieczeństwo stosowania gemtuzumabu ozogamycyny w skojarzeniu z intensywnym leczeniem pierwszego rzutu u nowo zdiagnozowanych dzieci i młodych osób dorosłych w wieku od 0 do 29 lat z AML de novo, profil bezpieczeństwa był podobny do obserwowanego w innych badaniach gemtuzumabu ozogamycyny podawanego w skojarzeniu z intensywną chemioterapią u dorosłych pacjentów z AML de novo. Nie ustalono jednak optymalnej dawki gemtuzumabu ozogamycyny u dzieci i młodzieży, ponieważ w badaniu AAML0531 podczas drugiego okresu intensyfikacji leczenia u większego odsetka pacjentów w grupie otrzymującej gemtuzumab ozogamycyny występował wydłużony czas zwiększenia liczby neutrofilii (> 59 dni) w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących lek porównawczy (odpowiednio 12,0% i 6,3%) i więcej pacjentów zmarło podczas remisji (odpowiednio 4,2% i 2,4%).

## **8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

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



## 9. Konkurencyjność cenowa

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.

Odnaleziono dwa opracowania dotyczące oceny substancji czynnej sorafenib i midostauryna we wskazaniu ostrza białaczka szpikowa w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (opracowanie nr.: OT.422.14.2017 i OT.422.18.2017).

W związku z faktem, że wnioskowana terapia opiera się na skojarzeniu produktu Mylotarg z sorafenibem oraz odnalezieniem opracowań w zbieżnym wskazaniu, w tabeli poniżej przedstawiono dane kosztowe dla gemtuzumabu ozogamycyny, sorfenibu i midostauryny.

**Tabela 8. Zestawienie kosztów terapii produktem Mylotarg i Nexavar**

Dane kosztowe [PLN]	Mylotarg	Nexavar (sorafenib)***	Rydapt (midostauryna)****
Cena leku netto – koszt jednej fiolki*	████	████	████ za opakowanie 56 kaps. à 25 mg
Koszt z wniosku – koszt leczenia indukcyjnego	████	████ (koszt 2-miesięcznej terapii)	████ (koszt 2-miesięcznej terapii)
Całkowity koszt leczenia**	████	█	█
Roczny koszt terapii	█	████	█

\*fiolka proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawiera 5 mg gemtuzumabu ozogamycyny;

\*\* Całkowity koszt leczenia produktem Mylotarg oszacowany zgodnie ze schematem dawkowania opisanym w ChPL, tzn. z uwzględnieniem leczenia indukującego oraz dwóch cykli leczenia konsolidującego;

\*\*\* Dane kosztowe na podstawie opracowania OT.422.14.2017;

\*\*\*\* Dane kosztowe na podstawie opracowania OT.422.18.2017;

## 10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 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. Zgodnie z przyjętymi założeniami – patrz rozdz. 9 „Konkurencyjność cenowa”, koszt leczenia produktem Mylotarg na jednego pacjenta został przedstawiony w tabeli.

**Tabela 9. Dane kosztowe dla technologii ocenianej**

Dane kosztowe [PLN]	Mylotarg
Cena leku netto – koszt jednej fiołki*	■
Koszt z wniosku – koszt leczenia indukcyjnego	■
Całkowity koszt leczenia jednego pacjenta**	■

\*fiołka proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawiera 5 mg gemtuzumabu ozogamycyny;

\*\* Całkowity koszt leczenia produktem Mylotarg oszacowany zgodnie ze schematem dawkowania opisanym w ChPL, tzn. z uwzględnieniem leczenia indukującego oraz dwóch cykli leczenia konsolidującego;

## 11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- The National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- Portal Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej
- European Society for Medical Oncology (ESMO)

