



Opinia nr 7/2019

z dnia 8 lutego 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyn) we wskazaniu: ostra białaczka promielocytowa (ICD-10: C92.4), 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 pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyn) we wskazaniu: ostra białaczka promielocytowa (ICD-10: C92.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych gemtuzumabu ozogamycyn we wskazaniu: ostra białaczka promielocytowa (ICD-10: C92.4) u pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby po przeprowadzonym allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych (allo-HSCT), udokumentowanym brakiem skuteczności innych opcji terapeutycznych, w tym chemioterapii opartej na antracyklinach, kwasie all-transretinowym (ATRA) i trójtlenku arsenu (ATO) oraz udokumentowana ekspresja mieloidalnego markera CD33 na komórkach białaczkowych.

Odnalezione badania stanowią opisy i serie przypadków, przy czym u żadnego z pacjentów nie przeprowadzono allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych przed podaniem gemtuzumabu ozogamycyny, co byłoby zgodne z wnioskowaną technologią.

Jedynie w przypadku publikacji Petti 2001 opisano przypadek pacjentki, u której po dwukrotnym wykonaniu autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych i wystąpieniu kolejnego nawrotu zdecydowano się na rozpoczęcie terapii gemtuzumabem ozogamycyny w dawce 9 mg/m² w dwóch dawkach (1. i 15. dzień). Miesiąc po rozpoczęciu terapii odnotowano hematologiczną remisję, a następnie całkowitą remisję molekularną, która trwała przez następnych 11 miesięcy, po których nastąpił kolejny molekularny nawrót choroby. Następnie pacjentka pozostając w hematologicznej remisji otrzymywała kwas all-trans-retinowy w celu uzyskania kolejnej remisji molekularnej.



Mając na względzie powyższe oraz fakt, stosowana technologia może pozwolić na przeprowadzenie kolejnego allogenicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych (allo-HSCT), Prezes Agencji uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych gemtuzumabu ozogamycyn we wskazaniu: ostra białaczka promielocytowa (ICD-10: C92.4) w wyżej wymienionej populacji.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyn) we wskazaniu ostra białaczka promielocytowa (ICD-10: C92.4), 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 promielocytowa (APL – ang. *acute promyelocytic leukemia*) jest szczególną postacią ostrej białaczki szpikowej, w której blok różnicowania linii granulocytarnej nastąpił w stadium promielocyta. Ostra białaczka promielocytowa stanowi 5-10% wszystkich ostrych białaczek szpikowych.

APL występuje zwykle u dorosłych w średnim wieku, ale można go zdiagnozować w każdym wieku. Klinicznie APL cechuje się gwałtownym przebiegiem. Ze względu na wysokie ryzyko śmiertelnych powikłań krwotocznych APL jest uznawana za „stan nagły”, który wymaga pilnej diagnostyki i leczenia. Obecnie uzyskuje się > 90% remisji i długoletnie przeżycie u 80% chorych. Według danych NFZ liczba pacjentów z ICD-10 C92.4 w Polsce wynosi od 149 w 2012 r. do 170 w 2016 r.

Alternatywne technologie medyczne

W żadnych z odnalezionych wytycznych nie określono postępowania u pacjentów z nawrotem po przeszczepie komórek krwiotwórczych. Wszystkie wytyczne odnosiły się do wcześniejszych etapów leczenia. Ze względu na fakt, iż nie zidentyfikowano technologii możliwych do zastosowania za komparator należy uznać najlepsze leczenie wspomagające (BSC – ang. *Best supportive care*).

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 obejmuje 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*).

Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia ostrej białaczki promielocytowej. Należy więc wskazać, że omawiane wskazanie zostało wykluczone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) i zastosowanie leku w tym wskazaniu wykracza poza wskazania rejestracyjne (off-label).

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

Nie odnaleziono randomizowanych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Mylotarg w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej.

