



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Mylotarg (gemtuzumab ozogamycin)
we wskazaniu
ostra białaczka promielocytowa (ICD-10: C92.4)

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych

OT.422.5.2019

Data ukończenia: 30.01.2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Pfizer Europe MA EEIG).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Pfizer Europe MA EEIG o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018, poz.1330 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 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Pfizer Europe MA EEIG.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
allo-HSCT	allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych
AML	(ang. <i>acute myeloid leukemia</i> lub <i>acute myelogenous leukemia</i>), ostra białaczka mieloblastyczna/szpikowa
APL	(ang. <i>acute promyelocytic leukemia</i>) ostra białaczka promielocytowa [APL, AML z t (15;17)(q22,q12)]
ATO	trójtlenek arsenu (ang. <i>arsenic trioxide</i>)
ATRA	kwas all-trans-retynowy (ang. <i>all-trans retinoic acid</i>)
Aza	azacytydyna
CCyR	(ang. <i>complete cytogenetic response</i>), całkowita odpowiedź cytogenetyczna
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CHR	(ang. <i>complete hematological response</i>), całkowita odpowiedź hematologiczna
CMR	(ang. <i>complete molecular remission</i>), całkowita remisja molekularna
CR	(ang. <i>complete remission</i>), całkowita remisja
DLI	(ang. <i>donor lymphocyte infusions</i>), wlewy limfocytów od dawców
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GO	gemtuzumab ozogamycyny
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142 z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Podsumowanie	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	8
4. Problem decyzyjny	9
4.1. Problem zdrowotny.....	9
4.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
4.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	11
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją.....	11
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna	12
6.1. Opis metodyki	12
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	12
6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu	13
6.3. Wyniki skuteczności	13
7. Bezpieczeństwo stosowania	15
7.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.....	15
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	18
9. Konkurencyjność cenowa	19
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	19
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	20
12. Opinie ekspertów.....	20
13. Piśmiennictwo	21
14. Załączniki.....	22

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (11.01.2019 r.) i znak pisma zlecającego: PLD.46434.5684.2018.1.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Mylotarg (gemtuzumab ozogamycin) proszek do sporządzania koncentratu, ampulka à 1 mg/ml
 - Wnioskowane wskazanie:
ostra białaczka promielocytowa (ICD10: C92.4)”
-

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:

████████ zł - koszt jednej fiołki

████████ zł - koszt terapii (18 fiołek; 3 miesiące leczenia)

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 27.12.2018 r., znak PLD.46434.5684.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT 11.01.2019 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 ostrej białaczki promielocytowa (ICD-10 C92.4).

Problem zdrowotny

Ostra białaczka promielocytowa (APL, acute promyelocytic leukemia) jest szczególną postacią AML, w której blok różnicowania linii granulocytarnej nastąpił w stadium promielocyta. Ostra białaczka promielocytowa stanowi 5-10% wszystkich ostrych białaczek szpikowych.

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.

Liczba pacjentów z ICD-10 C92.4 w Polsce od 149 w 2012 r. do 170 w 2016 r. (dane NFZ).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Nie odnaleziono randomizowanych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Mylotarg, które spełniały kryteria włączenia do przeglądu. Ze względu na wnioskowane wskazanie, odmienne od zarejestrowanego, liczba odnalezionych dowodów naukowych jest ograniczona. W niniejszym raporcie przedstawiono wyniki z 7 publikacji (opisy i serie przypadków) dotyczących stosowania gemtuzumabu ozogamycyny (w dawce 9 mg/m²) w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, w leczeniu pacjentów z nawrotową APL.

W przypadku stosowania GO w monoterapii, u wszystkich pacjentów przedstawionych w analizowanych publikacjach osiągnięto i hematologiczną, i molekularną remisję. W większości przypadków remisja trwała >12 miesięcy. W przypadku leczenia skojarzonego (m.in. publikacja Airibi 2007; oceniano wyniki u 7 pacjentów) autorzy wskazują, że połączenie ATO, ATRA i GO stanowi skuteczne leczenie oraz może zapewnić trwałe remisje u pacjentów z APL przy pierwszym nawrocie (wszystkich 7 pacjentów osiągnęło trwałą CR). Autorzy publikacji wskazują terapię GO jako skuteczną alternatywę dla przeszczepu allogenicznego lub autologicznego, bądź też, że osiągnięcie remisji molekularnej za pomocą gemtuzumabu ozogamycyny może ułatwić późniejszą terapię z zastosowaniem allo-HSCT.