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 13.09.2018. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>NCCN 2017</b> <b>(Stany Zjednoczone)</b></p>	<p><b>Publikacja wytycznych przed datą aktualnej rejestracji leku (2018 r.).</b></p> <p><u>Zalecane postępowanie po zakończeniu leczenia konsolidującego, po wystąpieniu nawrotu choroby:</u></p> <p>– Chorzy &lt; 60. rż.</p> <p>Nawrót &lt; 12 mies: badania kliniczne (szczególnie zalecane) lub chemioterapia* + allo-HSCT</p> <p>Nawrót &gt; 12 mies.: badania kliniczne (szczególnie zalecane) lub chemioterapia* + allo-HSCT lub chemioterapia indukująca 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; następnie: allo-HSCT - należy rozważyć wyłącznie u chorych w drugiej całkowitej remisji).</p> <p>– Chorzy &gt; 60. rż.</p> <p>Nawrót &lt; 12 mies: badania kliniczne (szczególnie zalecane) lub BSC lub chemioterapia* + allo-HSCT; należy rozważyć wyłącznie w ramach badań klinicznych lub w przypadku uzyskania remisji)</p> <p>Nawrót &gt; 12 mies.: badania kliniczne lub chemioterapia indukująca 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; następnie: allo-HSCT - należy rozważyć wyłącznie u chorych w drugiej całkowitej remisji) lub chemioterapia ratunkowa* + allo-HSCT; należy rozważyć wyłącznie w ramach badań klinicznych lub w przypadku uzyskania remisji) lub BSC</p> <p>*patrz substancje wymienione poniżej:</p> <p><u>Zalecane postępowanie po nawrocie choroby oraz w AML odpornej na leczenie</u></p> <p><u>Terapia agresywna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kładrybina + cytarabina + czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów (G-CSF) ± mitoksantron lub idarubicyna</li> <li>• HiDAC (jeśli nie była wcześniej podawana w trakcie leczenia) ± antracyklina</li> <li>• fludarabina + cytarabina + G-CSF ± idarubicyna</li> <li>• etopozyd + cytarabina ± mitoksantron</li> <li>• kłofarabina ± cytarabina + G-CSF ± idarubicyna</li> </ul> <p><u>Terapia mniej agresywna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• środki hipometylujące (5-azacytydyna lub decytabina)</li> <li>• niskie dawki cytarabiny (kategoria 2B)</li> </ul> <p><u>Leczenie pacjentów z FLT3-ITD</u></p> <p>Środki hipometylujące (5-azacytydyna lub decytabina) + sorafenib.</p> <p>Uwagi: Wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A, o ile nie wskazano inaczej.</p> <p>Istnieją sprzeczne dane dotyczące zastosowania <b>gemtuzumabu ozogamycyny (GO)</b> u starszych pacjentów w terapii AML. Skuteczność i bezpieczeństwo GO oceniano w trzech badaniach III fazy. Wyniki dwóch badań (ALFA 0701 i AML-16) sugerują, że dodanie GO do standardowej chemioterapii zmniejsza ryzyko nawrotu choroby i poprawia wskaźnik OS u starszych pacjentów z nieleczoną wcześniej AML. Natomiast trzecie badanie przedstawia odmienne wyniki niż dwa poprzednie: OS między grupami był podobny, ale 60-dniowy wskaźnik śmiertelności był wyższy w ramieniu GO. Biorąc pod uwagę także zwiększoną toksyczność, w trzecim badaniu nie wykazano przewagi GO nad chemioterapią standardową. Ponadto przeprowadzono kilka przeglądów systematycznych i metaanaliz, których wyniki również nie były jednoznaczne. Potrzeba jest dalszych badań nad potencjalnymi korzyściami ze stosowania GO w leczeniu AML.</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTOK 2013 (Polska)</b></p>	<p><b>Wytyczne nie uwzględniają możliwości zastosowania gemtuzumabu ozogamycin - publikacja wytycznych przed datą aktualnej rejestracji leku (2018 r.)</b></p> <p><u>Postępowanie w oporności na leczenie indukujące i nawrocie</u></p> <p>Mimo istotnego postępu w leczeniu AML 20–40% chorych nie uzyskuje remisji po 1 cyklu standardowej chemioterapii indukującej. U chorych w częściowej remisji (PR, partial remission) po 1 cyklu indukującym zaleca się powtórzenie tego samego cyklu leczenia. U chorych bez odpowiedzi na 1 lub 2 cykle indukujące celowe jest podanie chemioterapii drugiej linii, tak zwanej chemioterapii ratunkowej, zawierającej wysokie (2–3 g/m<sup>2</sup>) lub średnie (1–1,5 g/m<sup>2</sup>) dawki Ara-C.</p> <p>U około 50–70% chorych, u których uzyskano CR, w ciągu 3 lat dochodzi do nawrotu. Czas trwania pierwszej remisji jest najważniejszym czynnikiem rokowniczym dla uzyskania drugiej remisji i przeżycia chorych. U chorych pierwotnie opornych na standardową chemioterapię oraz chorych z wczesnym nawrotem (&lt; 6 miesięcy) rokowanie jest znacznie gorsze niż u chorych, u których pierwsza remisja trwała dłużej. Dotychczas nie opracowano zasad standardowego postępowania w tej grupie pacjentów.</p> <p>Proponowane postępowanie w nawrocie choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chorzy &lt; 60. rż.