Odnaleziono 9 retrospektywnych badań opisujących podanie:

- GO w monoterapii:
 - dawka 3 mg/m² – badanie Breccia 2007 (3 pacjentów z molekularnym nawrotem APL);
 - dawka 6 mg/m² – badanie Lo-Coco 2004 (16 pacjentów z molekularnym nawrotem APL); pacjenci otrzymywali 6 mg/m² w 1 i 15 dniu, następnie pacjentom z negatywnym wynikiem testu PCR po podaniu 2 dawek GO podawano kolejną, 3 dawkę leku, podczas gdy pacjenci, z pozytywnym wynikiem PCR otrzymywali GO aż do czasu uzyskania negatywnego wyniku PCR (maksymalnie 6 dawek ogółem);
 - dawka 9 mg/m² - podawana w 1 i 15 dniu; badanie Azuma 2016 (opis 2 przypadków), Takeshita 2008 (opis 2 przypadków), Schwarz 2004 (opis 1 przypadku), Muta 2017 (opis 1 przypadku), Petti 2001 (opis 1 przypadku);
- GO w leczeniu skojarzonym:
 - 9 mg/m² (w skojarzeniu z trójtlenkiem arsenu i tretynoiną) – badanie Airibi 2007 (8 pacjentów); GO podawano w ramach terapii konsolidacyjnej (ATRA+ATO+GO) po indukcji z zastosowaniem ATO;
 - 9 mg/m² (w skojarzeniu z trójtlenkiem arsenu) - Tsimberidou 2004 (opis 1 przypadku).

Jedynie w badaniu Lo-Coco 2004 odnotowano 2 przypadki (2/16 os.), gdzie podobnie jak we wniosku, u pacjentów przed podaniem GO wykonano allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych. Ze względu na odmienną, niż wskazaną we wniosku dawkę GO, przedstawiono wyniki wyłączenie z publikacji Azuma 2016, Muta 2007, Airibi 2007, Takeshita 2005, Tsimberidou 2004, Schwarz 2004, Petti 2001.

Celem oceny skuteczności posłużono się następującymi określeniami:

- CCyR – ang. *complete cytogenetic response*, całkowita odpowiedź cytogenetyczna;
- CHR – ang. *complete hematological response*, całkowita odpowiedź hematologiczna;
- CMR – ang. *complete molecular remission*, całkowita remisja molekularna;
- CR – ang. *complete remission*, odpowiedź całkowita.

Skuteczność kliniczna

Gemtuzumab ozogamycyny podawany w monoterapii

Azuma 2016

W ramach publikacji Azuma 2016 (Japonia) przedstawiono opis dwóch przypadków:

1. Opis przypadku 85-letniego pacjenta z APL. Po zastosowaniu standardowej terapii (kwas all-trans-retynowy (ATRA – ang. all-trans retinoic acid) + chemioterapia (CTH)), pacjent uzyskał remisję hematologiczną, następnie w rezultacie leczenia konsolidującego – molekularną remisję, CMR. W czasie leczenia podtrzymującego ATRA wystąpił nawrót molekularny, w związku z czym rozpoczęto leczenie reindukcyjne ATRA, jednak wystąpiła oporność na zastosowaną terapię. Pacjent otrzymał leczenie trójtlenkiem arsenu (ATO – ang. *arsenic trioxide*), uzyskując drugą CR, przy czym po wystąpieniu kolejnego, trzeciego nawrotu molekularnego zdecydowano się na rozpoczęcie terapii GO w dawce 9 mg/m², podawanego w 1. i 15. dniu. Występowanie zespołu krzepnięcia wewnątrznaczyniowego obserwowano przejściowo po rozpoczęciu leczenia GO. Remisję molekularną potwierdzono w 41. dniu od rozpoczęcia leczenia GO. Brak dalszych informacji.