Bezpieczeństwo stosowania

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

Dodatkowo w niniejszym raporcie przedstawiono wyniki z analizy bezpieczeństwa z badania B1761026, opisanego w dokumencie EMA 2018. Badanie przeprowadzono na terenie USA, w ramach expanded access/compassionate use, a w którym uczestniczyło 9 pacjentów z APL. W tej grupie, najczęstszym działaniem niepożądanym była neutropenia 7 os. (78%) oraz małopłytkowość u 3 os. (33%).

W ChPL produktu leczniczego Mylotarg przedstawiono wyniki z badań dotyczących pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML. Wskazano, że 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.

Konkurencyjność cenowa i wpływ na wydatki NFZ

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.

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.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej

W żadnych z odnalezionych wytycznych (NCCN 2019, ESMO 2013, PTOK 2013) nie określono postępowania u pacjentów z nawrotem po przeszczepie komórek krwiotwórczych. Wszystkie wytyczne odnosiły się do wcześniejszych etapów leczenia.

Nie zidentyfikowano komparatorów dla ocenianej technologii. Prawdopodobnie alternatywną technologią jest BSC.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 27.12.2018 r., znak PLD.46434.5684.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT 11.01.2019 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 do sporządzania koncentratu, ampułka à 5 mg, we wskazaniu ostra białaczka promielocytowa (ICD-10 C92.4). Dodatkowe informacje: pacjent z wczesnym nawrotem choroby po przeszczepie allogenicznym komórek krwiotwórczych od dawcy niespokrewnionego.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Kod ICD-10: C92.4 – ostra białaczka promielocytowa

Definicja

Ostra białaczka promielocytowa (APL, *acute promyelocytic leukemia*) jest szczególną postacią AML, w której blok różnicowania linii granulocytarnej nastąpił w stadium promielocyta. Morfologicznie odpowiada ona podtypowi M3 według dawnej skali FAB (*French-American-British*). W ponad 95% przypadków APL u podstaw patogenezy leży zrównoważona translokacja t(15;17)(q22,q21). W jej wyniku powstaje gen fuzyjny PML/RARalfa, złożony z genu białaczki promielocytowej (PML, *promyelocytic leukemia gene*) oraz genu dla receptora kwasu retinowego alfa (RARalfa, *retinoic acid receptor alpha*). Powstałe w wyniku translokacji t(15;17)(q22,q21) białko PML/RARalfa, poprzez aktywację kompleksu kompresorów o aktywności deacetylazy histonowej, powoduje kondensację chromatyny i hamuje transkrypcję kluczowych dla regulacji cyklu komórkowego genów. W wyniku tych zmian PMR/RARalfa promuje samoodnowę komórek i hamuje ich różnicowanie. Istnieją również cztery wariantowe translokacje obejmujące gen RARalfa, które charakteryzują brak lub słaba wrażliwość na kwas retinowy oraz gorsze rokowanie.

Epidemiologia

Ostra białaczka promielocytowa stanowi 5-10% wszystkich ostrych białaczek szpikowych. Według Krajowego Rejestru Nowotworów liczba zachorowań na białaczkę szpikową (ICD-10 C92) w roku 2010 wyniosła 1 060, natomiast zgonów 1 197.

Diagnostyka

W obrazie morfologicznym, wyróżnia się dwie postaci APL: postać „typową” (hipergranularną) i „drobnoziarnistą” (hipogranularną). W postaci „typowej” w szpiku kostnym stwierdza się obecność nieprawidłowych morfologicznie promielocytów zawierających w cytoplazmie bardzo liczne, duże ziarnistości, często układające się w pałeczki *Auera*. W morfologii krwi w „typowej” APL obserwuje się pancytopenię. Postać drobnoziarnistą charakteryzuje obecność ubogo- lub bezzziarnistych promielocytów o charakterystycznym dwupłatomym jądrze. W morfologii krwi zwykle obserwuje się wysoką leukocytozę z licznymi promielocytami w rozmazie.