</li> </ul> <p>Nawrót &lt; 12 mies.: badania kliniczne lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny)</p> <p>Nawrót &gt; 12 mies.: badania kliniczne lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny) lub chemioterapia indukująca pierwszej linii [Można powtórzyć cykl indukujący, za pomocą którego uzyskano pierwszą całkowitą remisję] + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chorzy &gt; 60. rż.</li> </ul> <p>Nawrót &lt; 12 mies.: badania kliniczne lub BSC lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-HSCT2 (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny)</p> <p>Nawrót &gt; 12 mies.: badania kliniczne lub chemioterapia indukująca pierwszej linii [Można powtórzyć cykl indukujący, za pomocą którego uzyskano pierwszą całkowitą remisję] + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny) [wskazania do allo-HSCT należy rozważyć u chorych w drugiej całkowitej remisji, w pozostałych przypadkach procedura transplantacyjna w ramach badań klinicznych] lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny) [wskazania do allo-HSCT należy rozważyć u chorych w drugiej całkowitej remisji, w pozostałych przypadkach procedura transplantacyjna w ramach badań klinicznych] lub BSC</p> <p>*chemioterapia „ratunkowa” - zawierająca wysokie (2–3 g/m<sup>2</sup>) lub średnie (1–1,5 g/m<sup>2</sup>) dawki Ara-C</p> <p><u>Leczenie wspomagające</u></p> <p>Leczenie wspomagające u chorych na AML ma kluczowe znaczenie dla ich przeżycia zarówno podczas rozpoznania, jak i podczas chemioterapii. Obejmuje ono przetaczanie koncentratów krwinek czerwonych (kcz) i płytek (kcp), profilaktykę i leczenie infekcji oraz stosowanie krwiotwórczych czynników wzrostu. Bardzo ważne, zwłaszcza u starszych chorych, jest leczenie współistniejących chorób. Przetaczanie kcz jest wskazane u pacjentów, u których stężenie hemoglobiny we krwi jest niższe niż 8 g/dl. Jednostki kcp należy przetaczać w takich ilościach, aby utrzymać liczbę płytek we krwi powyżej 10 × 10<sup>9</sup>/l. Jednakże u chorych obarczonych dodatkowymi czynnikami ryzyka krwawień, jak infekcja czy dodatkowe zaburzenia hemostazy, liczba płytek powinna wynosić powyżej 20 × 10<sup>9</sup>/l, a u krwawiących chorych z APL — powyżej 50 × 10<sup>9</sup>/l. Wszystkie osoby, u których rozważa się allo-HSCT, powinny otrzymywać preparaty krwiopochodne filtrowane. Chorzy na AML, zwłaszcza poddani terapii, w skład której wchodzi analogi nukleozydów purynowych (fludarabina, kladrybina), powinni otrzymywać napromieniane preparaty krwiopochodne.</p> <p>Uwagi: nie wskazano siły rekomendacji ani poziomu jakości dowodów.</p>
<p><b>ESMO 2013 (Europa)</b></p>	<p><b>Publikacja wytycznych przed datą aktualnej rejestracji leku (2018 r.)</b></p> <p>Nieintensywna terapia (dot. pacjentów ze istotnymi chorobami współistniejącymi oraz osób starszych, którzy nie kwalifikują się do intensywnej terapii): BSC, terapia paliatywna: niskie dawki chemioterapii cytarabiny lub azacytydyny lub decytabina [II, B]</p> <p><u>Leczenie opornej lub nawrotowej AML</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci po niepowodzeniu 1 lub 2 cykli chemioterapii indukcyjnej: allo-HSCT, BSC, leczenie paliatywne;</li> <li>- pacjenci z nawrotem po pierwszej remisji: ponowna intensywna terapia indukcyjna, której szanse powodzenia są większe po dłuższym okresie pierwszej remisji. Allo-HSCT należy rozważyć u chorych w drugiej/ kolejnej całkowitej remisji.</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><b>Badania dotyczące przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciw antygenowi CD33 wykazały rozbieżne rezultaty. Dlatego też, nie można wydać rekomendacji dla jego rutynowego stosowania [II, D].</b></p> <p><i>Poziom dowodów:</i>  <i>I: dowody pochodzące z co najmniej 1 dużego badania RCT dobrej jakości lub metaanalizy na podstawie prawidłowo przeprowadzonych badań bez heterogeniczności;</i>  <i>II: małe randomizowane badanie lub duże niższej jakości lub metaanaliza badań heterogenicznych;</i>  <i>III: badania prospektywne kohortowe;</i>  <i>IV: badania retrospektywne kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne;</i>  <i>V: badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i>  <i>A: mocne dowody na skuteczność ze znaczącą korzyścią kliniczną, silnie rekomendowane;</i>  <i>B: mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowane;</i>  <i>C: niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka, opcjonalne;</i>  <i>D: umiarkowane dowody przeciw skuteczności lub na niekorzystne działanie, ogólnie nierekomendowane;</i>  <i>E: mocne dowody przeciw skuteczności lub na niekorzystne działanie, nigdy nierekomendowane.</i></p>