2. Opis przypadku 80-letniego pacjenta z APL. Pacjent otrzymał standardowe leczenie za pomocą ATRA i idarubicyny (IDA), w wyniku którego osiągnięto CR. Po wystąpieniu nawrotu choroby rozpoczęto drugie leczenie ATRA, po czym nastąpiła druga CR. Po wystąpieniu drugiego nawrotu pacjent otrzymał ATO, jednak leczenie zostało przerwane z powodu wydłużenia odstępu QT. Do leczenia dodatkowo włączono tamibaroten, jednak wystąpiła oporność na leczenie. W związku z tym pacjentowi podano GO (9 mg/m²); nie otrzymał on jednak kolejnej dawki leku (planowane podanie w 15 dniu) ze względu na ciężką infekcję (wystąpiła w 9 dniu po podaniu GO). Podczas terapii GO obserwowano znaczące, ale przejściowe występowanie zespołu krzepnięcia wewnątrznaczyniowego, mimo, że profil krzepnięcia nie wykazał obecności DIC przed leczeniem. W 24. dniu terapii potwierdzono molekularną remisję. Brak dalszych informacji.

Autorzy publikacji wskazują, że w obu przypadkach osiągnięto szybką CMR po leczeniu GO. Dlatego może być on obiecującym czynnikiem w leczeniu APL i stać się jedną z opcji leczenia nawracających APL u pacjentów w podeszłym wieku. Ponieważ zespół krzepnięcia wewnątrznaczyniowego (DIC – ang. *disseminated intravascular coagulation*) jest najpoważniejszym zdarzeniem niepożądanym leczenia GO, uzasadnione jest wyjaśnienie jego mechanizmu działania i ustalenie strategii leczenia. Dodatkowo autorzy wskazują, że względna rzadkość występowania APL, w szczególności nawrotów molekularnych APL, sprawia, że randomizowane badania w celu potwierdzenia tych wyników są niewykonalne.

Muta 2007

W ramach publikacji Muta 2007 opisano przypadek 45-letniej pacjentki z APL. Po zastosowaniu standardowej terapii (ATRA+CTH) i uzyskaniu całkowitej remisji, pacjentka otrzymała leczenie konsolidujące (CTH) oraz podtrzymujące (ATRA); po wystąpieniu molekularnego nawrotu pacjentka otrzymała terapię ATO, jako terapię ratunkową. Po wystąpieniu kolejnego nawrotu zdecydowano się na rozpoczęcie terapii GO w dawce 9 mg/m², w celu uzyskania remisji molekularnej. Pacjentka dodatkowo otrzymywała leki (heparyna drobnocząsteczkowa, kwas ursodeoksycholowy) zapobiegające chorobie zarostowej żył wątrobowych (VOD, *hepatic veno-occlusive disease*).

W czasie trwania leczenia gemtuzumabem ozogamycyny nie wykazano obecności PML-RAR α przy użyciu testu PCR. Po 98 dniach od podania GO u pacjentki utrzymywała się remisja hematologiczna przy braku mRNA PML-RAR α . Następnie pacjentka otrzymała schemat leczenia obejmujący wysokie dawki cytarabiny, wysokodawkowy etopozyd i busulfan. Wykonano także autologiczny HSCT; czas od podania GO do wykonania przeszczepu wynosił 112 dni. Przez następnych 15 miesięcy utrzymywała się remisja hematologiczna przy braku mRNA PML-RAR α w szpiku kostnym.

Autorzy publikacji wskazują, że obecnie najczęściej stosowany ATO (trójtlenek arsenu) może być pierwszym wyborem w przypadku nawrotu APL ze względu na jego wysoką skuteczność i bezpieczeństwo, jednak przy oporności lub przeciwwskazania do stosowania ATO, rozsądne jest wzięcie pod uwagę gemtuzumabu ozogamycyny lub allogenicznego przeszczepu. Dodatkowo, autorzy wskazują, że osiągnięcie remisji molekularnej za pomocą gemtuzumabu ozogamycyny może ułatwić późniejszą terapię z zastosowaniem allo-HSCT.