Najszybszym sposobem potwierdzenia rozpoznania jest analiza obecności transkryptu PML/RARalfa za pomocą metody PCR. Można w tym celu również wykorzystać: metodę FISH, konwencjonalne badanie cytogenetyczne lub identyfikację białka PML w białaczkowych promielocytach za pomocą specyficznego barwienia z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych anty-PML.

Objawy kliniczne

Klinicznie APL cechuje się gwałtownym przebiegiem. Oprócz typowych dla ostrej białaczki objawów wynikających z niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii APL zwykle towarzyszą objawy kliniczne i/lub laboratoryjne zespołu DIC. Ze względu na wysokie ryzyko śmiertelnych powikłań krwotocznych APL jest uznawana za „stan nagły”, który wymaga pilnej diagnostyki i leczenia.

Źródło: AWA OT.4352.1.2017

Rokowanie

Obecnie uzyskuje się > 90% remisji i długoletnie przeżycie u 80% chorych.

Źródło: Szczeklik 2017

Tabela 1. Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C92.4 w latach 2012-2016 (dane NFZ)

Rok	Liczba pacjentów w wieku < 18 rż.	Liczba pacjentów w wieku ≥ 18 rż.
2012	5	144
2013	8	144
2014	12	140
2015	7	158
2016	6	164

Źródło: AWA OT.4352.1.2017

4.1.1. *Charakterystyka wnioskowanej technologii*

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Mylotarg
Kod ATC	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC05.
Substancja czynna	Gemtuzumab ozogamycyny
Wnioskowane wskazanie	Ostra białaczka promielocytowa (ICD 10: C92.4)
Dawkowanie	<p><u>Poniższe informacje dotyczą dawkowania w terapii zarejestrowanego wskazania</u></p> <p><u>Leczenie indukcyjne</u> Zalecana dawka produktu MYLOTARG to 3 mg/m² 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/m² pc./dobę podawaną w infuzji przez 30 minut w okresie od 1. do 3. dnia leczenia oraz AraC w dawce 200 mg/m² pc./dobę podawanym w ciągłej infuzji w okresie od 1. do 7. dnia leczenia. Produktu MYLOTARG nie należy podawać podczas drugiego cyklu leczenia indukującego.</p> <p><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 × 10⁹ komórek/l przy liczbie płytek krwi wynoszącej co najmniej 100 × 10⁹/l we krwi obwodowej bez transfuzji, zaleca się zastosowanie do 2 cykli leczenia konsolidującego w infuzji dożylniej w schemacie DNR [60 mg/m² pc. przez 1 dobę (pierwszy cykl) lub 2 doby (drugi cykl)] w skojarzeniu z AraC w infuzji dożylniej (1000 mg/m² pc. na 12 godzin podanych przez 2 godziny w okresie od 1. do 4. dnia) oraz produktem MYLOTARG w infuzji dożylniej (3 mg/m² pc./dawkę przez 2 godziny do maksymalnej dawki równej jednej fiołce o mocy 5 mg w 1. dniu).</p>
Droga podania	infuzja
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące; w dawce 9 mg/m ² dożylnie co 15 dni
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>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. Przeciwciało wiąże się swoiście z antygenem CD33, zależnym od kwasu siałowego białkiem adhezyjnym występującym na powierzchni białaczkowych blastów szpikowych i niedojrzałych prawidłowych komórek linii mielomonocytowej, 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 dimetylohydrazynu N-acetylo-gamma-kalicheamycyny w wyniku rozkładu hydrolytycznego łącznika. Aktywacja dimetylohydrazynu N-acetylo-gamma-kalicheamycyny wywołuje dwuniciowe pęknięcia DNA i w efekcie zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptotyczną śmierć komórki.</p> <p>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/m² pc., co sugeruje, że do związania wszystkich dostępnych miejsc antygenowych CD33 wystarcza mała dawka gemtuzumabu ozogamycyny.</p>

Źródło: ChPL Mylotarg, zlecenie MZ

4.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 kwietnia 2018 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	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 antygenu CD-33 (AML, ang. acute myeloid leukaemia) <i>de novo</i> , z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej (APL, ang. acute promyelocytic leukaemia).
Status leku sierocego	Tak
Warunki dopuszczenia do obrotu	<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 (opatrzone jest symbolem czarnego trójkąta).</p>

Źródło: ChPL Mylotarg

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 promielocytowa (ICD-10 C92.4). Dodatkowe informacje: pacjent z wczesnym nawrotem choroby po przeszczepie allogenicznym komórek krwiotwórczych od dawcy niespokrewnionego.

