



**Opinia nr 65/2019**  
**z dnia 14 sierpnia 2019 r.**  
**Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku**  
**Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) we wskazaniu: przewlekła**  
**białaczka szpikowa (ICD-10 C92.1), 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 2019 poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa (ICD-10 C92.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

#### **Uzasadnienie opinii**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa że finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa (ICD-10 C92.1) za niezasadne.

Nie odnaleziono żadnych badań, które odnosiłyby się do skuteczności lub bezpieczeństwa zastosowania gemtuzumab ozogamycyny u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową.

Na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia można przypuszczać, że wnioskowaną populację stanowią pacjenci w fazie przetomu blastycznego.

Odnalezione wytyczne nie omawiają leczenia w przypadku nieskuteczności chemioterapii w fazie przetomu blastycznego, w tym również nie wskazują na możliwość zastosowania gemtuzumabu ozogamycyny.

#### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa (ICD-10 C92.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.).



## Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Przewlekła białaczka szpikowa (ang. *chronic myeloid leukemia*, CML) to nowotwór mieloproliferacyjny, którego istotą jest klonalny rozrost nowotworowo zmienionej wielopotencjalnej komórki macierzystej szpiku wskutek obecności genu fuzyjnego BCR-ABL1 zlokalizowanego na chromosomie Philadelphia. Faza przewlekła choroby, determinująca długość przeżycia chorego, przechodzi nagle w fazę przełomu blastycznego (przebieg 2-fazowy) lub częściej stopniowo poprzez fazę akceleracji (przebieg 3 fazowy). W fazie przełomu blastycznego dochodzi do wzrostu liczby komórek blastycznych (procent blastów przekracza określony pułap - najczęściej ustalany na poziomie 30%), co przypomina ostrą białaczkę. Choroba w fazie blastycznej przebiega bardzo szybko i agresywnie, wymaga też znacznie agresywniejszego leczenia, które często kończy się niepowodzeniem.

Roczna zapadalność na przewlekłą białaczkę szpikową wynosi około 1-1,5/100 000 osób z populacji ogólnej. Stanowi ona ~15% białaczek u dorosłych. Po 7 latach leczenia imatynibem odsetek całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej wynosi 82%, natomiast odsetek przeżyć wolnych od progresji choroby do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego odpowiednio 81% i 94%). Odsetek chorych, u których występuje progresja do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego jest największy w 2. roku terapii (2,8%), a następnie się zmniejsza i w 7. roku terapii wynosi 0,4%.

## Alternatywne technologie medyczne

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej założono, że u danego świadczeniobiorcy zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Wnioskowana populacja dotyczy pacjentów, u których zastosowano chemioterapię indukcyjną wg schematów:

- DAC – schemat leczenia składający się z daunorubicyny, cytarabiny i kladrybiny,
- CLAG – schemat składający się z kladrybiny, cytarabiny, filgrastyny,
- ICE – schemat składający się z ifosfamid, karboplatyny, etopozydu.

Można przypuszczać, że zlecenie MZ dotyczy pacjentów w fazie przełomu blastycznego, ponieważ w tej fazie CML stosuje się leczenie podobne do AML lub ALL. Odnalezione wytyczne nie omawiają leczenia w przypadku nieskuteczności chemioterapii w fazie przełomu blastycznego.

## 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 przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10: C92.1) co stanowi wskazanie pozarejestracyjne (off-label).

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

W wyniku wyszukiwania nie zidentyfikowano badań, które odnosiłyby się do skuteczności lub bezpieczeństwa zastosowania gemtuzumabu ozogamycyny u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową.

### *Bezpieczeństwo*

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (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.

W badaniu dotyczącym leczenia skojarzonego zebrano dane dotyczące bezpieczeństwa uwzględniające wybrane zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. *Treatment Emergent Adverse Event*) uznane za najbardziej istotne dla zrozumienia profilu bezpieczeństwa produktu Mylotarg, do których zaliczono krwotoki o dowolnym stopniu nasilenia, chorobę żylną-okluzyjną (VOD, ang. *veno-occlusive disease*) 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/zespół niewydolności zatokowej wątroby (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.

### *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 i pozostaje ona nieznaną.

### *Ograniczenia*

Podstawowym ograniczeniem jest fakt, iż nie zidentyfikowano badań, które odnosiłyby się do skuteczności lub bezpieczeństwa zastosowania gemtuzumab ozogamycyny u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową.

Dane dot. bezpieczeństwa pochodzą z badania, w którym uczestniczyli pacjenci z inną chorobą - ostrą białaczką szpikową, tym samym należy je traktować z dużą ostrożnością.

### *Efektywność technologii alternatywnych*

Nie zidentyfikowano technologii alternatywnych możliwych do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu.

### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Według ceny podanej we wniosku, koszt 3 miesięcznej terapii dla 1 pacjenta lekiem Mylotarg z perspektywy NFZ wynosi [REDAKTOWANE]. Nie zidentyfikowano alternatywnych, aktywnych technologii lekowych.

Zgodnie z przedłożonym wnioskiem Mylotarg ma być stosowany w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną. Do kosztów wnioskowanej terapii należy doliczyć koszty ww. leków, finansowanych w ramach listy leków refundowanych (podlista C, chemioterapia). We wniosku nie sprecyzowano dawkowania daunorubicyny i cytarabiny.

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

Z uwagi na brak opinii ekspertów, niemożliwe było oszacowanie populacji docelowej, stąd odstąpiono od oszacowania wpływu finansowania wnioskowanego leku na wydatki płatnika.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 5 dokumentów odnoszących się do leczenia przewlekłej białaczki szpikowej:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017
- Alberta Health Services (AHS) 2017
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013
- Polish Adult Leukemia Group (PALG) 2013

Odnalezione wytyczne nie omawiają leczenia w przypadku nieskuteczności chemioterapii w fazie przełomu blastycznego. Wytyczne nie wymieniają leku Mylotarg, jednak jest on zarejestrowany w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (AML).

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17.07.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.3211.2019.2.AB) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) 5 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, EAN 05415062328576, w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 247/2019 z dnia 12 sierpnia 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa (ICD-10: C92.1) oraz raportu nr OT.422.58.2019 Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa (ICD-10 C92.1). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.