Takeshita 2005

W ramach publikacji Takeshita 2005 opisano dwa przypadki

1. 46-letni pacjent z APL. Po zastosowaniu standardowej terapii (ATRA+CTH), pacjent otrzymał leczenie konsolidujące oraz podtrzymujące (ATRA+CTH); po wystąpieniu kolejnego, trzeciego nawrotu molekularnego, rozpoczęto leczenie GO w dawce 9 mg/m², podawanym w 1. i 15. dniu. Podczas leczenia GO odnotowano występujące przejściowo nudności i wymioty stopnia 3. Wkrótce po rozpoczęciu leczenia GO zaobserwowano (przejściowe) występowanie DIC. W 30. dniu odnotowano CR (remisja całkowita, tj. molekularna i hematologiczna), w której pacjent przebywał przez kolejne 18 miesięcy, bez żadnej dodatkowej terapii przeciw APL.

2. 51-letni pacjent z APL. Po zastosowaniu standardowej terapii (ATRA+CTH), pacjent otrzymał leczenie konsolidujące oraz podtrzymujące; po wystąpieniu kolejnego, trzeciego nawrotu rozpoczęto leczenie GO w dawce 9 mg/m², podawanym w 1. i 15. dniu. Po rozpoczęciu leczenia GO zaobserwowano (przejściowe) występowanie DIC; odnotowano także występujące nudności i wymioty stopnia 3. W 43. dniu odnotowano CR (remisja całkowita, tj. molekularna i hematologiczna), w której pacjent trwał przez 54 miesięcy.

Autorzy wskazali, że u obu pacjentów po leczeniu GO uzyskano hematologiczną i molekularną CR, przez co wnioskują, że może on stanowić kolejną opcję terapeutyczną stosowaną w ramach terapii ratunkowej u osób z APL z nawrotem, u których wystąpiła oporność na ATRA.

Schwarz 2004

W publikacji Schwarz 2004 opisano przypadek 42-letniego pacjenta z APL. Po zastosowaniu standardowej terapii (ATRA+CTH), pacjent otrzymał leczenie konsolidujące (ATRA+CTH), oraz podtrzymujące (ATRA); po wystąpieniu drugiego nawrotu molekularnego, ze względu na oporność wobec ATRA oraz toksyczność wcześniej stosowanej CTH rozpoczęto leczenie GO w dawce 9 mg/m². W czasie leczenia GO odnotowano pancytopenię, jednak bez dalszej toksyczności, z wyjątkiem występowania łagodnej hepatotoksyczności, uzyskano trzecią remisję molekularną. Pacjent odmówił przyjęcia kolejnej dawki GO (planowane podanie w 15. dniu), jednak pozostał w CMR przez 12 miesięcy po jego ostatnim nawrocie molekularnym, otrzymując schemat leczenia ATRA7 (1 tydzień leczenia, 3 tygodnie przerwy).

Autorzy wskazują, że odpowiednie terapie powinny być zastosowane od razu, gdy zostanie potwierdzony nawrót molekularny (z potwierdzeniem dodatniego wyniku PCR w ciągu 2 tygodni), bez czekania na wystąpienie nawrotu klinicznego. Takie podejście według autorów jest zdecydowanie bezpieczniejsze dla pacjentów. Autorzy wskazują, że nawet pojedyncze podanie GO w molekularnym nawrocie APL może przywrócić długotrwałą remisję. Konieczne są jednak dalsze badania. Autorzy wskazują również na oszczędności, nawet jeśli stosowane są nowsze, droższe leki.