Należy zauważyć, że w ChPL produktu leczniczego Mylotarg, oraz w Ulotce dla Pacjenta wskazano, że lek Mylotarg nie jest przeznaczony do stosowania u pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL).

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek 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) w leczeniu ostrej białaczki promielocytowej, dokonano przeszukiwania w następujących bazach:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 21.01.2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 14. *Załączniki*.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria selekcji publikacji do przeglądu.

Tabela 4. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Ostra białaczka promielocytowa.	Ze względu na informację we wniosku o wystąpieniu wczesnego nawrotu choroby po przeszczepie allogenicznym komórek krwiotwórczych, wyłączone pacjentów z nowo zdiagnozowaną, wcześniej nieleczoną ostrą białaczką promielocytową.
Interwencja	Gemtuzumab ozogamycyny.	-
Komparatory	Nie ograniczono.	-
Punkty końcowe	Nie ograniczono.	-
Typ badań	Nie ograniczono.	-
Inne kryteria	Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim, publikacje pełnotekstowe.	Inne niż wymieniono w kryteriach włączenia.

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Nie odnaleziono randomizowanych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa przy stosowaniu produktu leczniczego Mylotarg, które spełniały kryteria włączenia do przeglądu. Ze względu na wnioskowane wskazanie, odmienne od zarejestrowanego, liczba odnalezionych dowodów naukowych jest ograniczona. Ponadto, w części publikacji wskazano na dawkę niższą, niż wskazaną we wniosku tj. 3 lub 6 mg/m².

Poniżej wskazano odnalezione badania, w których leczeniu gemtuzumabem ozogamycyny poddano pacjentów z APL (z nawrotem choroby) w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym:

- 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 2006 (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;
- dawka 9 mg/m² (w skojarzeniu z trójtlenkiem arsenu) - Tsimberidou 2004 (opis 1 przypadku).

Należy zauważyć, że jedynie w badaniu Lo-Coco 2004 odnotowano 2 przypadki (2/16 os.), gdzie podobnie jak we wniosku, u pacjentów przed podaniem GO wykonano przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych. Ze względu na odmienną, niż wskazaną we wniosku dawkę GO, w niniejszym raporcie przedstawiono wyniki wyłączenie z publikacji Muta 2017, Azuma 2016, Takeshita 2005, Tsimberidou 2004, Shwarz 2004, Petti 2001. Pozostałe publikacje dołączono do materiałów źródłowych.

6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

Ograniczenia jakości badań:

- Brak wysokiej jakości badań, w których populacja odpowiadałaby analizowanemu problemowi;
- Uwzględnione w AKL badania stanowią opisy i serie przypadków, przy czym u żadnego z pacjentów nie przeprowadzono przeszczepienia komórek krwiotwórczych przed podaniem GO, jak w przypadku pacjenta wskazanego we wniosku;
- W przypadku części publikacji uwzględnionych w AKL, populację stanowili pacjenci z populacji japońskiej;
- W większości publikacji brak szczegółowych informacji dotyczących oceny bezpieczeństwa leku.

6.3. Wyniki skuteczności

- Gemtuzumab ozogamycyny podawany w monoterapii

Azuma 2016 (Japonia)

1. Opis przypadku 85-letniego pacjenta z APL. Po zastosowaniu standardowej terapii (ATRA+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 ATO, 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 wewnątrznacyniowego (DIC, disseminated intravascular coagulation) obserwowano przejściowo po rozpoczęciu leczenia GP. 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 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 wewnątrznacyniowego, mimo, że profil krzepnięcia nie wykazał obecności DIC przed leczeniem. W 24. dniu terapii potwierdzono molekularną remisję. Brak dalszych informacji.

Wnioski autorów: Autorzy wskazują, że w obu przypadkach opisanych w publikacji 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 DIC 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 (Japonia)

Opis przypadku 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.

Wnioski autorów: Autorzy 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 (Japonia)

1. Opis przypadku 46-letniego pacjenta 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**, podawanego w 1. i 15. dniu.