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 ozogamycin GO opierają się na dowodach dla pierwotnej rejestracji leku (patrz rozdz. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**).

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.

Do dnia zakończenia prac nad raportem nie otrzymano opinii eksperckich.

## **12. Opinie ekspertów**

Wystąpiono z prośbą o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad raportem nie otrzymano opinii eksperckich.

## 13. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne i wtórne

- Pilorge 2014** Pilorge et al. 2014. Fractionated gemtuzumab ozogamicin and standard dose cytarabine produced prolonged second remissions in patients over the age of 55 years with acute myeloid leukemia in late first relapse. *Am. J. Hematol.* 89:399–403, 2014
- Taksin 2007** Taksin Al. et al. 2007 High efficacy and safety profile of fractionated doses of Mylotarg as induction therapy in patients with relapsed acute myeloblastic leukemia: a prospective study of the alfa group. *Leukemia*. 2007 Jan;21(1):66-71.
- Ziogas 2011** Ziogas et al. 2011. A network meta-analysis of randomized controlled trials of induction treatments in acute myeloid leukemia in the elderly. *Clin. Ther.*, 33(3): 254-279, 2011
- Kharfan-Dabaja 2013** Kharfan-Dabaja et al. 2013. Gemtuzumab ozogamicin for treatment of newly diagnosed acute myeloid leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Haematology*, 2013, 163, 315–325
- Hills 2014** Hills et al. 2014. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol.*, 15(9): 986-996, 2014

### Rekomendacje kliniczne

- ESMO 2013** Fey M., Buske C., Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 24 (Supplement 6): vi138–vi143, 2013 doi:10.1093/annonc/mdt320
- NCCN 2017** Acute Myeloid Leukemia. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Version 3.2017
- PTOK 2013** Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.: Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego, Nowotwory układu pokarmowego

### Pozostałe publikacje

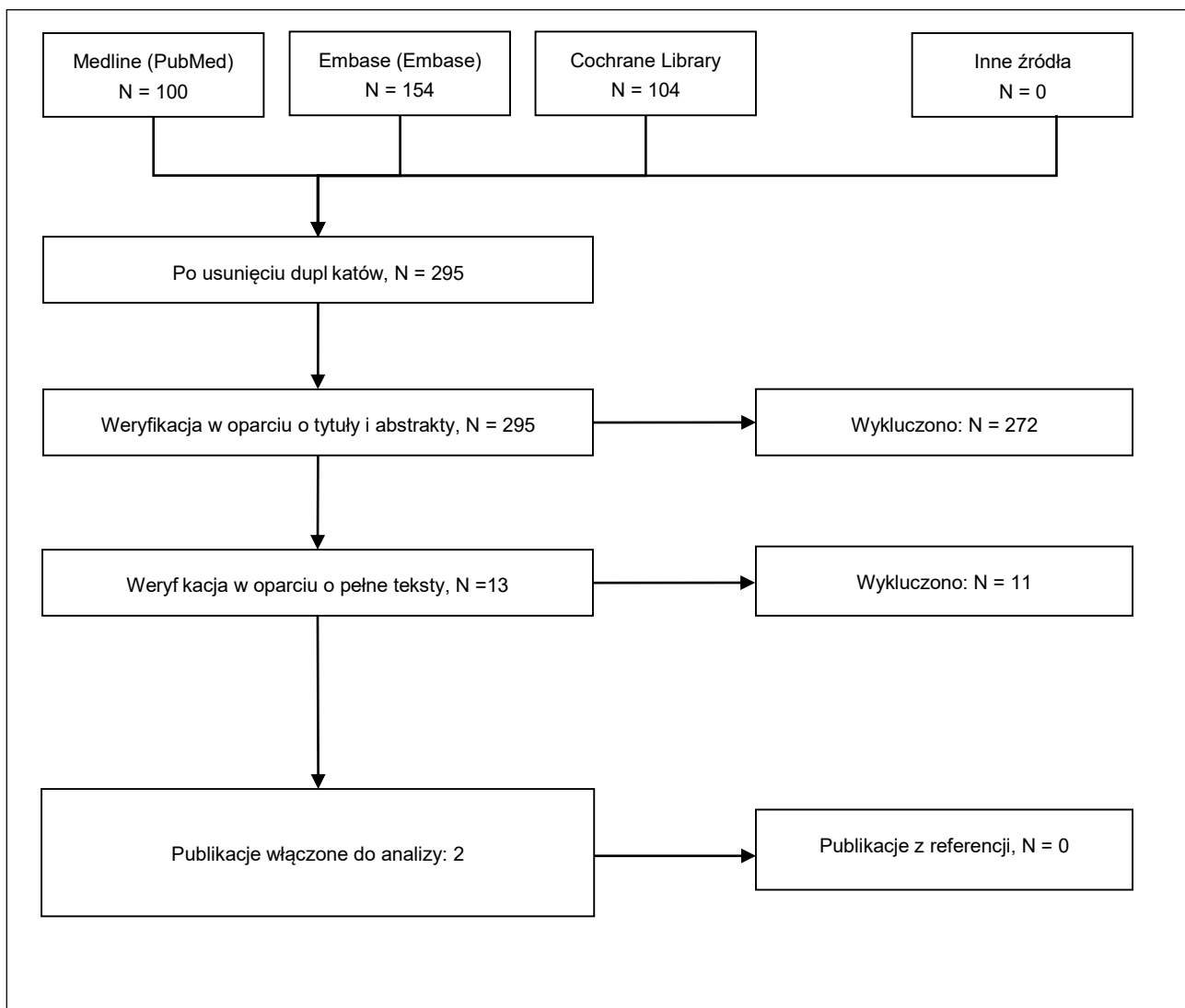
- ChPL Mylotarg** Charakterystyka Produktu Leczniczego Mylotarg (dostęp 11.09.2018)
- Opracowanie OT.422.14.2017** Nexavar (sorafenib) we wskazaniu ostra białaczka mieloblastyczna FLT3+ (ICD-10: C92.0). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych nr.: Nr: OT.422.14.2017
- Opracowanie OT.422.18.2017** Rydapt (midostauryna) we wskazaniu ostra białaczka szp kowa NPM1+, FLT3+ w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Opracowanie nr.: OT.422.18.2017
- Szczeklik 2017** Gajewski P., Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2017, Medycyna Praktyczna.

### Źródła internetowe

- Nasiłowska-Adamska 2007, <http://www.czytelniamedyczna.pl/2761.znaczenie-mutacji-genu-flt-3-u-chorych-na-ostre-bialaczki-praca-pogladowa.html> (dostęp 5.12.2017)
- Refusal Assessment Report for Mylotarg [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000705/WC500070677.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000705/WC500070677.pdf) (dostęp:25.09.2018)

## 14. Załączniki

### 1. Diagram selekcji badań



### 2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 11.09.2018)

#35	Search (((((((("gemtuzumab" [Supplementary Concept]) OR gemtuzumab ozogamycin[Title/Abstract]) OR CMA 676[Title/Abstract]) OR gemtuzumab ozogamicin[Title/Abstract]) OR Mylotarg[Title/Abstract]) AND (((((((("Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh]) OR Acute Myeloid Leukemia[Title/Abstract]) OR Acute Myeloblastic Leukemia[Title/Abstract]) OR Acute Myelocytic Leukemia[Title/Abstract]) OR Acute Myelogenous Leukemia[Title/Abstract]) OR Acute Nonlymphoblastic Leukemia[Title/Abstract]) OR Acute Nonlymphocytic Leukemia[Title/Abstract]))) AND (((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"))) OR (((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract]))) AND ((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract])))	100
#34	Search (((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial"))) OR (((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract]))) AND ((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract])))	2739616
#33	Search (((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract]))) AND ((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract]))	2694698
#32	Search (study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract])	9876973
#31	Search (control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract])	4655045
#30	Search ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial")	672467
#29	Search (((((((("gemtuzumab" [Supplementary Concept]) OR gemtuzumab ozogamycin[Title/Abstract]) OR CMA	10

	676[Title/Abstract]) OR gemtuzumab ozogamicin[Title/Abstract] OR Mylotarg[Title/Abstract]) AND ((((((("Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh] OR Acute Myeloid Leukemia[Title/Abstract] OR Acute Myeloblastic Leukemia[Title/Abstract] OR Acute Myelocytic Leukemia[Title/Abstract] OR Acute Myelogenous Leukemia[Title/Abstract] OR Acute Nonlymphoblastic Leukemia[Title/Abstract] OR Acute Nonlymphocytic Leukemia[Title/Abstract]))) AND (((Meta-Analysis[Publication Type] OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR metaanalysis[Title/Abstract]))	
#28	Search ((Meta-Analysis[Publication Type] OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR metaanalysis[Title/Abstract])	139329
#27	Search metaanalysis[Title/Abstract]	1513
#26	Search Meta-Analysis[Title/Abstract]	115096
#25	Search Meta-Analysis[Publication Type]	92076
#24	Search ((((((("gemtuzumab" [Supplementary Concept] OR gemtuzumab ozogamicin[Title/Abstract] OR CMA 676[Title/Abstract] OR gemtuzumab ozogamicin[Title/Abstract] OR Mylotarg[Title/Abstract]) AND ((((((("Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh] OR Acute Myeloid Leukemia[Title/Abstract] OR Acute Myeloblastic Leukemia[Title/Abstract] OR Acute Myelocytic Leukemia[Title/Abstract] OR Acute Myelogenous Leukemia[Title/Abstract] OR Acute Nonlymphoblastic Leukemia[Title/Abstract] OR Acute Nonlymphocytic Leukemia[Title/Abstract]))) AND (((Review[Publication Type] OR review[Title/Abstract])) AND systematic[Title/Abstract]))	3
#23	Search (((Review[Publication Type] OR review[Title/Abstract])) AND systematic[Title/Abstract]	158622
#22	Search systematic[Title/Abstract]	291742
#21	Search (Review[Publication Type] OR review[Title/Abstract])	2953391
#20	Search review[Title/Abstract]	1379553
#19	Search Review[Publication Type]	2430300
#18	Search ((((((("gemtuzumab" [Supplementary Concept] OR gemtuzumab ozogamicin[Title/Abstract] OR CMA 676[Title/Abstract] OR gemtuzumab ozogamicin[Title/Abstract] OR Mylotarg[Title/Abstract]) AND ((((((("Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh] OR Acute Myeloid Leukemia[Title/Abstract] OR Acute Myeloblastic Leukemia[Title/Abstract] OR Acute Myelocytic Leukemia[Title/Abstract] OR Acute Myelogenous Leukemia[Title/Abstract] OR Acute Nonlymphoblastic Leukemia[Title/Abstract] OR Acute Nonlymphocytic Leukemia[Title/Abstract]))	528
#17	Search ((((((("Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh] OR Acute Myeloid Leukemia[Title/Abstract] OR Acute Myeloblastic Leukemia[Title/Abstract] OR Acute Myelocytic Leukemia[Title/Abstract] OR Acute Myelogenous Leukemia[Title/Abstract] OR Acute Nonlymphoblastic Leukemia[Title/Abstract] OR Acute Nonlymphocytic Leukemia[Title/Abstract]	66533
#16	Search Acute Nonlymphocytic Leukemia[Title/Abstract]	1418
#15	Search Acute Nonlymphoblastic Leukemia[Title/Abstract]	422
#14	Search Acute Myelogenous Leukemia[Title/Abstract]	5700
#13	Search Acute Myelocytic Leukemia[Title/Abstract]	983
#12	Search Acute Myeloblastic Leukemia[Title/Abstract]	2190
#11	Search Acute Myeloid Leukemia[Title/Abstract]	25073
#10	Search "Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh]	51023
#7	Search (((("gemtuzumab" [Supplementary Concept] OR gemtuzumab ozogamicin[Title/Abstract] OR CMA 676[Title/Abstract] OR gemtuzumab ozogamicin[Title/Abstract] OR Mylotarg[Title/Abstract]	669
#6	Search Mylotarg[Title/Abstract]	129
#5	Search gemtuzumab ozogamicin[Title/Abstract]	514
#4	Search CMA 676[Title/Abstract]	30
#3	Search gemtuzumab ozogamicin[Title/Abstract]	14
#2	Search "gemtuzumab" [Supplementary Concept]	464

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 11.09.2018)

1	exp gemtuzumab ozogamicin/	3016
2	gemtuzumab ozogamicin.ab,kw,ti.	858
3	gemtuzumab ozogamicin.ab,kw,ti.	38
4	CMA 676.ab,kw,ti.	33
5	Mylotarg.ab,kw,ti.	207
6	2 or 3 or 4 or 5	978
7	exp acute myeloid leukemia/	28376
8	acute myeloid leukemia.ab,kw,ti.	41789
9	acute myeloblastic leukemia.ab,kw,ti.	2729
10	acute myelocytic leukemia.ab,kw,ti.	1174
11	acute myelogenous leukemia.ab,kw,ti.	7391
12	acute nonlymphoblastic leukemia.ab,kw,ti.	452
13	acute nonlymphocytic leukemia.ab,kw,ti.	1523
14	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	72771
15	6 and 14	685
16	limit 15 to clinical trial	154
17	limit 15 to meta analysis	11
18	limit 15 to "systematic review"	8

**Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 11.09.2018)**

#1	<b>(gemtuzumab ozogamycin):ti,ab.kw</b>	4
#2	<b>(„gemtuzumab-ozogamicin”):ti,ab.kw</b>	127
#3	<b>(CMA 676):ti,ab.kw</b>	0
#4	<b>(Mylotarg):ti,ab.kw</b>	13
#5	#1 or #2 or #3 or #4	132
#6	<b>MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Acute] explode all trees</b>	1305
#7	<b>(„acute myeloid leukemia”):ti,ab.kw</b>	2474
#8	<b>(„acute myeloblastic leukemia”):ti,ab.kw</b>	410
#9	<b>(„acute myelocytic leukemia”):ti,ab.kw</b>	54
#10	<b>(„acute myelogenous leukemia”):ti,ab.kw</b>	416
#11	<b>(„acute nonlymphoblastic leukemia”):ti,ab.kw</b>	38
#12	<b>(„acute nonlymphocytic leukemia”):ti,ab.kw</b>	124
#13	#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12	3585
#14	#5 and #13	104