Petti 2001

W publikacji Petti 2001 opisano przypadek 36-letniej pacjentki z APL. Po zastosowaniu standardowej terapii (ATRA+CTH) i osiągnięciu remisji (hematologicznej i molekularnej), pacjentka otrzymała leczenie konsolidujące, po czym wystąpił nawrót molekularny. Zastosowano ponownie schemat ATRA+CTH, oraz dalsze leczenie podtrzymujące; następnie u pacjentki wykonano auto-HSCT. Po wystąpieniu nawrotu molekularnego i hematologicznego, pacjentka otrzymała terapię ATO, uzyskując remisję, po czym wykonano kolejny auto-HSCT. Po wystąpieniu kolejnego nawrotu zdecydowano się na rozpoczęcie terapii GO w dawce 9 mg/m² w dwóch dawkach (1. i 15. dzień). Miesiąc po rozpoczęciu terapii odnotowano hematologiczną remisję, a następnie CMR, która trwała przez następnych 11 miesięcy, po których nastąpił kolejny molekularny nawrót choroby. Następnie pacjentka pozostając w hematologicznej remisji otrzymywała ATRA w celu uzyskania kolejnej CMR. Nie odnotowano istotnej toksyczności związanej z leczeniem GO.

Gemtuzumab ozogamycyny podawany w skojarzeniu

Airibi 2007

Celem badania Airibi 2007 była ocena skuteczności skojarzenia ATO, ATRA i GO u 8 pacjentów z APL przy pierwszym nawrocie (7 pacjentów z nawrotami hematologicznymi i 1 pacjent z nawrotem molekularnym). Wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej leczenie ATRA w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami.

Pacjenci otrzymywali dożylnie ATO 0,15 mg/kg do czasu uzyskania całkowitej remisji. Po uzyskaniu CR, pacjenci otrzymali leczenie konsolidujące ATO/ATRA/GO (w dawce 9 mg/m², raz w miesiącu) przez 10 miesięcy. Pacjenci otrzymywali następnie leczenie idarubicyną, ATRA, 6-merkaptopuryną, doustnym metotreksatem przez 11 miesięcy.

Wszystkich 7 pacjentów, u których wystąpił nawrót hematologiczny, osiągnęło CR po 39 dniach (mediana; zakres, 21 do 56 dni). Wszystkich 7 podlegających ocenie pacjentów osiągnęło remisję molekularną. Po czasie obserwacji wyn. 36 miesięcy (mediana; zakres, 4-57 miesięcy), pozostając w remisy, 6 pacjentów pozostało przy życiu, a 2 pacjentów zmarło.

Nie stwierdzono toksyczności pozaszpikowej stopnia 3 lub 4. Odnotowano 2 zgony, 1 wtórnie do powikłań przerzutowego gruczolakoraka płuca, a drugi z powodu sepsy.

Autorzy publikacji wskazali, iż połączenie ATO, ATRA i GO stanowi skuteczne leczenie i może zapewnić trwałe remisje u pacjentów z APL przy pierwszym nawrocie. Należy uznać tę terapię jako skuteczną alternatywę dla przeszczepu allogenicznego lub autologicznego.

Tsimberidou 2004

W publikacji Tsimberidou 2004 opisano przypadek 47-letniej pacjentki z APL. Po zastosowaniu terapii ATRA i osiągnięciu hematologicznej remisji pacjentka otrzymała leczenie konsolidujące (ATRA), gdzie uzyskano CR (hematologiczną, cytogenetyczną oraz molekularną remisję) na okres 2,5 roku; po wystąpieniu nawrotu choroby pacjentka ponownie otrzymała terapię ATRA i ATO, uzyskując CMR; po wystąpieniu molekularnego nawrotu po pacjentka otrzymała terapię GO w dawce 9 mg/m², jako terapię ratunkową, podawaną raz w miesiącu. Dodatkowo, pacjentka kontynuowała leczenie ATRA 45 mg/m² na dobę. Miesiąc po rozpoczęciu leczenia pacjentka uzyskała CR oraz ujemny wynik PCR. Pacjentka ukończyła sześć cykli schematu GO/ATRA i kontynuowała to samo leczenie, będąc w trwałej remisji choroby; następnie planowano terapię z zastosowaniem auto-HSCT.

Autorzy wskazują na połączenie ATRA/ ATO jako indukujące CR, natomiast GO jako terapię kontrolującą przejściowy nawrót molekularny.