Podczas leczenia GO odnotowano występujące przejściowo nudności i wymioty stopnia 3. Wkrótce po rozpoczęciu leczenia GO zaobserwowano (przejściowe) występowanie zespołu krzepnięcia wewnątrznaczyniowego 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. Opis przypadku 51-letniego pacjenta 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**, podawanego w 1. i 15. dniu. Po rozpoczęciu leczenia GO zaobserwowano (przejściowe) występowanie zespołu krzepnięcia wewnątrznaczyniowego 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.

Wnioski autorów: 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 (Czechy)

Opis przypadku 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).

Wnioski autorów: 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 wg autorów jest zdecydowanie bezpieczniejsze dla pacjentów oraz wskazują na oszczędności, nawet jeśli stosowane są nowsze, droższe leki. Autorzy wskazują, że nawet pojedyncze podanie GO w molekularnym nawrocie APL może przywrócić długotrwałą remisję. Konieczne są jednak dalsze badania.

Petti 2001 (Włochy)

Opis przypadku 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 allo-HSCT. Po wystąpieniu nawrotu molekularnego i hematologicznego, pacjentka otrzymała terapię ATO, uzyskując remisję, po czym wykonano kolejny allo-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 (USA)

Celem badania 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-mercaptopurine i 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 remisji, 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.

Wnioski autorów: 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 (USA)

Opis przypadku 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.

Wnioski autorów: Autorzy wskazują na schemat leczenia bez zastosowania CTH; wskazują na połączenie ATRA/ ATO jako indukujące C, natomiast GO jako terapię kontrolującą przejściowy nawrót molekularny.

7. Bezpieczeństwo stosowania

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

7.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

ChPL Mylotarg

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Mylotarg na podstawie jego Charakterystyki Produktu Leczniczego. Jak wskazano w ChPL, „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.” Należy mieć na uwadze, że informacje przedstawione w oparciu o badanie rejestracyjne, dotyczą populacji, z której wykluczeni zostali pacjenci z ostrą białaczką promielocytową (APL, AML3).

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%) opisywanych 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/mm³ i 100 000/mm³. Mediana czasu do zwiększenia liczby płytek krwi do wartości 50 000/mm³ oraz 100 000/mm³ 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/mm³ i 100 000/mm³. Mediana czasu do zwiększenia liczby płytek krwi do wartości 50 000/mm³ oraz 100 000/mm³ 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/mm³ i 100 000/mm³. Mediana czasu do zwiększenia liczby płytek krwi do wartości 50 000/mm³ oraz 100 000/mm³ wyniosła, odpowiednio, 36,5 dnia i 43 dni.

Małopłytkowość z liczbą płytek krwi < 50 000/mm³ 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/mm³ i 1000/mm³. Mediana czasu do zwiększenia liczby neutrofilii ANC do wartości 500/mm³ i 1000/mm³ wyniosła 25 dni. W 1. fazie leczenia konsolidującego u 94 (96,9%) pacjentów liczba neutrofilii wzrosła do wartości 500/mm³, a u 91 (94%) pacjentów — do wartości 1000/mm³. Mediana czasu do zwiększenia liczby neutrofilii ANC do wartości 500/mm³ oraz 1000/mm³ wyniosła, odpowiednio, 21 i 25 dni. W 2. fazie leczenia konsolidującego u 80 (97,6%) pacjentów liczba neutrofilii zwiększyła się do wartości 500/mm³, a u 79 (96,3%) pacjentów — do wartości 1000/mm³. Mediana czasu do wzrostu liczby neutrofilii ANC do wartości 500/mm³ oraz 1000/mm³ 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 krwiomocz (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 przeciwkowe (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, jednocześnie 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%).

EMA 2018

W dokumencie EMA z 2018 roku dla leku Mylotarg przedstawiono wyniki (ocena bezpieczeństwa) z badania B1761026. Do badania włączano m.in. pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem nawrotowej lub opornej na leczenie APL, w przypadku których brak jest innej porównywalnej lub satysfakcjonującej dostępnej terapii alternatywnej. Badanie przeprowadzono na terenie USA, w ramach expanded access/compassionate use; protokół dopuszczał schematy leczenia testowane w warunkach badań klinicznych i raportowane w recenzowanych czasopiśmie.

W przypadku pacjentów z APL protokół zezwalał na stosowanie leku Mylotarg w połączeniu z kwasem all-trans retinowym (ATRA) i / lub trójlenku arsenu (ATO). W badaniu uczestniczyło 331 pacjentów (184 mężczyzn, 147 kobiet); większość populacji stanowiła rasa biała (81,6%); średnia wieku [SD] wynosiła 42,2 (28,2) lat; 105 (31,7%) pacjentów było w wieku <18 lat. Jedynie 9/331 pacjentów chorowało na APL.

ZN ogółem zgłoszono u 315 (95,2%): odpowiednio u 134 (96,4%), u 172 (94,0%) i u 9 (100,0%) pacjentów w monoterapii, leczeniu skojarzonym i w grupie APL. W grupie APL 2 pacjentów przerwało badanie z powodu ZN. Ciężkie ZN odnotowano ogółem u 193 (58,3%). W grupie APL, najczęstszym działaniem niepożądanym była neutropenia 7 os. (78%) oraz małopłytkowość u 3 os. (33%). W grupie APL odnotowano 2 zgony – 1 z powodu progresji choroby, drugi z powodu krwotoku śródczaszkowego.

8. 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.

9. Konkurencyjność cenowa

Nie zidentyfikowano leków generycznych.

Poniżej zamieszczono dane o kosztach wnioskowanej technologii (zgodnie z art. 47 e ust. 1 pkt 12 ustawy o świadczeniach), tj. wartość netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia wskazane we wniosku świadczeniodawcy.

Tabela 5. Koszty technologii wnioskowanej zgodnie ze zleceniem MZ

Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	Koszt netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia [zł]	Koszt brutto (netto + 8% VAT) wnioskowanej terapii albo cykli leczenia [zł]
3 miesiące	jednej ampułki à 5 mg: ██████████ wnioskowanej terapii (18 ampułek): ██████████	jednej ampułki à 5 mg: ██████████ wnioskowanej terapii (18 ampułek): ██████████

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.

Nie zidentyfikowano komparatorów dla ocenianego leku.

10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Populację docelową oszacowano w oparciu o zapadalność na APL dla poszczególnych grup wiekowych, zaprezentowaną w analizie wpływu na budżet załączonej do opracowania AOTM-OT-4352-2/2012 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 zaprezentowanego w analizie wpływu na budżet załączonej do opracowania AOTM-OT-4352-2/2012. 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.

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 (PTOK),
- European Society for Medical Oncology (ESMO).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 25.01.2019 r. W żadnych z odnalezionych wytycznych (NCCN 2019, ESMO 2013, PTOK 2013) nie określono postępowania u pacjentów z nawrotem po przeszczepie komórek krwiotwórczych. Wszystkie wytyczne odnosiły się do wcześniejszych etapów leczenia.

Nie zidentyfikowano komparatorów dla ocenianej technologii. Prawdopodobnie alternatywną technologią jest BSC.

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

- Airibi 2007** Arbi A, Kantarjian HM, Estey EH, i in. Combination therapy with arsenic trioxide, all-trans retinoic acid, and gemtuzumab ozogamicin in recurrent acute promyelocytic leukemia. *Cancer*. 2007 Apr 1;109(7):1355-9.
- Azuma 2016** Azuma Y, Nakaya A, Hotta M. Disseminated intravascular coagulation observed following treatment with gemtuzumab ozogamicin for relapsed/refractory acute promyelocytic leukemia. *Mol Clin Oncol*. 2016 Jul;5(1):31-34. Epub 2016 Apr 20.
- Muta 2007** Muta T, Kato K, Oku S. i in. Successful mobilization of peripheral blood stem cells in an acute promyelocytic leukemia patient after gemtuzumab ozogamicin. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Aug;40(3):287-8. Epub 2007 May 14.
- Petti 2001** Petti MC, Pinazzi MB, Diverio D. i in. Prolonged molecular remission in advanced acute promyelocytic leukaemia after treatment with gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg™ CMA-676). *British Journal of Haematology*, 2001, 115, 63±65
- Schwarz 2004** Schwarz J, Marková J, Peková S i in. A single administration of gemtuzumab ozogamicin for molecular relapse of acute promyelocytic leukemia. *Hematol J*. 2004;5(3):279-80.
- Takeshita 2005** Takeshita A1, Shinjo K, Naito K,i in. Two patients with all-trans retinoic acid-resistant acute promyelocytic leukemia treated successfully with gemtuzumab ozogamicin as a single agent. *Int J Hematol*. 2005 Dec;82(5):445-8.
- Tsimberidou 2004** Tsimberidou AM, Estey E, Whitman GJ, i in. Extramedullary relapse in a patient with acute promyelocytic leukemia: successful treatment with arsenic trioxide, all-trans retinoic acid and gemtuzumab ozogamicin therapies. *Leuk Res*. 2004 Sep;28(9):991-4.

Rekomendacje kliniczne

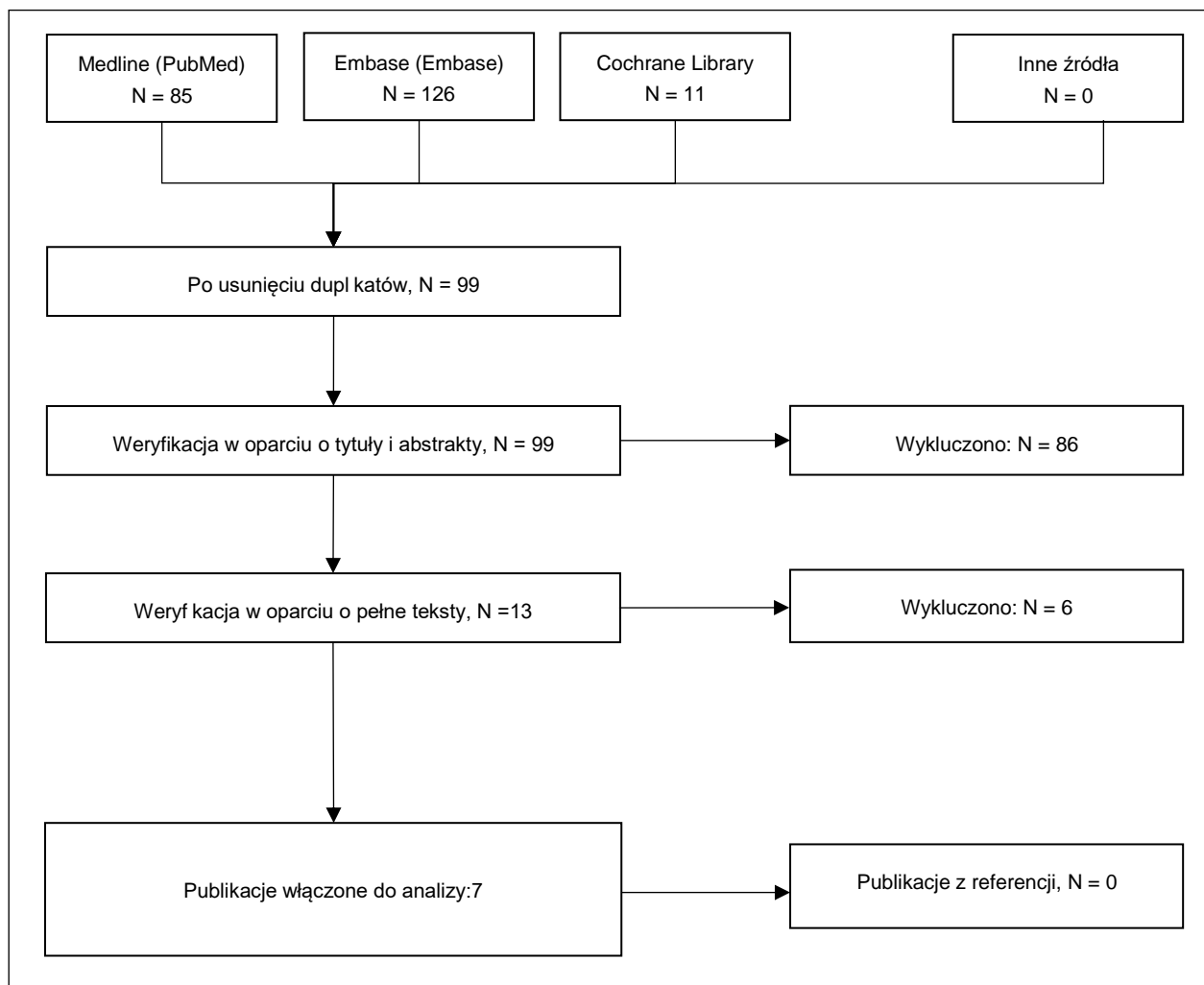
- ESMO 2013** Fey M. F., Buske C., Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 24 (Supplement 6): vi138–vi143, 2013, doi:10.1093/annonc/mdt320
- NCCN 2019** Acute Myeloid Leukemia. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Version 1.2019
- PTOK 2013** Wierzbowska A., Ostra białaczka szpikowa, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013 r., Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2013

Pozostałe publikacje

- AWA OT.4352.1.2017** Wniosek o objęcie refundacją leku Trisenox (arsenicum trioxidum) we wskazaniu: Indukcja remisji i konsolidacja u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką promielocytową (ang. Acute Promyelocytic Leukaemia, APL) z niskim lub pośrednim ryzykiem (liczba białych krwinek $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) w skojarzeniu z kwasem all- trans- retynowym (ang. all-trans-retinoic acid, ATRA) charakteryzującą się translokacją t (15; 17) i(lub) obecnością genu (ang. Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic-Acid Receptor – alpha – PML/RAR-alfa). Analiza weryfikacyjna nr OT.4352.1.2017
- EMA 2018** Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006. EMA/780336/2018. 18/10/2018
- ChPL Mylotarg** Charakterystyka Produktu Leczniczego Mylotarg
- Lo-Coco 2004** Lo-Coco F., Cimino G., Breccia M. i wsp. Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) as a single agent for molecularly relapsed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2004; 104: 1995–1999.
- Breccia 2007** Breccia M, Cimino G, Diverio D i in. Sustained molecular remission after low dose gemtuzumab-ozogamicin in elderly patients with advanced acute promyelocytic leukemia. *Haematologica* 2007; 92:1273-1274. DOI: 10.3324/haematol.11329
- Szczekli 2017** Hołowiecki J., VI.E Białaczki ostre, [w:] Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2017, red. P. Gajewski, Medycyna Praktyczna, s. 1750

14. Załączniki

1. Diagram selekcji badań



2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 21.01.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
#1	Search "Leukemia, Promyelocytic, Acute"[Mesh]	6933
#2	Search ((leukemia) AND acute) AND Promyelocytic	10555
#3	Search (((leukemia) AND acute) AND Promyelocytic) OR "Leukemia, Promyelocytic, Acute"[Mesh]	10555
#4	Search Gemtuzumab Ozogamicin	678
#5	Search Mylotarg	702
#6	Search (CMA 676) OR CMA-676	682
#7	Search (((CMA 676) OR CMA-676) OR Mylotarg) OR Gemtuzumab Ozogamicin	706
#8	Search ((((((CMA 676) OR CMA-676) OR Mylotarg) OR Gemtuzumab Ozogamicin)) AND (((leukemia) AND acute) AND Promyelocytic)) OR "Leukemia, Promyelocytic, Acute"[Mesh]	98
#9	Search (((((((CMA 676) OR CMA-676) OR Mylotarg) OR Gemtuzumab Ozogamicin))) AND ((((((leukemia) AND acute) AND Promyelocytic)) OR "Leukemia, Promyelocytic, Acute"[Mesh])) Filters: English; Polish	85

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 21.12.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
#1	gemtuzumab ozogamicin.ab,kw,ti.	877
#2	gemtuzumab ozogamicin.ab,kw,ti.	38
#3	CMA 676.ab,kw,ti	33
#4	Mylotarg.ab,kw,ti.	207
#5	1 or 2 or 3 or 4	997
#6	acute promyelocytic leukemia.ab,kw,ti.	7521
#7	APL.ab,kw,ti.	10217
#8	6 or 7	13377
#9	5 and 8	136
#10	limit 9 to (english or polish)	126

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 21.01.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
#1	("acute promyelocytic leukaemia"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	291
#2	("acute promyelocytic leukemia"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	291
#3	MeSH descriptor: [Leukemia, Promyelocytic, Acute] explode all trees	114
#4	#1 or #2 or #3	307
#5	("gemtuzumab-ozogamicin"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
#6	("gemtuzumab ozogamicin"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	124
#7	(CMA 676):ti,ab,kw	0
#8	(Mylotarg):ti,ab,kw	14
#9	#5 or #6 or #7 or #8	129
#10	#4 and #9	11