Bezpieczeństwo

Wyniki odnalezionych badań wskazują najczęściej na związane z leczeniem (przejściowe) występowanie zespołu krzepnięcia wewnątrznaczyniowego (DIC, *disseminated intravascular coagulation*), nudności i wymiotów w stopniu 3.

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 (≥ 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.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Mylotarg. Co więcej, w ChPL oraz w Ulotce dla Pacjenta wskazano, że lek Mylotarg nie jest przeznaczony do stosowania u pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL).

Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka i pozostaje ona nieznaną.

Ograniczenia analizy

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Brak wysokiej jakości badań, w których populacja w pełni odpowiadałaby analizowanemu problemowi;
- Uwzględnione badania stanowią opisy i serie przypadków, przy czym u żadnego z pacjentów nie przeprowadzono allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych przed podaniem GO, co byłoby zgodne z wnioskowaną technologią; należy podkreślić, że skuteczność terapii w kolejnych liniach leczenia może być inna niż u pacjentów nieprzeleczonych w takim stopniu;
- W przypadku części publikacji uwzględnionych w AKL, populację stanowili pacjenci z populacji japońskiej, natomiast efektywność terapii może się różnić w zależności od pochodzenia etnicznego;
- W większości publikacji brak jest szczegółowych informacji dotyczących oceny bezpieczeństwa leku, tym samym profil bezpieczeństwa leku w tym wskazaniu nie jest precyzyjnie określony.

Efektywność technologii alternatywnych

Ze względu na fakt iż nie zidentyfikowano technologii możliwych do zastosowania za komparator należy uznać najlepsze leczenie wspomagające (BSC – ang. *Best supportive care*).

Ocena konkurencyjności cenowej

W złożonym wniosku koszt netto jednej ampułki à 5 mg określono na ██████████ zł, a wnioskowanej terapii (18 ampułek na 3 miesiące terapii) na ██████████ zł. Koszt brutto jednej ampułki à 5 mg (oszacowanego jako koszt netto + 8% VAT) wynosi ██████████ zł, a wnioskowanej terapii ██████████ zł.

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

Populację docelową oszacowano w oparciu o zapadalność na APL dla poszczególnych grup wiekowych oraz dane na temat populacji Polski z Rocznika Demograficznego GUS 2018. Na tej podstawie liczbę pacjentów z APL oszacowano na 47 osób rocznie. Z uwagi na brak informacji na temat odsetka pacjentów doświadczających wczesnego nawrotu po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych od dawcy niespokrewnionego, przyjęto że ww. odsetek będzie nie większy do odsetka pacjentów z nawrotową lub oporną postacią APL. Na tej podstawie oszacowano, że liczba pacjentów, którzy mogliby skorzystać z wnioskowanej terapii nie przekracza 6 osób rocznie. Koszt terapii dla tych pacjentów rocznie nie przekroczyłby zaś ██████████ zł brutto.

Ograniczenia

Ze względu na brak dokładnych danych dotyczących rozmiaru populacji rzeczywisty wpływ na budżet płatnika może różnić się od powyżej przedstawionego.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W ramach zidentyfikowanych wytycznych:

- The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2013
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013,

nie określono postępowania u pacjentów z nawrotem po przeszczepie komórek krwiotwórczych. Wszystkie wytyczne odnoszą się do wcześniejszych etapów leczenia.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 11.01.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.5684.2018.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego leku Mylotarg (gemtuzumab ozogamycin) we wskazaniu: ostra białaczka promielocytowa (ICD-10: C92.4), finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii, 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.), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 27/2019 z dnia 4 lutego 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Mylotarg (gemtuzumab ozogamycin) we wskazaniu: ostra białaczka promielocytowa (ICD-10: C92.4) oraz raportu nr OT.422.5.2019 Mylotarg (gemtuzumab ozogamycin) we wskazaniu ostra białaczka promielocytowa (ICD-10: C92.4) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych