



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny)**  
**we wskazaniu:**

w ramach programu lekowego „Leczenie ostrej białaczki szpikowej gemtuzumabem ozogamycyny (ICD-10 C92.0)”

**Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4331.4.2020

Data ukończenia: 02.07.2020 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Pfizer Polska Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Pfizer Polska Sp. z o.o.) 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Pfizer Polska Sp. z o.o.).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców nie dotyczy.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem nie dotyczy 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>Allo-HSCT</b>	allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
<b>Auto-HSCT</b>	autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
<b>AML</b>	ostra białaczka szpikowa
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>BSC</b>	najlepsze leczenie wspomagające
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CCLG- CLCN</b>	Children's Cancer and Leukaemia Group, Childhood Leukaemia Clinicians Network
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>ChT</b>	chemioterapia
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CLA</b>	kladrybina
<b>CLAG-M</b>	kladrybina, cytarabina, filgrastim, mitoksantron
<b>CR</b>	całkowita remisja
<b>CRi/CRp</b>	całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną/ całkowita remisja z niepełną regeneracją płytek krwi
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DA</b>	cytarabina, daunorubicyna
<b>DAC</b>	cytarabina, daunorubicyna, kladrybina
<b>EFS</b>	Przeżycie wolne od zdarzeń
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>ELN</b>	European Leukemia Network
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>FLAG</b>	fludarabina, duże dawki cytarabiny, czynnik wzrostu kolonii granulocytów
<b>FLAG-IDA</b>	fludarabina, duże dawki cytarabiny, czynnik wzrostu kolonii granulocytów, idarubicyna
<b>GO</b>	gemtuzumab ozogamycyny
<b>GVHD</b>	choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. <i>graft-versus-host disease</i> )
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)

<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IDAC</b>	średnie dawki cytarabiny
<b>IRC</b>	niezależna komisja ekspertów (ang. independent review committee)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>LD-AraC/ LDAC</b>	małe dawki cytarabiny
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MA</b>	mitoksantron + cytarabina
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MIDAC</b>	mitoksantron, cytarabina w średnich dawkach
<b>MTX</b>	mitoksantron
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PR</b>	częściowa odpowiedź
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RFS</b>	przeżycie wolne od nawrotu

<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SD</b>	stabilna choroba
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TEAE</b>	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. Treatment Emergent Adverse Event)
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
<b>VOD</b>	choroba wenookluzyjna wątroby (ang. veno-occlusive disease)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>7+3</b>	cytarabina w standardowych dawkach przez 7 dni oraz daunorubicyna przez 3 dni

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	26
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	26
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	27
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>28</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	28
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	28
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	30
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	30
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	30
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	33
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	35
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	35
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	35
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	36
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	42
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	46
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	46

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	47
4.3.	Komentarz Agencji .....	48
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>50</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	50
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	50
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	52
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	56
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	56
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	57
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	57
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	61
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	61
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	62
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	62
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	63
5.4.	Komentarz Agencji .....	63
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>65</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	65
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	65
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	66
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	70
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	71
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	72
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	75
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	77
6.4.	Komentarz Agencji .....	77
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>79</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>80</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>82</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>84</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>85</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>90</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>91</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>92</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>93</b>

## 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 29.01.2020 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1134.2019.12.AP

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 5 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 05415062328576
  - Wnioskowane wskazanie:  
W ramach programu lekowego „Leczenie ostrej białaczki szpikowej gemtuzumabem ozogamycyny (ICD-10 C92.0)”
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- PLN
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK             NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny  
Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

---

Wnioskodawca  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Żwirki i Wigury 16 B  
02-092 Warszawa, Polska

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 29.01.2020 r., znak PLR.4600.1134.2019.12.AP (data wpływu do AOTMiT 29.01.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 784, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 5 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 05415062328576

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 14.02.2020 r., znak OT.4331.4.2020.TI.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 05.03.2020 r. pismem znak 1380/05/03/2020/WG/H&V z dnia 05.03.2020 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Mylotarg stosowanego w leczeniu chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD-33 de novo, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej. Wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa 2020 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Mylotarg stosowanego w leczeniu chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD-33 de novo, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej. Wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa 2020 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku Mylotarg stosowanego w leczeniu chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD-33 de novo, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej. Wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa 2020 r.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Mylotarg stosowanego w leczeniu chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD-33 de novo, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej. Wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa 2020 r.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Mylotarg stosowanego w leczeniu chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD-33 de novo, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej. Wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa 2020 r.

Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Mylotarg:

- Odpowiedź na pismo AOTMiT nr OT.4331.4.2020.TI.2 – pismo Wnioskodawcy z dnia 05.03.2020 r. znak 1380/05/03/2020/WG/H&V

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 5 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 05415062328576
<b>Kod ATC</b>	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC:L01XC05
<b>Substancja czynna</b>	Gemtuzumab ozogamycyny
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie ostrej białaczki szpikowej gemtuzumabem ozogamycyny (ICD-10 C92.0)”
<b>Dawkowanie</b>	<p><i>Leczenie indukujące</i></p> <p>Zalecana dawka produktu MYLOTARG to 3 mg/m<sup>2</sup> pc./dawkę (do maksymalnej dawki - jedna fiołka 5 mg) podawane w 2-godzinnej infuzji w 1., 4. i 7. dniu leczenia w skojarzeniu z DNR w dawce 60 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę podawaną w infuzji przez 30 minut w okresie od 1. do 3. dnia leczenia oraz AraC w dawce 200 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę podawanym w ciągłej infuzji w okresie od 1. do 7. dnia leczenia.</p> <p>Jeżeli konieczny jest drugi cykl leczenia indukującego, produktu MYLOTARG nie należy podawać podczas tego cyklu. Podczas drugiego cyklu leczenia indukującego należy podawać wyłącznie DNR i AraC w następującym zalecanym schemacie dawkowania: DNR 35 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę w okresie od 1. do 2. dnia oraz AraC 1 g/m<sup>2</sup> pc. co 12 godzin w okresie od 1. do 3. dnia.</p> <p><i>Leczenie konsolidujące</i></p> <p>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 <math>1,0 \times 10^9</math> komórek/l przy liczbie płytek krwi wynoszącej co najmniej <math>100 \times 10^9/l</math> we krwi obwodowej bez transfuzji, zaleca się zastosowanie do 2 cykli leczenia konsolidującego w infuzji dożylną w schemacie DNR [60 mg/m<sup>2</sup> pc. przez 1 dobę (pierwszy cykl) lub 2 doby (drugi cykl)] w skojarzeniu z AraC w infuzji dożylną (1 g/m<sup>2</sup> pc. na 12 godzin podanych przez 2 godziny w okresie od 1. do 4. dnia) oraz produktem MYLOTARG w infuzji dożylną (3 mg/m<sup>2</sup> pc./dawkę przez 2 godziny do maksymalnej dawki równej jednej fiołce o mocy 5 mg w 1. dniu).</p>
<b>Droga podania</b>	dożylna
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<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 łączn ka, kwasu 4-(4-acetylofenoksy)butanowego (AcBut). Na podstawie danych pochodzących z badań nieklinicznych ustalono, że za aktywność przeciwnowotworową gemtuzumabu ozogamycyny odpowiedzialne jest wiązanie się koniugatu ADC z komórkami nowotworowymi wykazującymi ekspresję antygeny CD33, po którym następuje internalizacja powstałego w ten sposób kompleksu ADC-CD33 i wewnątrzkomórkowe uwalnianie dimetylohydrazdu N-acetylo-gamma-kalicheamycyny w wyniku rozkładu hydrolytycznego łączn ka. Aktywacja dimetylohydrazdu 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 dostarczania kalicheamycyny do białaczkowych komórek blastycznych konieczne jest wysycenie wysokiego odsetka miejsc antygenowych CD33. W badaniach <i>in vivo</i> pojedynczych substancji mierzono wysycenie miejsc docelowych (antygeny CD33) po podaniu produktu MYLOTARG pacjentom z nawrotową i oporną na leczenie AML. We wszystkich tych badaniach obserwowano prawie maksymalne wysycenie miejsc antygenowych CD33 po podaniu dawki produktu MYLOTARG przy wszystkich poziomach dawki równych co najmniej 2 mg/m<sup>2</sup> pc., co sugeruje, że do wiązania wszystkich dostępnych miejsc antygenowych CD33 wystarcza mała dawka gemtuzumabu ozogamycyny.</p>

Źródło: ChPL Mylotarg, zlecenie MZ

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	19.04.2018 r., EMA*
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy MYLOTARG jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z daunorubicyną (DNR) i cytarabiną (AraC) w leczeniu pacjentów w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD-33 (AML, ang. acute myeloid leukaemia) <i>de novo</i> , z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej (APL, ang. acute promyelocytic leukaemia).
<b>Status leku sierocego</b>	Tak
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Lek oznaczony symbolem czarnego trójkąta. Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania PSUR

Źródło: ChPL Mylotarg

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

W dniu 24 stycznia 2008 CHMP po ponownym rozpatrzeniu, potwierdził zalecenie odmowy dopuszczenia do obrotu. Zgodnie z dokumentem EMA numer EMEA/CHMP/5130/2008z dnia 24 stycznia 2008 r. odmowa dotyczyła wskazania: leczenie ostrej białaczki szpikowej AML z ekspresją antygenu CD-33+ w pierwszym nawrocie choroby, u pacjentów, którzy nie są kwalifikowani do intensywnej chemioterapii (wysokie dawki Ara-C), natomiast spełniają co najmniej jedno z następujących kryteriów: czas pierwszej remisji < 12 miesięcy lub wiek > 60 lat. Główne zastrzeżenia CHMP, które doprowadziły do zalecenia odmowy przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: CHMP wyraził obawę, że badania preparatu Mylotarg nie wykazały korzyści ze stosowania leku ze względu na sposób, w jaki zostały one zaprojektowane. Pełna remisja wystąpiła u niewielkiego odsetka pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby po jednym wcześniejszym kursie leczenia. Trudno było jednak porównać skuteczność preparatu Mylotarg i innych metod leczenia stosowanych w tej chorobie pod względem czasu utrzymywania się remisji, czasu do nasilenia się choroby lub wpływu leku na przeżywalność. Komitet zauważył, że stosowanie preparatu Mylotarg jest związane z działaniami niepożądanymi. Należy do nich ciężka i długotrwała supresja szpiku, powodująca spadek liczby leukocytów i płytek krwi, problemy dotyczące wątroby oraz działania niepożądane związane z wlewem dożylnym, takie jak dreszcze, gorączka i spadek ciśnienia tętniczego. CHMP uważał wówczas, że nie były dostępne wystarczające dowody na skuteczność preparatu Mylotarg w leczeniu ostrej białaczki szpikowej i dlatego korzyści ze stosowania tego leku nie przewyższały związanej z tym ryzyka<sup>1</sup>.

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<b>Opinia Rady Przejrzystości nr 263/2018 z dnia 01.10.2018 r.</b>	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyn) proszek, ampułka à 1 mg/ml, we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa FLT3+ (ICD10: C92.0) <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Brak randomizowanych badań, w których populacja w pełni odpowiadałaby analizowanemu problemowi, brak badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii gemtuzumabem ozogamycyny skojarzonym z sorafenem b em w populacji pacjentów z ostrą białaczką mieloblastyczną FLT3+ (ICD-10 C92.0), z wczesnym nawrotem choroby. (...) Natomiast zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego Mylotarg w skojarzeniu daunorubicyną i cytarabiną, wskazany jest do stosowania u pacjentów z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD-33. W związku z powyższym wskazanie z wniosku wykracza poza zapisy rejestracyjne dla produktu Mylotarg. Brak możliwości oceny stosunku korzyści do ryzyka stosowania.

<sup>1</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mylotarg-epar-refusal-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mylotarg-epar-refusal-public-assessment-report_en.pdf)

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Opinia AOTMiT nr 43/2018 z dnia 05.10.2018 r.</b></p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) we wskazaniu: ostra białaczka szp kowa FLT3+ (ICD10: C92.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Mając na względzie opinie Rady, wytyczne kliniczne oraz fakt, iż brak jest badań oceniających skuteczności i bezpieczeństwo terapii gemtuzumabem ozogamycyny skojarzonym z sorafenibem w populacji pacjentów z ostrą białaczką mieloblastyczną FLT3+ (ICD-10 C92.0) z wczesnym nawrotem choroby Prezes Agencji uznaje za niezasadne finansowanie wnioskowanej interwencji.</p>
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 27/2019 z dnia 04.02.2019 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny), proszek do sporządzania koncentratu, ampułka à 1 mg/ml, we wskazaniu: ostra białaczka promielocytowa (ICD-10: C92.4).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Jakkolwiek lek Mylotarg nie jest zarejestrowany do stosowania u pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL), skąpe dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania go w omawianym wskazaniu sugerują, że korzyści zdrowotne przeważają nad ryzykiem jego stosowania.</p>
<p><b>Opinia AOTMiT nr 7/2019 z dnia 08.02.2019 r.</b></p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) we wskazaniu: ostra białaczka promielocytowa (ICD-10: C92.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>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 (...).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 gemtuzumabuozogamycyny we wskazaniu: ostra białaczka promielocytowa (ICD-10: C92.4) w wyżej wymienionej populacji.</p>
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 247/2019 z dnia 12.08.2019 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny), 5 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, EAN 05415062328576, w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną, we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa (ICD-10: C92.1).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Zastosowanie Mylotargu w tym wskazaniu ma znamiona eksperymentu leczniczego o nieznanym stosunku korzyści do ryzyka stosowania i nie znajduje poparcia ani w wytycznych ani w opiniach ekspertów.</p>
<p><b>Opinia AOTMiT nr 65/2019 z dnia 14.08.2019 r.</b></p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 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</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>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 przełomu blastycznego. Odnalezione wytyczne nie omawiają leczenia w przypadku nieskuteczności chemioterapii w fazie przełomu blastycznego, w tym również nie wskazują na możliwość zastosowania gemtuzumabu ozogamycyny.</p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[ ] PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa

Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]
---	------------

### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego „Leczenie ostrej białaczki szpikowej gemtuzumabem ozogamycyny (ICD-10 C92.0)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[REDACTED]
Kryteria wykluczające udział w programie	[REDACTED]
Kryteria zakończenia udziału w programie	[REDACTED]
Określenie czasu leczenia GO w programie	[REDACTED]

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wskazanie objęte proponowanym programem lekowym obejmuje dwie populacje pacjentów:

1. chorych nieleczonych  $\geq 15$  roku życia oraz

Zgodnie z europejską rejestracją leku Mylotarg, [REDACTED]  
[REDACTED] Z kolei populacja chorych wcześniej nieleczonych  $\geq 15$  roku życia jest zgodna ze wskazaniem zarejestrowanym.

**Ostateczne analizy HTA, przedłożone przez Wnioskodawcę, obejmują wyłącznie populację chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną AML.** W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych [REDACTED] argumentowano w następujący sposób:

”  
[redacted]  
”

[redacted] Ta kwestia została omówiona szczegółowo w rozdz. 8 Uwagi do zapisów programu lekowego.

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, kwalifikować do niego będą się chorzy z [redacted] Zarejestrowane wskazanie dla leku Mylotarg nie ma takiego ograniczenia, natomiast można uznać że taki zapis ma swoje poparcie w wynikach badania rejestracyjnego ALFA-0701 (rozdz. 4.2.). Do tej kwestii odnosi się także ChPL Mylotarg:

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

Analitycy nie zgłaszają uwag względem kategorii refundacyjnej, grupy limitowej i poziomu odpłatności.

#### ➤ Rejestracja przez EMA<sup>2</sup>

Warto zauważyć, że podmiot odpowiedzialny dla leku Mylotarg wnioskuje do EMA o rejestrację leku we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonej AML de novo, w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną. Natomiast w wyniku oceny wniosku przez EMA uznano, by wskazanie obejmowało pacjentów od 15 r.ż.

Rejestracja przez EMA produktu leczniczego Mylotarg została oparta o główne badanie ALFA-0701, do którego kwalifikowano chorych w wieku 50-70 lat (patrz również rozdz. 4). Zdaniem EMA kryteria włączenia i wyłączenia w badaniu ALFA były akceptowalne. Uwzględnienie tylko pacjentów w wieku 50-70 lat nie zostało uznane za wadę, ponieważ taka populacja odzwierciedla reprezentatywną większość pacjentów z AML de novo kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii z zamiarem wyleczenia. Natomiast skuteczność u młodszych pacjentów, tj. w populacji chorych <50 r.ż. oparto na pełnej ekstrapolacji danych z badania ALFA. Uzgodniono, że Mylotarg ma pozytywny stosunek korzyści do ryzyka u wszystkich pacjentów z nowo zdiagnozowaną CD33+ AML w wieku 18 lat i powyżej. Jest to oparte na podobieństwie w charakterystyce choroby w analizowanych podgrupach wiekowych - uznano, że wszelkie powiązane (znane lub nieznanne) różnice biologiczne wynikające z wieku nie wpływają na zakładane kliniczne korzyści dla tej grupy pacjentów.

Natomiast kluczową sprawą dla Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) było wyznaczenie dolnej granicy wieku chorych, dla której ekstrapolacja skuteczności z badania ALFA będzie dopuszczalna. Powołano się na duże badanie przeprowadzone wśród populacji pediatrycznej, oceniające wpływ wieku na biologię AML oraz odpowiedź na leczenie. W badaniu tym różnice zaobserwowano głównie u niemowląt, zaś wśród nastolatków i młodych dorosłych (TYA, ang. Teenagers and young adults) nie zostały one zidentyfikowane. Ponadto, w badaniach prospektywnych, które obejmowały zarówno chorych pediatrycznych jak i dorosłych, nie raportowano żadnych różnic w wynikach w populacji TYA. W opinii CHMP znajduje to odzwierciedlenie w praktyce klinicznej, ponieważ w rzeczywistości pacjenci TYA z AML de novo mogą być leczeni przy użyciu protokołów dla dorosłych, takich jak chemioterapia indukcyjna 3 + 7.

<sup>2</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mylotarg-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mylotarg-epar-public-assessment-report_en.pdf) (dostęp: 15.06.2020)



Podsumowując, w oparciu o podobieństwo choroby uznano, że pacjenci TYA w wieku 15-17 lat z AML CD33+ mogą odnieść takie same korzyści z chemioterapii indukcyjnej 3 + 7 w połączeniu z Mylotarg, jak dorośli. Zostało to także wykazane w metaanalizie, którą przedstawiono jako dodatkowy dowód popierający założenia o skuteczności leku wśród chorych <50 lat. W ramach tej metaanalizy w podgrupie pacjentów w wieku 15–29 lat (n = 132) wykazano trend dla skuteczności podobny do ogólnej populacji, jeśli nie nieco lepszy. Jeśli chodzi o bezpieczeństwo leku, zwrócono uwagę, że śmiertelność 30-dniowa i 60-dniowa wśród pacjentów w wieku 15–29 lat w ramieniu Mylotarg była równa zero. Potwierdziło to, iż młodzi pacjenci lepiej tolerują intensywną chemioterapię niż osoby starsze.

#### ➤ Rejestracja Mylotarg przez FDA

Warto wspomnieć, że rejestracja leku przez FDA różni się od wskazania zarejestrowanego przez EMA. Zgodnie z FDA produkt leczniczy Mylotarg jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu także w nawrotowej lub odpornej postaci AML u chorych od 2 r.ż.<sup>3</sup> Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Rejestracja produktu leczniczego Mylotarg przez EMA i FDA**

EMA	FDA
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 <b>wcześnie nieleczoną</b> ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD-33 de novo, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej	MYLOTARG jest wskazany w: <ul style="list-style-type: none"> <li>leczeniu <b>nowo zdiagnozowanych</b> dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD-33 w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną lub w monoterapii;</li> <li>leczeniu <b>nawrotowej lub odpornej AML</b> z ekspresją antygenu CD-33 u pacjentów dorosłych i pediatrycznych <math>\geq 2</math> roku życia w monoterapii.</li> </ul>

Zarówno w przypadku EMA, jak i FDA, rejestracja wskazania obejmującego nowo zdiagnozowanych pacjentów z AML została oparta o badanie **ALFA-0701**. Badanie to zostało przedstawione w rozdz. 4. Ocena analizy klinicznej.

Z kolei podstawą rejestracji przez FDA produktu Mylotarg w leczeniu nawrotowej lub odpornej AML u chorych od 2 r.ż. było badanie **MyloFrance-1**. Badanie MyloFrance-1 było badaniem otwartym, jednoramiennym, II fazy. Do badania kwalifikowano dorosłych pacjentów z AML CD33+ w pierwszym nawrocie choroby. Badany schemat składał się z pojedynczego cyklu GO (Mylotarg) w dawce 3 mg/m<sup>2</sup> podawanego w dniach 1, 4 oraz 7. W skład terapii konsolidacyjnej wchodziła cytarabina podawana dożylnie co 12 h przez 3 dni (w dawce 3 g/m<sup>2</sup> u pacjentów <55 lat lub 1 g/m<sup>2</sup> u osób  $\geq 55$  lat i/lub z kliresem kreatyniny <50 ml/min). W badaniu uczestniczyło 57 pacjentów, a mediana wieku wyniosła 64 lata (zakres 22-80 lat). 78% badanych było pośrodkowego ryzyka cytogenetycznego, a 22% stanowili chorzy z niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym. Skuteczność Mylotarg została wykazana na podstawie wskaźnika całkowitej remisji (CR) i czasu trwania remisji. Wśród badanej kohorty, 15 osób (26%, 95%CI: 16%; 40%) uzyskało CR w wyniku pojedynczego kursu leku Mylotarg. Natomiast mediana czasu wolnego od nawrotu wyniosła 11,6 miesięcy.

<sup>3</sup> [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/761060.bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761060.bl.pdf) (dostęp: 12.03.2020)

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Ostra białaczka mieloblastyczna, szpikowa (AML, ang. acute myeloid leukemia) jest chorobą, w której dochodzi do klonalnej proliferacji i kumulacji niedojrzałych morfologicznie i czynnościowo komórek blastycznych, wywodzących się z prekursorowej, stransformowanej nowotworowo komórki mieloidalnej. Naciekanie szpiku przez komórki białaczkowe prowadzi do niewydolności prawidłowej hematopoezy i w konsekwencji do niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii (PTOK 2013).

### Epidemiologia

Ostre białaczki szpikowe stanowią około 80% wszystkich ostrych białaczek występujących u dorosłych. Zapadalność na AML u osób rasy białej wynosi średnio 3,66/100 000 mieszkańców/rok i zwiększa się znacząco wraz z wiekiem (10/100 000/rok u osób > 60. r.ż. oraz 25/100 000/rok u osób > 80. r.ż.) (www.seer.cancer.gov). Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety (4,56 vs. 3,0/100 000/rok) (PTOK 2013).

### Etiologia i patogeneza

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

Tabela 7. Czynniki związane z ryzykiem wystąpienia ostrej białaczki szpikowej

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

### Objawy kliniczne

Najważniejsze objawy kliniczne AML są konsekwencją obecności komórek białaczkowych w szpiku, krwi obwodowej oraz innych narządach. Naciekanie szpiku przez patologiczne blasty prowadzi do niewydolności prawidłowej hematopoezy i w rezultacie do niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii. Objawy związane z niedokrwistością to: osłabienie, pogorszenie tolerancji wysiłku fizycznego, zawroty głowy, zasłabnięcia, pojawienie się lub nasilenie dolegliwości stenokardialnych. Objawy skazy krwotocznej mogą wynikać z małopłytkowości i występować pod postacią wybroczyn na skórze i błonach śluzowych jamy ustnej, krwawienia z nosa i z dziąseł, przedłużających się krwawień miesięcznych u kobiet, zagrażających życiu krwotoków z przewodu pokarmowego, dróg rodnych lub krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Objawy skazy krwotocznej mogą również wystąpić w przebiegu zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, disseminated intravascular coagulation), typowego zwłaszcza dla ostrej białaczki promielocytowej (APL, acute promyelocytic leukemia). Objawami związanymi z neutropenią mogą być zakażenia bakteryjne i grzybicze w różnych narządach i tkankach (często o ciężkim przebiegu) oraz owrzodzenia neutropeniczne błon śluzowych jamy ustnej.

Do objawów klinicznych związanych z obecnością komórek białaczkowych we krwi obwodowej należy przede wszystkim zespół objawów chorobowych wynikających z leukostazy na skutek zaburzeń przepływu krwi w mikrokrążeniu ustrojowym z powodu jej nadmiernej lepkości (w przebiegu hiperleukocytozy). Należą do niego



między innymi: niewydolność serca, zaburzenia czynności OUN (od splątania do utraty przytomności), zaburzenia widzenia, bóle głowy, objawy hipoksemii związane ze zmniejszonym przepływem krwi w naczyniach płucnych.

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

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

### Czynniki rokownicze

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

Analiza materiału klinicznego dużych grup kooperacyjnych (SWOG/ECOG, MRC (ang. *Medical Research Council* – Rada Badań Medycznych), CALGB (ang. *Cancer and Leukemia Group B* – grupa ds. nowotworów i białaczek) pozwoliła na zaproponowanie podziału chorych na AML na trzy grupy ryzyka cytogenetycznego w zależności od znaczenia prognostycznego stwierdzanych zmian chromosomalnych. Ponadto, do oceny ryzyka wykorzystuje się także klasyfikację cytogenetyczno-molekularną opracowaną przez ekspertów ELN (ang. *European LeukemiaNet* – Europejska Sieć Białaczkowa) [ELN 2017, Kata 2011, PTOK 2013].

Tabela 8. Ocena ryzyka AML

Rokowanie	Zaburzenia genetyczne		
	Klasyfikacja SWOG/ECOG	Klasyfikacja MRC	Klasyfikacja ELN 2017
<b>Korzystne</b>	t(15;17) – z jakąkolwiek inną aberracją inv(16)/t(16;16)/del(16q) – z jakąkolwiek inną aberracją t(8;21) - bez del(9q) lub złożonego kariotypu	analogiczne jak SWOG/ECOG z wyjątkiem: t(8;21) – z jakąkolwiek inną aberracją	t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1;q22) lub t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 kariotyp prawidłowy z mutacją NPM1 bez FLT3-ITD lub z FLT3-ITD <sup>niski</sup> * kariotyp prawidłowy z bialleliczną mutacją CEBPA
<b>Pośrednie</b>	+8, -Y, +6, del(12p) normalny kariotyp	analogiczne jak SWOG/ECOG z wyjątkiem: zmiany w 11q23, del(9q), del(7q) – bez innych zmian złożony kariotyp ( $\geq 3$ zmiany, ale $< 5$ zmian) wszystkie zmiany o nieokreślonym znaczeniu prognostycznym	kariotyp prawidłowy z mutacją NPM1 z FLT3-ITD <sup>wysoki</sup> * dziki typ NPM1 bez FLT3-ITD lub z FLT3-ITD <sup>niski</sup> * (bez zaburzeń genetycznych zaklasyfikowanych jako niekorzystne) t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A
<b>Niekorzystne</b>	-5/del(5q), -7/del(7q) t(8;21) z del(9q) lub złożonym kariotypem inv(3q), zmiany 11q23, 20q21q, del(9q), t(6;9) t(9;22), zmiany 17p	analogiczne jak SWOG/ECOG z wyjątkiem: złożony kariotyp ( $\geq 5$ zmian)	t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 t(v;11q23.3); rearanżacje KMT2A t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1

	złożony kariotyp ( $\geq 3$ zmiany)		inv(3)(q21.3q26.2) lub t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2,MECOM(EV11) -5 lub del(5q); -7; -17/abn(17p) Złożony kariotyp**, kariotyp monosomalny*** dziki typ NPM1 i FLT3-ITD <sup>wysoki*</sup> Mutacja RUNX1 Mutacja ASXL1 Mutacja TP53
--	-------------------------------------	--	---

\*stosunek FLT3-ITD do FLT3 normalnego  $<0,5$  (niski) lub  $\geq 0,5$  (wysoki)

\*\* $\geq 3$  niezależne aberracje cytogenetyczne, bez 1 z nawracających translokacji lub inwersji wskazanych przez WHO

\*\*\*obecność 1 pojedynczej monosomii (z wyłączeniem utraty X lub Y) w połączeniu z co najmniej 1 dodatkową monosomią lub strukturalną nieprawidłowością chromosomów (z wyłączeniem czynnika wiążącego rdzeń (CBF, ang. *core binding factor*))

Źródło: APD Wnioskodawcy

### Rokowanie

Nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 miesięcy od rozpoznania, najczęściej wśród objawów infekcji lub skazy krwotocznej małopłytkowej. U chorych otrzymujących standardowe leczenie indukujące CR uzyskuje się w 50-80% przypadków. Odsetek uzyskiwanych remisji jest niższy u osób w starszym wieku. U 60–85% chorych w ciągu 2–3 lat od uzyskania remisji występuje nawrót białaczki. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby zależy głównie od grupy ryzyka cytogenetycznego AML. Przyczyną zgonu chorych z lekoopornym nawrotem białaczki jest najczęściej infekcja lub skaza krwotoczna (PTOK 2013).

Źródło: opracowano na podstawie AWA nr OT.4331.1.2019

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

### Dane NFZ

**Tabela 9. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: C92.0 na podstawie danych NFZ**

L. chorych w podziale na kategorie wiekowe	2016	2017	2018	2019
liczba pacjentów $\geq 15$ roku życia	157487	165570	217775	124573
liczba pacjentów $\geq 15$ i $18 <$ roku życia	3598	2667	2331	793

### Opinie ekspertów

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano opinię od 2 z nich.

**Tabela 10. Liczba chorych na podstawie opinii ekspertów**

Wskazanie	Obecna liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	
<b>Prof. dr hab. n. med. A. Wierzbowska - Klinika Hematologii UM w Łodzi</b>				
Chorzy kwalifikujący się do intensywnej chemioterapii indukującej z AML z ekspresją antygenu CD33:	<b>dotychczas nieleczeni <math>\geq 18</math> r.ż.</b>	~250	~750	~35%
<b>Prof. dr hab. med. J. Styczyński – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej</b>				

Chorzy kwalifikujący się do intensywnej chemioterapii indukującej z AML z ekspresją antygenu CD33:	<b>dotychczas nieleczeni ≥15 r.ż.</b>	30	15	0

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących terapii ostrej białaczki szpikowej, w dniu 17 lutego 2020 r. przeszukano strony internetowe następujących organizacji:

- Guidelines International Network (GIN; <http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE; <https://www.nice.org.uk/>);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC; <https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International (<http://english.prescrire.org/>);
- National Guideline Clearinghouse (NGC; <https://www.guideline.gov/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN; <http://www.sign.ac.uk/>);
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>);
- UpToDate (<https://www.uptodate.com/home/>);
- DynaMed Plus (<http://www.dynamed.com/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ; <https://www.ahrq.gov/>);
- Orphanet Journal of Rare Diseases (<https://ojrd.biomedcentral.com/>);
- National Organization for Rare Disorders (<https://rarediseases.org/rare-diseases/amyloidosis/>).

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi (PTOK 2020, ESMO 2020, ELN 2017 i NCCN 2019) podstawą leczenia indukującego osób dorosłych z ostrą białaczką szpikową (AML) kwalifikujących się do chemioterapii jest tzw. schemat 3+7, czyli chemioterapia złożona z antracykliny podawanej przez 3 dni i z cytarabiny stosowanej przez 7 dni. Wytyczne europejskie ESMO 2020 oraz amerykańskie NCCN 2019 w przypadku chorych z korzystnym lub pośrednim ryzykiem cytogenetycznym i obecnością antygenu CD33 rekomendują dodanie do w/w schematu **gemtuzumabu ozogamycyny (GO)**. Preferowaną przez wytyczne opcją leczenia konsolidującego jest cytarabina w średnich lub wysokich dawkach, opcjonalnie z dodaniem daunorubicyny i GO (ESMO 2020, NCCN 2019).

W przypadku populacji pediatrycznej rekomenduje się zastosowanie leczenia indukcyjnego złożonego z cytarabiny w skojarzeniu z antracykliną (CCLG/CLCN 2016) lub mitoksantronem (Creutzig 2012). W przypadku wznowy choroby rekomenduje się reindukcję chemioterapii i przeszczepienie alloSCT (Creutzig 2012).

Należy wspomnieć, że produkt leczniczy Mylotarg został zarejestrowany przez EMA w 2018 r., a przez FDA w 2017 r. W związku z tym wytyczne ELN 2017, CCLG/CLCG 2016 oraz Creutzig 2012 zostały opublikowane przed rejestracją leku.

Wnioskodawca w ramach APD przedstawił wytyczne kanadyjskie CCO 2016, jednak zgodnie z treścią tego dokumentu wymaga on i jest w trakcie aktualizacji, tak by odzwierciedlał aktualne dowody i praktykę, dlatego odstąpiono od jego przedstawienia.

Najważniejsze informacje z uwzględnionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje																					
<b>Populacja dorosłych</b>																						
<b>PTOK 2020</b>	Standardowe leczenie pacjentów z AML dzieli się na indukację remisji (indukujące) i leczenie po uzyskaniu remisji (poremisyjne).																					
	<b>Leczenie AML u chorych poniżej 60-65 roku życia</b>																					
	Podstawą CTH indukującej jest antybiotyk antracyklinowy podawany przez 3 kolejne dni w skojarzeniu z arabinozydem cytozyny (Ara-C) stosowanym przez 7 dni (terapia „3 + 7”). Dołączenie trzeciego leku (np. etopozyny, 6-tioguaniny, topotekanu lub fludarabiny) nie poprawia skuteczności leczenia indukującego i nie jest rekomendowane. Wyniki badania Grupy PALG ( <i>Polish Adult Leukemia Group</i> ) wykazały natomiast korzystny wpływ dodania kładrybiny do schematu „3 + 7” (protokół DAC). Metaanaliza 5 randomizowanych badań wskazuje, że dołączenie przeciwciała monoklonalnego anty-CD33 — <b>gemtuzumabu ozogamycyny (GO)</b> — do standardowej CTH indukującej istotnie obniża ryzyko nawrotu i wydłuża OS, zwłaszcza u chorych z grup korzystnego i pośredniego ryzyka cytogenetycznego. Należy podkreślić, że po wycofaniu akceptacji przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, <i>Food and Drug Administration</i> ) GO jest dostępny do zastosowania w leczeniu jedynie w ramach badań klinicznych.																					
	<b>Terapia indukcyjna:</b>																					
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th data-bbox="325 725 528 754">Cykl</th> <th data-bbox="528 725 1174 754">Schemat</th> <th data-bbox="1174 725 1505 754">Poziom rekomendacji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="325 754 1505 784" style="text-align: center;">Chemioterapia „3+7”</td> </tr> <tr> <td data-bbox="325 784 528 904">DNR + Ara-C (DA)</td> <td data-bbox="528 784 1174 904">Daunorubicyna (DNR) 60–90 mg/m<sup>2</sup>/d. dni 1.–3. Cytarabina (Ara-C) 100–200 mg/m<sup>2</sup>/d. c.i. dni 1.–7.</td> <td data-bbox="1174 784 1505 904">IA</td> </tr> <tr> <td data-bbox="325 904 528 965">IDA + Ara-C (IA)</td> <td data-bbox="528 904 1174 965">Idarubicyna (IDA) 10–12 mg/m<sup>2</sup>/d. dni 1.–3. Ara-C 100–200 mg/m<sup>2</sup>/d. c.i. dni 1.–7.</td> <td data-bbox="1174 904 1505 965">IA</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="325 965 1505 994" style="text-align: center;">Chemioterapia „3+7” w skojarzeniu z 3 lekami</td> </tr> <tr> <td data-bbox="325 994 528 1144">DNR + Ara-C + kładrybina (DAC)</td> <td data-bbox="528 994 1174 1144">DNR 60 mg/m<sup>2</sup>/d. dni 1.–3. Ara-C 200 mg/m<sup>2</sup>/d. w 20-godz. wlewie i.v. dni 1.–7. Kładrybina (2-CdA) 5 mg/m<sup>2</sup>/d. w 2-godz. infuzji przed Ara-C dni 1.–5.</td> <td data-bbox="1174 994 1505 1144">IA</td> </tr> <tr> <td data-bbox="325 1144 528 1218">DNR+ Ara-C + midostauryna</td> <td data-bbox="528 1144 1174 1218">DNR 60 mg/m<sup>2</sup>/d., dni 1.–3. Ara-C 200 mg/m<sup>2</sup>/d. c.i., dni 1.–7. Midostauryna 50 mg p.o. 2 ×/d., dni 8.–22.</td> <td data-bbox="1174 1144 1505 1218">IA u chorych z mutacją FLT-3</td> </tr> </tbody> </table>	Cykl	Schemat	Poziom rekomendacji	Chemioterapia „3+7”			DNR + Ara-C (DA)	Daunorubicyna (DNR) 60–90 mg/m <sup>2</sup> /d. dni 1.–3. Cytarabina (Ara-C) 100–200 mg/m <sup>2</sup> /d. c.i. dni 1.–7.	IA	IDA + Ara-C (IA)	Idarubicyna (IDA) 10–12 mg/m <sup>2</sup> /d. dni 1.–3. Ara-C 100–200 mg/m <sup>2</sup> /d. c.i. dni 1.–7.	IA	Chemioterapia „3+7” w skojarzeniu z 3 lekami			DNR + Ara-C + kładrybina (DAC)	DNR 60 mg/m <sup>2</sup> /d. dni 1.–3. Ara-C 200 mg/m <sup>2</sup> /d. w 20-godz. wlewie i.v. dni 1.–7. Kładrybina (2-CdA) 5 mg/m <sup>2</sup> /d. w 2-godz. infuzji przed Ara-C dni 1.–5.	IA	DNR+ Ara-C + midostauryna	DNR 60 mg/m <sup>2</sup> /d., dni 1.–3. Ara-C 200 mg/m <sup>2</sup> /d. c.i., dni 1.–7. Midostauryna 50 mg p.o. 2 ×/d., dni 8.–22.	IA u chorych z mutacją FLT-3
	Cykl	Schemat	Poziom rekomendacji																			
	Chemioterapia „3+7”																					
	DNR + Ara-C (DA)	Daunorubicyna (DNR) 60–90 mg/m <sup>2</sup> /d. dni 1.–3. Cytarabina (Ara-C) 100–200 mg/m <sup>2</sup> /d. c.i. dni 1.–7.	IA																			
IDA + Ara-C (IA)	Idarubicyna (IDA) 10–12 mg/m <sup>2</sup> /d. dni 1.–3. Ara-C 100–200 mg/m <sup>2</sup> /d. c.i. dni 1.–7.	IA																				
Chemioterapia „3+7” w skojarzeniu z 3 lekami																						
DNR + Ara-C + kładrybina (DAC)	DNR 60 mg/m <sup>2</sup> /d. dni 1.–3. Ara-C 200 mg/m <sup>2</sup> /d. w 20-godz. wlewie i.v. dni 1.–7. Kładrybina (2-CdA) 5 mg/m <sup>2</sup> /d. w 2-godz. infuzji przed Ara-C dni 1.–5.	IA																				
DNR+ Ara-C + midostauryna	DNR 60 mg/m <sup>2</sup> /d., dni 1.–3. Ara-C 200 mg/m <sup>2</sup> /d. c.i., dni 1.–7. Midostauryna 50 mg p.o. 2 ×/d., dni 8.–22.	IA u chorych z mutacją FLT-3																				
<b>Terapia poremisyjna:</b>																						

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje																								
	<div style="text-align: center;"> <p><b>Leczenie poremisyjne</b></p> <p>Ocena ryzyka</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 30%;"> <p>Niskie CBF-AML NK-AML NPM1(+) FLT3-ITD (-) NK-AML CEBPmut<sup>(+/+)</sup></p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 30%;"> <p>Pośrednie-1 i -2 Kariotyp <i>intermediate-risk</i> NK-AML CEBPmut<sup>(+/+)</sup></p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 30%;"> <p>Wysokie Kariotyp <i>high-risk</i> wg SWOG FLT3-ITD+ Brak CR po 1. cyklu AML wtórna lub po MDS/MPN</p> </div> </div> <p>Ocena MRD (po każdym cyklu)</p> <p>MRD (-)</p> <p>MRD (+)</p> <p>MRD (-)</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 20px;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 20%;">Konsolidacja</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 20%;">auto-HSCT</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 20%;">allo-HSCT</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 20%;">Badania kliniczne/ nowe leki</div> </div> </div>																								
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th data-bbox="325 1108 719 1144">Grupa ryzyka wg ELN</th> <th data-bbox="719 1108 1114 1144">Schemat chemioterapii</th> <th data-bbox="1114 1108 1497 1144">Poziom rekomendacji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="325 1144 719 1480" rowspan="3">Korzystne</td> <td data-bbox="719 1144 1114 1323">2-4 cykle konsolidujące z pośrednimi dawkami Ara-C (ID-Ara-C) —Ara-C 1-1,5 g/m2 co 12 h i.v./3 dni (dni 1., 3., 5.) lub —Ara-C 1-1,5 g/m2/d./5-6 dni</td> <td data-bbox="1114 1144 1497 1323">IA</td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1323 1114 1447">2-4 cykle konsolidujące z dużymi dawkami Ara-C (HD-Ara-C) —Ara-C 2-3 g/m2 co 12 h i.v./3 dni (dni 1., 3., 5.)</td> <td data-bbox="1114 1323 1497 1447">IA</td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1447 1114 1480">auto-HSCT</td> <td data-bbox="1114 1447 1497 1480">IB</td> </tr> <tr> <td data-bbox="325 1480 719 1895" rowspan="4">Pośrednie*</td> <td data-bbox="719 1480 1114 1547">allo-HSCT od MS bD lub MUD</td> <td data-bbox="1114 1480 1497 1547">IA (MSibD) IIA (MUD)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1547 1114 1738">2-4 cykle konsolidujące z pośrednimi dawkami Ara-C (ID-Ara-C) —Ara-C 1-1,5 g/m2 co 12 h i.v./3 dni (dni 1., 3., 5.) lub —Ara-C 1-1,5 g/m2/d./5-6 dni</td> <td data-bbox="1114 1547 1497 1738">IA</td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1738 1114 1850">2-4 cykle konsolidujące z dużymi dawkami Ara-C (HD-Ara-C) —Ara-C 2-3 g/m2 co 12 h i.v./3 dni (dni 1., 3., 5.)</td> <td data-bbox="1114 1738 1497 1850">IA</td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1850 1114 1895">auto-HSCT</td> <td data-bbox="1114 1850 1497 1895">IB</td> </tr> <tr> <td data-bbox="325 1895 719 1962">Wysokie*</td> <td data-bbox="719 1895 1114 1962">allo-HSCT od MS bD lub MUD</td> <td data-bbox="1114 1895 1497 1962">IA (MSibD) IIA (MUD)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Chorzy z mutacją <i>FLT3</i> mogą odnieść korzyść z dołączenia midostauryny po każdym cyklu chemioterapii konsolidującej</p>			Grupa ryzyka wg ELN	Schemat chemioterapii	Poziom rekomendacji	Korzystne	2-4 cykle konsolidujące z pośrednimi dawkami Ara-C (ID-Ara-C) —Ara-C 1-1,5 g/m2 co 12 h i.v./3 dni (dni 1., 3., 5.) lub —Ara-C 1-1,5 g/m2/d./5-6 dni	IA	2-4 cykle konsolidujące z dużymi dawkami Ara-C (HD-Ara-C) —Ara-C 2-3 g/m2 co 12 h i.v./3 dni (dni 1., 3., 5.)	IA	auto-HSCT	IB	Pośrednie*	allo-HSCT od MS bD lub MUD	IA (MSibD) IIA (MUD)	2-4 cykle konsolidujące z pośrednimi dawkami Ara-C (ID-Ara-C) —Ara-C 1-1,5 g/m2 co 12 h i.v./3 dni (dni 1., 3., 5.) lub —Ara-C 1-1,5 g/m2/d./5-6 dni	IA	2-4 cykle konsolidujące z dużymi dawkami Ara-C (HD-Ara-C) —Ara-C 2-3 g/m2 co 12 h i.v./3 dni (dni 1., 3., 5.)	IA	auto-HSCT	IB	Wysokie*	allo-HSCT od MS bD lub MUD	IA (MSibD) IIA (MUD)
Grupa ryzyka wg ELN	Schemat chemioterapii	Poziom rekomendacji																							
Korzystne	2-4 cykle konsolidujące z pośrednimi dawkami Ara-C (ID-Ara-C) —Ara-C 1-1,5 g/m2 co 12 h i.v./3 dni (dni 1., 3., 5.) lub —Ara-C 1-1,5 g/m2/d./5-6 dni	IA																							
	2-4 cykle konsolidujące z dużymi dawkami Ara-C (HD-Ara-C) —Ara-C 2-3 g/m2 co 12 h i.v./3 dni (dni 1., 3., 5.)	IA																							
	auto-HSCT	IB																							
Pośrednie*	allo-HSCT od MS bD lub MUD	IA (MSibD) IIA (MUD)																							
	2-4 cykle konsolidujące z pośrednimi dawkami Ara-C (ID-Ara-C) —Ara-C 1-1,5 g/m2 co 12 h i.v./3 dni (dni 1., 3., 5.) lub —Ara-C 1-1,5 g/m2/d./5-6 dni	IA																							
	2-4 cykle konsolidujące z dużymi dawkami Ara-C (HD-Ara-C) —Ara-C 2-3 g/m2 co 12 h i.v./3 dni (dni 1., 3., 5.)	IA																							
	auto-HSCT	IB																							
Wysokie*	allo-HSCT od MS bD lub MUD	IA (MSibD) IIA (MUD)																							

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje																														
	<p><b><u>Leczenie AML u chorych powyżej 60-65 roku życia</u></b>            Należy podkreślić, że chorzy z grupy niekorzystnego ryzyka cytogenetycznego mają niskie szanse na uzyskanie CR za pomocą standardowej CTH i powinni być w pierwszej kolejności leczeni w ramach badań klinicznych.</p> <p><b>Terapia indukcyjna</b></p> <table border="1" data-bbox="325 421 1501 725"> <thead> <tr> <th>Cykl</th> <th>Schemat</th> <th>Poziom rekomendacji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DNR + Ara-C (DA)</td> <td>DNR 60-90 mg/m<sup>2</sup>/d., dni 1.-3. Ara-C 100-200 mg/m<sup>2</sup>/d. c.i., dni 1.-7.</td> <td>IA</td> </tr> <tr> <td>IDA + Ara-C (IA)</td> <td>IDA 10-12 mg/m<sup>2</sup>/d., dni 1.-3. Ara-C 100-200 mg/m<sup>2</sup>/d. c.i., dni 1.-7.</td> <td>IA</td> </tr> <tr> <td>DNR + Ara-C + kladrybina (DAC)</td> <td>DNR 45 mg/m<sup>2</sup>/d., dni 1.-3. Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup>/d. c.i., dni 1.-7. Kladrybina 5 mg/m<sup>2</sup>/d. w 2-godz. Infuzji przed Ara-C, dni 1.-5.</td> <td>IB*</td> </tr> </tbody> </table> <p>* W populacji chorych młodszych (60–65 lat) cechujących się korzystnym i pośrednim ryzykiem cytogenetycznym</p> <p><b>Leczenie poremisyjne</b></p> <table border="1" data-bbox="325 824 1501 1570"> <thead> <tr> <th>Grupa ryzyka wg ELN</th> <th>Schemat chemioterapii</th> <th>Poziom rekomendacji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Korzystne</td> <td><b>2–3 cykle konsolidujące z pośrednimi dawkami Ara-C (ID-Ara-C)</b> —Ara-C 0,5-1 g/m<sup>2</sup> co 12 h i.v./3 dni lub —Ara-C 1-1,5 g/m<sup>2</sup>/d./5-6 dni</td> <td>IIIB</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Pośrednie</td> <td>allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem od MSibD lub MUD*</td> <td>IIA</td> </tr> <tr> <td><b>1–2 cykle konsolidujące z pośrednimi dawkami Ara-C (ID-Ara-C)</b> —Ara-C 0,5-1 g/m<sup>2</sup> co 12 h i.v./3 dni lub —Ara-C 1-1,5 g/m<sup>2</sup>/d./5-6 dni</td> <td>IIIC</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Wysokie*</td> <td>allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem od MSibD lub MUD*</td> <td>IIA</td> </tr> <tr> <td><b>1–2 cykle konsolidujące z pośrednimi dawkami Ara-C (ID-Ara-C)</b> —Ara-C 0,5-1 g/m<sup>2</sup> co 12 h i.v./3 dni lub —Ara-C 1-1,5 g/m<sup>2</sup>/d./5-6 dni</td> <td>IIIC</td> </tr> </tbody> </table> <p>*U chorych z HCT-CI (<i>Hematopoietic Cell Transplantation — Comorbidity Index</i>) &lt; 3</p> <p><b><u>Postępowanie na leczenie indukujące po nawrocie i oporności</u></b>            Wyniki badań wskazują, allo-HSCT po uzyskaniu CR jest jedyną metodą umożliwiającą wydłużenie OS u chorych z oporną i nawrotową AML. W przypadku braku możliwości uzyskania remisji można wykonać allo-HSCT w aktywnej chorobie. Dotychczas nie ma standardowego postępowania u chorych z oporną i nawrotową AML, dlatego rekomenduje się leczenie w ramach badań klinicznych z wykorzystaniem nowych leków.</p>			Cykl	Schemat	Poziom rekomendacji	DNR + Ara-C (DA)	DNR 60-90 mg/m <sup>2</sup> /d., dni 1.-3. Ara-C 100-200 mg/m <sup>2</sup> /d. c.i., dni 1.-7.	IA	IDA + Ara-C (IA)	IDA 10-12 mg/m <sup>2</sup> /d., dni 1.-3. Ara-C 100-200 mg/m <sup>2</sup> /d. c.i., dni 1.-7.	IA	DNR + Ara-C + kladrybina (DAC)	DNR 45 mg/m <sup>2</sup> /d., dni 1.-3. Ara-C 100 mg/m <sup>2</sup> /d. c.i., dni 1.-7. Kladrybina 5 mg/m <sup>2</sup> /d. w 2-godz. Infuzji przed Ara-C, dni 1.-5.	IB*	Grupa ryzyka wg ELN	Schemat chemioterapii	Poziom rekomendacji	Korzystne	<b>2–3 cykle konsolidujące z pośrednimi dawkami Ara-C (ID-Ara-C)</b> —Ara-C 0,5-1 g/m <sup>2</sup> co 12 h i.v./3 dni lub —Ara-C 1-1,5 g/m <sup>2</sup> /d./5-6 dni	IIIB	Pośrednie	allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem od MSibD lub MUD*	IIA	<b>1–2 cykle konsolidujące z pośrednimi dawkami Ara-C (ID-Ara-C)</b> —Ara-C 0,5-1 g/m <sup>2</sup> co 12 h i.v./3 dni lub —Ara-C 1-1,5 g/m <sup>2</sup> /d./5-6 dni	IIIC	Wysokie*	allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem od MSibD lub MUD*	IIA	<b>1–2 cykle konsolidujące z pośrednimi dawkami Ara-C (ID-Ara-C)</b> —Ara-C 0,5-1 g/m <sup>2</sup> co 12 h i.v./3 dni lub —Ara-C 1-1,5 g/m <sup>2</sup> /d./5-6 dni	IIIC
Cykl	Schemat	Poziom rekomendacji																													
DNR + Ara-C (DA)	DNR 60-90 mg/m <sup>2</sup> /d., dni 1.-3. Ara-C 100-200 mg/m <sup>2</sup> /d. c.i., dni 1.-7.	IA																													
IDA + Ara-C (IA)	IDA 10-12 mg/m <sup>2</sup> /d., dni 1.-3. Ara-C 100-200 mg/m <sup>2</sup> /d. c.i., dni 1.-7.	IA																													
DNR + Ara-C + kladrybina (DAC)	DNR 45 mg/m <sup>2</sup> /d., dni 1.-3. Ara-C 100 mg/m <sup>2</sup> /d. c.i., dni 1.-7. Kladrybina 5 mg/m <sup>2</sup> /d. w 2-godz. Infuzji przed Ara-C, dni 1.-5.	IB*																													
Grupa ryzyka wg ELN	Schemat chemioterapii	Poziom rekomendacji																													
Korzystne	<b>2–3 cykle konsolidujące z pośrednimi dawkami Ara-C (ID-Ara-C)</b> —Ara-C 0,5-1 g/m <sup>2</sup> co 12 h i.v./3 dni lub —Ara-C 1-1,5 g/m <sup>2</sup> /d./5-6 dni	IIIB																													
Pośrednie	allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem od MSibD lub MUD*	IIA																													
	<b>1–2 cykle konsolidujące z pośrednimi dawkami Ara-C (ID-Ara-C)</b> —Ara-C 0,5-1 g/m <sup>2</sup> co 12 h i.v./3 dni lub —Ara-C 1-1,5 g/m <sup>2</sup> /d./5-6 dni	IIIC																													
Wysokie*	allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem od MSibD lub MUD*	IIA																													
	<b>1–2 cykle konsolidujące z pośrednimi dawkami Ara-C (ID-Ara-C)</b> —Ara-C 0,5-1 g/m <sup>2</sup> co 12 h i.v./3 dni lub —Ara-C 1-1,5 g/m <sup>2</sup> /d./5-6 dni	IIIC																													

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje			
	Chorzy <60 r.ż.		Chorzy >60 r.ż.	
	PRD lub Nawrót <12 mies.	Nawrót >12 mies.	PRD lub Nawrót <12 mies.	Nawrót >12 mies.
	Badania kliniczne lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny)	Badania kliniczne lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny) lub chemioterapia indukująca pierwszej linii <sup>1</sup> + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny)	Badania kliniczne lub BSC lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-HSCT <sup>2</sup> (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny) <sup>2</sup>	Badania kliniczne lub chemioterapia indukująca pierwszej linii <sup>1</sup> + allo-HSCT (MRD lub MUD, lub dawca alternatywny) <sup>2</sup> lub BSC
	<p><sup>1</sup> Można powtórzyć cykl indukujący, za pomocą którego uzyskano pierwszą całkowitą remisję; <sup>2</sup> wskazania do allo-HSCT należy rozważyć u chorych w drugiej całkowitej remisji, w pozostałych przypadkach procedura transplantacyjna w ramach badań klinicznych; <b>PRD</b> – pierwotnie oporna choroba</p> <p>Schematy leczenia ratunkowego stosowane u chorych z oporną lub nawrotową ostrą białaczką szpikową kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CLAG-M/CLAG-IDA: Kladrybina + cytarabina + G-CSF ± mitoksantron lub idarubicyna [IIB];</li> <li>• FLAG-IDA: Fludarabina + cytarabina + G-CSF ± idarubicyna [IIB];</li> <li>• MEC: Etopozyd + cytarabina ± mitoksantron [IIB];</li> <li>• FLAMSA-RIC*: Fludarabina, cytarabina, amsakryna + RIC-allo-HSCT [IIB];</li> <li>• allo-HSCT* [IIB].</li> </ul> <p>*U chorych opornych na leczenie, którzy nie uzyskali całkowitej remisji</p> <p><b>Uwagi:</b> nie wskazano definicji siły rekomendacji ani poziomu jakości dowodów.</p>			
<b>ESMO 2020</b>	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia dorosłych</b></p> <p><b><u>Leczenie I linii nowo zdiagnozowanych chorych z AML, kwalifikujących się do standardowej ChT:</u></b></p> <p>CBF-AML (CD33+): <b>7+3+GO</b> [II,A]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1-2 cykle indukcji: 7+3+GO (2 cykl bez GO);</li> <li>• Jeśli po indukcji uzyskano CR→ 1 i 2 cykl konsolidacji: IDAC ± GO (GO opcjonalnie dla AML CD33+, CBF-, ryzyko cytogenetyczne korzystne lub pośrednie; można ograniczyć zastosowanie GO do chorych &lt;60-65 lat);</li> <li>• 3 cykl konsolidacji (jeśli utrzymuje się CR): IDAC;</li> <li>• Jeżeli progresja/nawrót: alloHCT.</li> </ul> <p>AML (inne niż CBF/t-AML lub MRC-AML ≥60 lat/FLT3-ITD+ lub FTL3-TKD+):</p> <p><b><u>Korzystne lub pośrednie ryzyko cytogenetyczne:</u></b> 7+3 [II,A]; opcjonalnie <b>7+3+GO</b> (jeśli CD33+) [II,C]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1-2 cykle indukcji: 7+3±GO (2 cykl bez GO);</li> <li>• Jeśli po indukcji uzyskano CR→ konsolidacja: <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Korzystne ryzyko: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2 cykle: IDAC±GO (GO opcjonalnie dla AML CD33+, CBF-, ryzyko cytogenetyczne korzystne lub pośrednie; można ograniczyć zastosowanie GO do chorych &lt;60-65 lat); alternatywnie autoHCT;</li> <li>▪ 3 cykl: IDAC</li> </ul> </li> <li>➢ Pośrednie ryzyko: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1 cykl: IDAC±GO (GO opcjonalnie dla AML CD33+, CBF-, ryzyko cytogenetyczne korzystne lub pośrednie; można ograniczyć zastosowanie GO do chorych &lt;60-65 lat) lub alloHCT;</li> <li>▪ 2 cykl: alloHCT;</li> <li>▪ 3 cykl: IDAC (jeśli nie alloHCT)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><b><u>Niekorzystne ryzyko:</u></b> 7+3 [II,A]; lub 7+3+kladrybina lub fludarabina (opcjonalnie dla chorych ≤60 lat – nie zatwierdzone dla AML [II,C])</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1-2 cykle indukcji: 7+3 lub 7+3+kladrybina/fludarabina;</li> <li>• Jeśli po indukcji uzyskano CR→ konsolidacja: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1 cykl: 1-2 x IDAC jeżeli alloHCT jest odroczone;</li> <li>▪ 2 cykl: alloHCT;</li> <li>▪ 3 cykl: IDAC (jeśli nie alloHCT); rozważ MACE/MIDAC jeśli alloHCT niemożliwe;</li> </ul> </li> <li>• Jeżeli progresja/nawrót: alloHCT.</li> </ul>			



Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje																						
	<p><b>Nawrotowa/oporna AML</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z pierwotną opornością, kwalifikujący się do ChT: alloHSCT lub DLI [III, B];</li> <li>chorzy z nawrotem choroby, kwalifikujący się do ChT: reindukcja z zastosowaniem cytarabiny/antracykliny [III, B]; jeżeli uzyska się odpowiedź CR/CRi/PR to w ramach konsolidacji alloHSCT lub DLI [III, B];</li> <li>pozostali: HMA lub LDAC (<b>skojarzone z wenetoklaksem jeśli dostępny</b>) lub ivosidenib/enasidenib jeśli obecna mutacja IDH 1/2 lub melfalan lub BSC [IV, B]; w przypadku uzyskania CR/CRi/PR/SD należy kontynuować terapię [IV, B].</li> </ul> <p><i>Poziomy dowodów: I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności; II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. <u>Stopnie rekomendacji:</u> A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad (zdarzenia niepożądane, koszty, ..), opcjonalne; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie niezalecane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy niezalecane.</i></p>																						
ELN 2017	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia dorosłych</b></p> <p>W wytycznych ELN 2017 eksperci wyszczególnili, że kluczowym kryterium w wyborze terapii ostrej białaczki szpikowej jest kwalifikowanie się do intensywnej chemioterapii indukującej. Wiek pacjenta natomiast jest tylko jednym z, ale nie podstawowym kryterium branych pod uwagę w toku doboru metod leczenia AML.</p> <p><b>Pacjenci kwalifikujący się do intensywnej chemioterapii</b></p> <table border="1" data-bbox="325 913 1505 1420"> <thead> <tr> <th colspan="2">Terapia indukująca</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Pacjenci w każdym wieku</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Antracykliny (daunorubicyna, idarubicyna, mitoksantron) + cytarabina; według schematu „3+7”</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Terapia konsolidująca</th> </tr> <tr> <td colspan="2">Pacjenci w wieku 18-60/65 lat</td> </tr> <tr> <td>Ryzyko cytogenetyczno-molekularne niskie</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>2-4 cykle umiarkowanej dawki cytarabiny (IDAC: 1000-1500 mg/m<sup>2</sup> dożylnie powyżej 3 h)</li> <li>alloHSCT</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>Ryzyko cytogenetyczno-molekularne pośrednie</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>2-4 cykle umiarkowanej dawki cytarabiny (IDAC: 1000-1500 mg/m<sup>2</sup> dożylnie powyżej 3 h)</li> <li>wysokodawkowa terapia i autoHSCT</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>Ryzyko cytogenetyczno-molekularne wysokie</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>alloHSCT</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td colspan="2">Pacjenci w wieku &gt;60/65 lat</td> </tr> <tr> <td>Ryzyko cytogenetyczno-molekularne niskie</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>2-3 cykle umiarkowanej dawki cytarabiny (500-1000 mg/m<sup>2</sup> dożylnie powyżej 3 h)</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>Ryzyko cytogenetyczno-molekularne pośrednie/wysokie</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Brak ustalonej wartości intensywnej terapii konsolidacyjnej, można rozważyć alloHSCT u pacjentów z zredukowanym kondycjonowaniem lub udział w badaniach klinicznych</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Oporna i nawrotowa choroba</b></p> <p>Terapia ratunkowa: nie ma ustalonego standardu. Dlatego włączenie takich pacjentów do badania klinicznego powinno być priorytetem jeśli tylko możliwe. U młodych dorosłych (16-49 lat), drugie CR może być osiągnięte przy zastosowaniu intensywnej terapii ratunkowej. Korzyści mogą zostać osiągnięte po zastosowaniu allogenicznego HCT. Innym podejściem może być zastosowanie krótkiego kursu chemioterapii (fludarabina, cytarabina, amsakryna) bezpośrednio przed RIC i allogenicznym HCT. W przypadku chorych niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii ratunkowej brakuje skutecznych metod leczenia.</p> <p><b>Uwagi:</b> nie wskazano siły rekomendacji ani poziomu jakości dowodów.</p>	Terapia indukująca		Pacjenci w każdym wieku		Antracykliny (daunorubicyna, idarubicyna, mitoksantron) + cytarabina; według schematu „3+7”		Terapia konsolidująca		Pacjenci w wieku 18-60/65 lat		Ryzyko cytogenetyczno-molekularne niskie	<ul style="list-style-type: none"> <li>2-4 cykle umiarkowanej dawki cytarabiny (IDAC: 1000-1500 mg/m<sup>2</sup> dożylnie powyżej 3 h)</li> <li>alloHSCT</li> </ul>	Ryzyko cytogenetyczno-molekularne pośrednie	<ul style="list-style-type: none"> <li>2-4 cykle umiarkowanej dawki cytarabiny (IDAC: 1000-1500 mg/m<sup>2</sup> dożylnie powyżej 3 h)</li> <li>wysokodawkowa terapia i autoHSCT</li> </ul>	Ryzyko cytogenetyczno-molekularne wysokie	<ul style="list-style-type: none"> <li>alloHSCT</li> </ul>	Pacjenci w wieku >60/65 lat		Ryzyko cytogenetyczno-molekularne niskie	<ul style="list-style-type: none"> <li>2-3 cykle umiarkowanej dawki cytarabiny (500-1000 mg/m<sup>2</sup> dożylnie powyżej 3 h)</li> </ul>	Ryzyko cytogenetyczno-molekularne pośrednie/wysokie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak ustalonej wartości intensywnej terapii konsolidacyjnej, można rozważyć alloHSCT u pacjentów z zredukowanym kondycjonowaniem lub udział w badaniach klinicznych</li> </ul>
Terapia indukująca																							
Pacjenci w każdym wieku																							
Antracykliny (daunorubicyna, idarubicyna, mitoksantron) + cytarabina; według schematu „3+7”																							
Terapia konsolidująca																							
Pacjenci w wieku 18-60/65 lat																							
Ryzyko cytogenetyczno-molekularne niskie	<ul style="list-style-type: none"> <li>2-4 cykle umiarkowanej dawki cytarabiny (IDAC: 1000-1500 mg/m<sup>2</sup> dożylnie powyżej 3 h)</li> <li>alloHSCT</li> </ul>																						
Ryzyko cytogenetyczno-molekularne pośrednie	<ul style="list-style-type: none"> <li>2-4 cykle umiarkowanej dawki cytarabiny (IDAC: 1000-1500 mg/m<sup>2</sup> dożylnie powyżej 3 h)</li> <li>wysokodawkowa terapia i autoHSCT</li> </ul>																						
Ryzyko cytogenetyczno-molekularne wysokie	<ul style="list-style-type: none"> <li>alloHSCT</li> </ul>																						
Pacjenci w wieku >60/65 lat																							
Ryzyko cytogenetyczno-molekularne niskie	<ul style="list-style-type: none"> <li>2-3 cykle umiarkowanej dawki cytarabiny (500-1000 mg/m<sup>2</sup> dożylnie powyżej 3 h)</li> </ul>																						
Ryzyko cytogenetyczno-molekularne pośrednie/wysokie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak ustalonej wartości intensywnej terapii konsolidacyjnej, można rozważyć alloHSCT u pacjentów z zredukowanym kondycjonowaniem lub udział w badaniach klinicznych</li> </ul>																						
NCCN 2019	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia dorosłych</b></p> <p>Pacjenci &lt;60 r.ż. z korzystnym i umiarkowanym ryzykiem cytogenetycznym i udokumentowaną obecnością antygenu CD33:</p> <p><b>Terapia indukcyjna:</b></p> <p>Standardowe dawki cytarabiny 200 mg/m<sup>2</sup> w infuzji ciągłej przez 7 dni z daunorubicyną 60 mg/m<sup>2</sup> przez 3 dni oraz <b>gemtuzumab ozogamycyny</b> 3 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1.</p> <p><b>Terapia po remisji (konsolidacja) – chorzy z AML CD33:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cytogenetyczna translokacja głównego czynnika wiążącego (core binding factor; CBF) bez mutacji KIT       <ul style="list-style-type: none"> <li>Cytarabina 1000 mg/m<sup>2</sup> co 12 h w dniach 1-4 z daunorubicyną 60 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1 (1. cykl) i w dniach 1-2 (2. cykl) i <b>gemtuzumab ozogamycyny</b> 3 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1 przez 2 cykle.</li> </ul> </li> <li>Umiarkowane ryzyko zaburzeń cytogenetycznych lub molekularnych       <ul style="list-style-type: none"> <li>Cytarabina 1000 mg/m<sup>2</sup> co 12 h w dniach 1-4 z daunorubicyną 60 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1 (1. cykl) i w dniach 1-2 (2. cykl) i <b>gemtuzumab ozogamycyny</b> 3 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1 przez 2 cykle.</li> </ul> </li> </ul>																						



Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Pacjenci <math>\geq 60</math> r.ż. z korzystnym i umiarkowanym ryzykiem cytogenetycznym i udokumentowaną obecnością antygenu CD33:</u></p> <p><b>Terapia indukcyjna:</b> Standardowe dawki cytarabiny 200 mg/m<sup>2</sup> w infuzji ciągłej przez 7 dni z daunorubicyną 60 mg/m<sup>2</sup> przez 3 dni oraz <b>gemtuzumab ozogamycyny</b> 3 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1, 4 i 7.</p> <p><b>Terapia po remisji (konsolidacja) – chorzy z AML CD33:</b> Cytarabina 1000 mg/m<sup>2</sup> co 12 h w dniach 1-4 z daunorubicyną 60 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1 (1. cykl) i w dniach 1-2 (2. cykl) i <b>gemtuzumab ozogamycyny</b> 3 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1 przez 2 cykle.</p> <p><b>Terapia w przypadku nawrotowej/opornej choroby:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ badanie kliniczne</li> <li>○ agresywna terapia dla kwalifikujących się pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ kładrybina + cytarabina + G-CSF ± mitoksantron lub idarubicyna</li> <li>▪ HiDAC (jeśli nie było wcześniej zastosowane) ± idarubicyna lub daunorubicyna lub mitoksantron</li> <li>▪ fludarabina + cytarabina + G-CSF ± idarubicyna</li> <li>▪ etopozyd + cytarabina ± mitoksantron</li> <li>▪ klofarabina ± cytarabina + G-CSF ± idarubicyna</li> </ul> </li> <li>○ Mniej agresywna terapia: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ leki hipometylujące (azacytydina lub decytabina)</li> <li>▪ niskie dawki cytarabiny (2B)</li> </ul> </li> <li>○ <b>AML CD33+: gemtuzumab ozogamycyny</b></li> </ul> <p>Wszystkie zalecenia mają poziom rekomendacji 2A wg NCCN - na podstawie dowodów niższego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia; 2B - na podstawie dowodów niższego poziomu istnieje konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia.</p>
<b>Populacja pediatryczna</b>	
<p><b>CCLG-CLCN 2016</b></p>	<p>Wybór terapii powinien zależeć od ryzyka AML. Pacjenci przydzielani są do 3 grup ryzyka: standardowego, pośredniego i wysokiego. Ryzyko szacowane jest na podstawie charakterystyki cytogenetyczno-molekularnej oraz odpowiedzi na leczenie ocenianej po każdym kursie terapii.</p> <p><u>Pacjenci do 18 r.ż. nowozdiagnozowani:</u></p> <p><b>Terapia indukcyjna :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ standardowe/umiarkowane ryzyko: mitoksantron + cytarabina (MA) (1 i 2 kurs);</li> <li>➢ wysokie ryzyko: MA (1 kurs), FLA-Ida (2 kurs)</li> </ul> <p><b>Terapia konsolidacyjna:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• standardowe ryzyko: wysokie dawki cytarabiny (18 g/m<sup>2</sup>) (kurs 3 i 4);</li> <li>• umiarkowane ryzyko: FLA-Ida (kurs 3) oraz wysokie dawki cytarabiny (kurs 4), jeśli MRD – (minimalna choroba resztkowa) . Jeśli MRD+, to HSCT.</li> <li>• wysokie ryzyko: FLA-Ida (kurs 3) i HSCT (kurs 4);</li> </ul> <p>Jeżeli ocena po pierwszym kursie indukcji wykazała wysokie ryzyko to od razu HSCT.</p> <p><b>Uwagi:</b> nie wskazano siły rekomendacji ani poziomu jakości dowodów.</p>
<p><b>Creutzig 2012</b></p>	<p>Dzieci z AML powinny być leczone w ramach badań klinicznych. Leczenie AML u dzieci wymaga intensywnej terapii opartej na antracyklinach i cytarabiny, z zastosowaniem co najmniej 4 lub 5 kursów.</p> <p><b>Terapia indukcyjna</b> Należy zastosować jeden lub dwa kursy terapii indukcyjnej obejmujące 3 dni antracykliny i 7-10 dni cytarabiny.</p> <p><b>Terapia poremisyjna</b> AutoHSCT nie jest rekomendowane u dzieci w pierwszej CR. AlloHSCT nie wykazuje korzyści u chorych z korzystnym ryzykiem w pierwszej CR. W innych grupach ryzyka zastosowanie alloHSCT musi być rozważone pod względem korzyści i ryzyka związanego z toksycznością. AlloHSCT można rozważyć w drugiej CR.</p> <p>W większości badań dotyczących pacjentów pediatrycznych w celu utrzymania remisji stosuje się od 2 do 5 kursów chemioterapii z kombinacjami leków podobnymi do tych podawanych podczas indukcji. Nie ma wyraźnych dowodów na to, że więcej niż 3 kursy konsolidacyjne (po 2 kursach wprowadzających) są korzystne.</p> <p><b>AML nawrotowa i pierwotnie oporna:</b> U dzieci z nawrotem AML powinno się zastosować reindukcję chemioterapii, a następnie allo-SCT.</p> <p><b>Uwagi:</b> nie wskazano siły rekomendacji ani poziomu jakości dowodów.</p>

**PTOK** – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; **ESMO** – European Society for Medical Oncology; **ELN** – European Leukemia Network; **CCLG-CLCN** – Children’s Cancer and Leukaemia Group, Childhood Leukaemia Clinicians Network; **ChT** – chemioterapia; **AML** – ostra białaczka szpikowa; **PS**- stan sprawności (ang. performance status); **CR** – całkowita remisja (ang. complete remission); **LD-AraC/LDAC** – małe dawki cytarabiny; **allo-HSCT** – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; **autoHSCT** - autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; **BSC** – najlepsze leczenie wspomagające; **MRD** – zgodny dawca rodzinny; **MUD** – zgodny dawca niespokrewniony; **MSibD (matched sibling donor)** – zgodny dawca rodzinny; **HMA** – leki hipometylujące (hypomethylating agent); **DLI** – infuzja limfocytów dawcy; **RIC** – kondycjonowanie o zredukowanej intensywności; **CRI** – całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną; **PR** – częściowa odpowiedź; **SD** – stabilna choroba; **IDAC** – średnie dawki cytarabiny; **G-CSF** – czynnik wzrostu

kolonii granulocytów; **7+3** – cytarabina w standardowych dawkach przez 7 dni oraz daunorubicyna przez 3 dni; **CBF** – core binding factor; **MA** – mitoksantron + cytarabina; **MRC-AML** – AML związana mielodysplazją szpiku; **tAML** – AML zależna od leczenia; **MACE** – amsakryna, cytarabina, etopozyd; **MIDAC** – mitoksantron, cytarabina w średnich dawkach; **FLA-Ida** - fludarabina + cytarabina + idarubicyna

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert		Prof. dr hab. n. med. A. Wierzbowska Z-ca Kierownika Oddziału Hematologii - Klinika Hematologii UM w Łodzi	Prof. dr hab. med. J. Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
Aktualnie stosowane technologie + odsetek pacjentów	dotychczas nieleczeni ≥15 r.ż.	Dotyczy tylko osób dorosłych Indukcja DAC: 50% DA – 90: 40% DA – 60: 10%	Protokół AML-BFM: 100% Przeszczerpienie komórek krwiotwórczych: 25-40%
	[REDACTED]	Dorośli ze wznową CLAG-M/ FLAG-IDA: 60%	Protokół FLAG i/lub IDA-FLAG: 100% Przeszczerpienie komórek krwiotwórczych: 100%
Technologie stosowane w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii + odsetek pacjentów	dotychczas nieleczeni ≥15 r.ż.	Dotyczy tylko osób dorosłych Indukcja DAC: 20% DA – 90: 10% DA – 60: 5-10%	Protokół AML-BFM: 100% Przeszczerpienie komórek krwiotwórczych: 25-40%
	[REDACTED]	-	Protokół FLAG i/lub IDA-FLAG: 50-100% Przeszczerpienie komórek krwiotwórczych: 50-80%
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia		Ograniczona dostępność fludarabiny	Problemem jest brak dobrych opcji terapeutycznych u pacjentów ze wznową lub postacią oporną. Chemioterapia IDA-FLAG, a także FLAG jest bardzo toksyczna, a skuteczność ograniczona.
Kluczowe przyczyny za/przeciw finansowaniem wnioskowanej technologii		Powinna być finansowana: Istotne wydłużenie OS i zmniejszenie RR (odsetka nawrotów) zwłaszcza u chorych z AML-CBF.	Powinna być finansowana: Obecnie stosowana terapia dla wznów AML u pacjentów <18 r.ż. jest wysoce toksyczna. Potrzebne są inne opcje terapeutyczne przed transplantacją, lub zastępujące transplantację. Mylotarg daje szansę dodatkowej opcji terapeutycznej, prawdopodobnie mniej toksycznej.

DA – cytarabina, daunorubicyna; DAC - cytarabina, daunorubicyna, kładrybina; CLAG-M – kładrybina, cytarabina, filgrastim, mitoksantron, FLAG - fludarabina, duże dawki cytarabiny, czynnik wzrostu kolonii granulocytów, FLAG-IDA – fludarabina, duże dawki cytarabiny, czynnik wzrostu kolonii granulocytów, idarubicyna; AML-BFM – protokół wg grupy badawczej Berlin, Frankfurt, Munster

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce, we wskazaniu ostra białaczka szpikowa (ICD10 - C92.0), są następujące substancje czynne:

bleomycyna, busulfan, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, hydroksykarbamid, idarubicyna, ifosfamid, karboplatyna, kładrybina, melfalan,

merkaptopuryna, metotreksat, mitoksantron, pegaspargaza, tioguanina, tretynoina, winkrystyna oraz kłofarabina<sup>4</sup> i azacytydyna<sup>5</sup>

w ramach załącznika C do obwieszczenia MZ.

Dodatkowo w ramach katalogu świadczeń dodatkowych (część A załącznika nr 1t do Zarządzenia Nr 56/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 25 czerwca 2018 roku zmieniającego zarządzenie w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia) w Polsce ze środków publicznych refundowana jest procedura podania leku zawierającego substancję czynną daunorubicynę.

Przeszczepienie komórek krwiotwórczych finansowane jest w ramach systemu JGP: S21 – przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych, S22 – przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA, S23 – przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego.

Aktualnie w Polsce brak jest programu lekowego dedykowanego pacjentom z ostrą białaczką szpikową.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p><b>Terapia indukująca:</b> schemat złożony z cytarabiny i daunorubicyny (AraC + DNR), oraz schemat złożony z cytarabiny, daunorubicyny, i kładrybiny (AraC + DNR + CLA),</p> <p><b>Terapia konsolidująca:</b> wysokodawkowa cytarabina + daunorubicyna (HiDAC) ± mitoksantron</p>	<p>„Jak wskazują wytyczne kliniczne i wyniki badania ankietowego, obecnie najczęściej stosowanym schematem terapeutycznym w ramach leczenia indukującego jest terapia 7 + 3, z zastosowaniem <b>cytarabiny i daunorubicyny</b>. [redacted], iż w praktyce klinicznej zastosowanie ma również leczenie indukujące oparte na dodaniu <b>kładrybiny</b> do powyższego schematu <b>AraC + DNR</b>. Oba wskazane powyżej schematy można uznać za komparatory dla wnioskowanej interwencji, najlepiej odzwierciedlające aktualną praktykę kliniczną w Polsce i finansowane ze środków publicznych. Z kolei, <b>w przypadku terapii konsolidujących, wskazywano różne schematy terapeutyczne, wśród których najczęściej wymieniano leczenie oparte na AraC (w dawkach wyższych niż stosowane w indukcji) + DNR oraz HiDAC z/bez mitoksantronu. W związku z powyższym, zarówno na podstawie wytycznych klinicznych [redacted], można stwierdzić, iż obecnie brak jest jednego, powszechnie przyjętego standardu leczenia, co zapewne spowodowane jest koniecznością doboru terapii w zależności od stanu chorego, preferencji chorego i lekarza prowadzącego oraz dostępności leków.</b>”</p>	<p><b>Wybór zasadny, ale tylko dla części populacji docelowej</b> (patrz komentarz).</p> <p>Wybór komparatorów można uznać za poprawny i zgodny z wytycznymi klinicznymi oraz opiniami ekspertów klinicznych.</p> <p>Przeprowadzenie porównania ze schematem DAC w ramach indukcji nie było możliwe ze względu na heterogeniczność odnalezionych badań.</p>

DAC – schemat złożony z cytarabiny, daunorubicyny i kładrybiny

#### Komentarz Agencji:

Zdaniem prof. Styczyńskiego u chorych nieleczonych między 15 a 18 r.ż. stosowany jest protokół chemioterapii AML-BFM. Ponadto, w związku z tym, że analizy Wnioskodawcy obejmują tylko część populacji kwalifikującej się do proponowanego programu lekowego, tj. chorych dotychczas nieleczonych od 15 r.ż., wybór i ocena komparatorów odnosi się wyłącznie dla tej populacji. [redacted] (patrz rozdz. 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji).

<sup>4</sup> u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których zdiagnozowano pierwotnie oporną ostrą białaczkę szpikową lub jej pierwszą wznową oporną na leczenie II linii oraz u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których stwierdzono drugą wznową ostrą białaczkę szpikową;

<sup>5</sup> AML z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych; AML z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO, u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

(patrz rozdz. 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji).

Cel analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Celem analizy klinicznej dla leku Mylotarg (GO, gemtuzumab ozogamycyny) stosowanego w skojarzeniu z daunorubicyną (DNR) i cytarabiną (AraC) w leczeniu chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową (AML, ang. *acute myeloid leukemia*) z ekspresją antygenu CD33 (ang. *clusters of differentiation* – antygeny różnicowania) *de novo*, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej (APL, ang. *acute promyelocytic leukemia*) jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną.

Selekcji badań pierwotnych dokonywano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, zdefiniowanych wg schematu PICOS, które zostały opisane w poniższej tabeli.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Chorzy w wieku 15 lat i starsi z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD-33 <i>de novo</i> , z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej. <u>Komentarz:</u> Zgodnie z opisem proponowanego Programu lekowego, do terapii GO włączani będą chorzy	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. populacja pediatryczna, chorzy na APL, chorzy wcześniej leczeni.	
Interwencja	Gemtuzumab ozogamycyny stosowany w skojarzeniu z AraC i DNR zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Mylotarg®, tj. w dawce 3 mg/m <sup>2</sup> pc./dawkę w dniach 1., 4. i 7. w ramach terapii indukującej oraz dniu 1. w ramach leczenia konsolidującego (w I i II cyklu). <u>Komentarz:</u> Zgodnie z ChPL Mylotarg® lek ten należy stosować wyłącznie u chorych kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii indukującej.	Inna niż wymieniona, np. GO stosowany w monoterapii, w innych dawkach/schematach terapeutycznych.	
Komparatory	<u>Indukcja:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cytarabina i daunorubicyna stosowane w schemacie 7 + 3 (AraC (200 mg/m<sup>2</sup> i.v. (łac. in venam – dożylnie) przez 7 dni) +</li> </ul>	Niezgodny z założonymi.	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>DNR (60 mg/m<sup>2</sup> i.v. w dniu 1., 2., 3.)).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cytarabina i daunorubicyna stosowane zgodnie z powyższym schematem razem z kładrybiną (5 mg/m<sup>2</sup> przez 5/7 dni).</li> </ul> <p><u>Konsolidacja</u> Jedna z poniżej wymienionych terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cytarabina (1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. co 12 godzin w dniach 1.-4.) i daunorubicyna (60 mg/m<sup>2</sup> i.v. w dniu 1. (I cykl) lub 1. i 2. (II cykl));</li> <li>HiDAC (1-3 g/m<sup>2</sup> co 12 godzin przez 3 dni);</li> <li>HiDAC (3 g/m<sup>2</sup> co 12 godzin przez 3 dni) i mitoksantron (10 mg/m<sup>2</sup> przez 3 dni).</li> </ul> <p><u>Komentarz:</u> Ze względu na brak spójności w terapiach stosowanych w ramach konsolidacji wskazanych w wytycznych klinicznych i [redacted], dopuszczono możliwość włączenia badań, w których chorym podawano nie w pełni spójne z wymienionymi powyżej schematy leczenia stosowane w ramach konsolidacji. W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparatory włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.</p>		
<b>Punkty końcowe</b>	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń (niepowodzenia terapii/progresji choroby/zgonu; EFS, ang. event-free survival);</li> <li>przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival);</li> <li>odpowiedź na leczenie (m.in. remisja, nawrót choroby, obecność choroby resztkowej);</li> <li>jakość życia związana ze zdrowiem;</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	Niezgodne z założonymi, np. dotyczące farmakokinetyki.	
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).</li> <li>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).</li> <li>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).</li> <li>Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).</li> </ul>	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.</li> </ul>		
Inne kryteria	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście.	

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) i w rejestrach badań klinicznych (National Institutes of Health, EU Clinical Trials Register). W ramach oceny bezpieczeństwa przeszukano dodatkowo następujące bazy: EMA, ADRReports (ang. European database of suspected adverse drug reaction reports), WHO UMC (ang. World Health Organization Upsala Monitoring Centre), FDA oraz URPLWMIpB. Wyszukiwanie przeprowadzono 26 czerwca 2019 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz stosowanych operatorów logicznych.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją – ALFA-0701. **ALFA-0701** to otwarte, randomizowane badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo dodania gemtuzumabu ozogamycyny (GO) do schematu chemioterapii złożonej z cytarabiny (AraC) i daunorubicyny (DNR) w populacji chorych na AML de novo wcześniej nieleczonych (GO+AraC+DNR vs. AraC+DNR). Obecność antygenu CD33 nie była warunkiem koniecznym, aby zostać zakwalifikowanym do badania.

Łącznie w badaniu ALFA-0701 randomizacji poddano 280 pacjentów, z czego 140 włączono do grupy poddawanej leczeniu indukującemu w schemacie 3+7 AraC+DNR + GO (3 dawki wynoszące 3 mg/m<sup>2</sup> pc.), a 140 chorych do grupy poddawanej samej chemioterapii w schemacie 3+7 AraC+DNR (schemat DA). Spośród tych pacjentów, 9 wykluczono z analizy ze względu na brak kopii zgody na udział w badaniu (populacja mITT). W każdej z grup leczenia pacjenci mogli być poddani drugiemu cyklowi leczenia indukującego w schemacie DA, ale bez podawania GO. Pacjenci z obu grup, którzy nie zostali poddani drugiemu cyklowi leczenia indukującego i u których nie uzyskano CR po zakończeniu leczenia indukującego, mogli zostać poddani cyklowi chemioterapii ratunkowej w schemacie idarubicyna + AraC + czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF). Pacjenci, u których uzyskano CR lub CRp, zostali poddani 2 cyklom leczenia konsolidującego w schemacie DNR i AraC ± GO, zgodnie z ich pierwotną randomizacją. Pacjenci, u których wystąpiła remisja, kwalifikowali się również do otrzymania przeszczepu allogenicznego. Pomiedzy podaniem ostatniej dawki GO a transplantacją zalecano zachowanie co najmniej 2-miesięcznej przerwy.

Ogólnie mediana wieku pacjentów w badaniu ALFA0701 wynosiła 62 lata (zakres od 50 do 70 lat), a większość pacjentów (87,8%) przed rozpoczęciem leczenia miała stopień sprawności na skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) określony na 0 lub 1 punkt. U ok. 70% badanych w obu grupach występowała ekspresja CD33. Większość pacjentów (ok. 65%) w każdym z ramion wykazywało pośrednie ryzyko cytogenetyczne.

Szczegółowa charakterystyka badania została przedstawiona w kolejnym rozdziale.

Ponadto w wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego odnaleziono 5 opracowań wtórnych: *Ashaye 2019*, *Loke 2015*, *Hills 2014*, *Li 2014* oraz *Kharfan-Dabaja 2013*. Opis i wnioski z w/w przeglądów systematycznych zostały opisane w rozdz. 7.5. oraz 7.6 AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

**Tabela 15. Skrócowa charakterystyka badania AML-0701 włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>AML-0701</b> (Castaigne 2012, Lambert 2019) [NCT00927498]	Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy, przeprowadzone między styczniem 2008 a listopadem 2010.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 50-70 lat;</li> <li>lokalnie potwierdzona, morfologiczna diagnoza ostrej</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie wolne od zdarzeń EFS</li> </ul> <u>Pozostałe (wybrane):</u>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> Wyeth (Pfizer)</p>	<p><b>Liczba ośrodków:</b> 26 ośrodków hematologicznych we Francji.</p> <p><b>Liczba ramion:</b> 2</p> <p>Grupa badana: GO+AraC+DNR</p> <p>Grupa kontrolna: AraC+DNR</p> <p><b>Randomizacja:</b> tak;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> nie;</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> superiority;</p> <p><b>Interwencje:</b></p> <p><b><u>GO+AraC+DNR</u></b></p> <p><u>Indukcja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>GO: 3 mg/m<sup>2</sup> (maksymalnie 5 mg) w 2-godzinny ciągły wlewie dożylnym w dniach 1., 4., 7.</li> <li>AraC: 200 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1.–7.</li> <li>DNR: 60 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1.–3.</li> </ul> <p><u>Konsolidacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>3 mg/m<sup>2</sup> w 2-godzinny ciągły wlewie dożylnym w dniu 1.,</b></li> <li>AraC: 1000 mg/m<sup>2</sup> podawana co 12 godzin przez 2 godziny w dniach 1.-4.</li> <li>DNR: 60 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1. (pierwszy cykl) lub w dniach 1. i 2. (drugi cykl).</li> </ul> <p><b><u>AraC+DNR</u></b></p> <p><u>Indukcja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AraC: 200 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1.–7.</li> <li>DNR: 60 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1.–3. ( ) w II cyklu)<sup>^</sup></li> </ul> <p><u>Konsolidacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AraC: 1000 mg/m<sup>2</sup> podawana co 12 godzin przez 2 godziny w dniach 1.-4.</li> <li>DNR: 60 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1. (pierwszy cykl) lub w dniach 1. i 2. (drugi cykl).</li> </ul> <p>Chorzy, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie indukcyjne (tj. z zastosowaniem 2 cykli leczenia indukującego lub chemioterapii ratunkowej), zostali wyłączeni z badania i poddani innej terapii, zgodnie z opinią lekarza</p> <p><b>Podtyp wg AOTMiT:</b> IIA;</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> dla daty odcięcia 01.08.2011 r. mediana okresu obserwacji wynosiła 14,8 mies. ogółem; dla daty odcięcia 30.04.2013 r. mediana okresu obserwacji wyniosła 47,6 mies. w gr. badanej oraz 41,0 mies. w gr. kontrolnej.</p>	<p>białaczki szp kowej (choroba de novo);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>brak wcześniejszego leczenia;</li> <li>prawidłowa czynność serca oceniona na podstawie scyntygrafii radionuklidowej lub echokardiografii</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>APL</li> <li>zespół mieloproliferacyjny lub mielodysplastyczny w wywiadzie;</li> <li>wcześniejsza ekspozycja na chemioterapię lub radioterapię;</li> <li>zajęcie centralnego układu nerwowego w wyniku AML;</li> <li>niekontrolowane zakażenie o ciężkim stopniu nasilenia;</li> <li>dysfunkcja wątroby (aktywność aminotransferaz osoczowych <math>\geq 2,5 \times</math> GGN, stężenie bilirubiny w osoczu <math>\geq 2 \times</math> GGN) lub nerek (stężenie kreatyniny w osoczu <math>\geq 2,5 \times</math> GGN);</li> <li>obecność innej aktywnej choroby nowotworowej;</li> <li>seropozytywność wobec HIV, HCV, HBV (z wyjątkiem wyników poszczepiennych);</li> <li>wcześniejsze leczenie przeciwbiałaczkowe, z wyjątkiem stosowania hydroksymocznika w białacze hiperleukocytowej;</li> <li>pozytywny wynik testu ciążowego.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa badana: ITT=139*, mITT=135** Grupa kontrolna: ITT=139*, mITT=136**</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite OS;</li> <li>odpowiedź na leczenie CR/CRp;</li> <li>przeżycie wolne od nawrotów choroby RFS;</li> <li>minimalna choroba resztkowa MRD;</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

<sup>^</sup> ( ) według publikacji *Castaigne 2012* dawka ta wynosiła 60 mg/m<sup>2</sup>/dobę w dzień 1. i 2, według publikacji *Lambert 2018* i fig. 4. w publ kacji *EMA AR 2018* wynosiła ona 35 mg/m<sup>2</sup>/dobę przez okres 2 dni, natomiast według tekstu ze s. 87 *EMA AR 2018* było to 35 mg/m<sup>2</sup>/dobę stosowane przez 3 dni

\* w publikacji Castaigne 2012 przedstawiono wyniki dla populacji ITT, tj. dla wszystkich chorych losowo przydzielonych do grup na początku badania, chyba że wycofali zgodę na udział w badaniu, N=278 chorych;  
 \*\* w publikacji Lambert 2019 przedstawiono wyniki dla populacji mITT, - z analizy wykluczono 9 chorych z powodu braku zgody na udział w badaniu, N=271 chorych;

AraC – cytarabina; DNR – daunorubicyna; GO – gemtuzumab ozogamycyny; APL – ostra białaczka promielocytowa;

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 7.7. AKL wnioskodawcy.

### **Charakterystyka pacjentów z badania ALFA-0701**

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę pacjentów uczestniczących w badaniu ALFA-0701.

**Tabela 16. Charakterystyka pacjentów z badania ALFA-0701. Populacja mITT (Lambert 2019)**

Parametr		Grupa badana GO + AraC + DNR	Grupa kontrolna AraC + DNR
Liczba osób		135	136
Wiek [lata]	Mediana (zakres)	62 (50; 70)	61 (50; 70)
	≥60 lat, n (%)	97 (71,9)	84 (61,8)
Stan sprawności ECOG, n (%)	0-1	121 (89,6)	117 (86,0)
	≥2	14 (10,4)	18 (13,2)
	Brak danych	0	1 (0,7)
Liczba białych krwinek, WBC [ $\times 10^9/l$ ], n (%)	<30	108 (80,0)	114 (83,8)
	≥30	26 (19,3)	21 (15,4)
Ekspresja CD33, n (%)	N	100 (74,1)	94 (69,1)
	<30%	17 (12,6)	20 (14,7)
	≥30%	83 (61,5)	74 (54,4)
	<70%	37 (27,4)	31 (2,8)
	≥70%	63 (46,7)	63 (46,3)
Ryzyko cytogenetyczne, n (%)	Korzystne	3 (2,2)	6 (4,4)
	Pośrednie	91 (67,4)	89 (65,4)
	Niekorzystne	27 (20,0)	30 (22,1)
	Nieznane	14 (10,4)	11 (8,1)

**Tabela 17. Liczba pacjentów w poszczególnych fazach terapii (indukcja, konsolidacja), ALFA-0701 (Lambert 2019)**

Etap leczenia	Grupa badana GO + AraC + DNR	Grupa kontrolna AraC + DNR
<b>Leczenie indukujące</b>		
L. chorych, którzy otrzymali I cykl leczenia indukującego, n (%)	134 (99,3) <sup>^</sup>	134 (98,5)
L. chorych, którzy otrzymali II cykl leczenia indukującego, n (%)	119 (14,1)	34 (25,0)
L. chorych, którzy otrzymali chemioterapię ratunkową, n (%)	5 (3,7)	5 (3,7)
Utrata chorych po uzyskaniu CR/CRp po indukcji, przed I cyklem leczenia konsolidującego, n (%)	37 (27,4)	37 (27,2)
<b>Leczenie konsolidujące</b>		
L. chorych, którzy otrzymali I cykl leczenia konsolidującego, n (%)	97 (71,9) <sup>^^</sup>	97 (71,3)
Utrata chorych po I cyklu leczenia konsolidującego, przed II cyklem leczenia konsolidującego, n (%)	15 (11,1)	8 (5,9)
L. chorych, którzy otrzymali II cykl leczenia konsolidującego, n (%)	82 (60,7) <sup>^^^</sup>	89 (65,4)



<sup>^</sup> 3 (2,2%) chorych w ramach I cyklu leczenia indukującego nie otrzymało GO z powodu nieprawidłowego funkcjonowania wątroby, niespełnienia kryteriów włączenia lub zgonu; <sup>^^</sup> 6 (4,4%) chorych w ramach I cyklu leczenia konsolidującego nie otrzymało GO; <sup>^^^</sup> 18 (13,3%) chorych w ramach II cyklu leczenia konsolidującego nie otrzymało GO

Źródło: AKL wnioskodawcy

### **Definicja punktów końcowych**

Definicje punktów końcowych analizowanych w badaniu ALFA-0701 zamieszczono w tabeli poniżej

**Tabela 18. Definicje punktów końcowych badania ALFA-0701**

<b>Punkt końcowy</b>	<b>Definicja</b>
Przeżycie wolne od zdarzeń, EFS	Czas od randomizacji do wystąpienia niepowodzenia w uzyskaniu CR lub CRp, nawrotu choroby a bo zgonu.
Przeżycie całkowite, OS	Czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny.
Całkowita remisja, CR	Odsetek blastów w szpiku normokomórkowym <5%, ANC >1,0 x 10 <sup>9</sup> /l, płytki krwi ≥100 x 10 <sup>9</sup> /l we krwi obwodowej
Całkowita remisja niepełną regeneracją płytek krwi, CRp	CR z przetrwałą małopłytkowością (<100 x 10 <sup>9</sup> /l)
Przeżycie wolne od nawrotu choroby, RFS	Czas od uzyskania CR lub CRp do daty wystąpienia nawrotu lub zgonu

Źródło: AKL Wnioskodawcy, Castaigne 2012

### **Definicja ryzyka cytogenetycznego**

**Tabela 19. Definicja ryzyka cytogenetycznego w badaniu ALFA-0701**

Korzystne	t(8;21) inv(16)/t(16;16)
Niekorzystne	-5/del(5q) -7/del(7q) t(6;11), t(9;22), t(3;5)(3q26), t(9;11)(11q23), złożony kariotyp (≥3 zmiany)
Pośrednie	Inne nieprawidłowości, ale także prawidłowy kariotyp <sup>^</sup>

<sup>^</sup> Kariotyp został sklasyfikowany jako normalny, gdy w próbkach szpiku kostnego zaobserwowano co najmniej 20 mitoz bez anomalii chromosomalnych.

Źródło: Castaigne 2012 Supplementary Appendix

#### **4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy**

Wnioskodawca przeprowadził ocenę ryzyka błędu systematycznego badania ALFA-0701 wg zaleceń Cochrane, ocenę przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 20. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania ALFA-0701 wg. zaleceń Cochrane**

<b>Kryteria oceny</b>	<b>Ocena ryzyka</b>
<b>generowanie sekwencji losowej</b> (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko
<b>utajenie reguły alokacji</b> (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko
<b>zaślepienie pacjentów i personelu</b> (błąd wykonania, ang. performance bias)	Niskie ryzyko
<b>zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe</b> (błąd detekcji, ang. detection bias)	Niskie ryzyko
<b>niekompletne dane końcowe</b> (błąd utraty, ang. attrition bias)	Niskie ryzyko
<b>selektywna prezentacja wyników</b> (błąd raportowania, ang. reporting bias)	Niskie ryzyko

Kryteria oceny	Ocena ryzyka
inne źródła błędów (ang. other sources of bias)	Niskie ryzyko

**Komentarz Agencji:**

W związku z brakiem zaślepienia badania ALFA-0701, w opinii Analityków ryzyko błędu detekcji mogłoby zostać ocenione jako niejasne. Ocena pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim był EFS została przeprowadzona przez niezależny komitet, natomiast miała ona charakter retrospektywny.

Jakość badania ALFA-0701 w skali Jadad została oceniona przez wnioskodawcę na 3/5 pkt (brak zaślepienia, brak opisu zaślepienia).

**Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:**

- „nie odnaleziono badań obserwacyjnych umożliwiających ocenę praktycznej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji;
- w odnalezionym randomizowanym badaniu ALFA-0701 nie oceniano jakości życia związanej ze zdrowiem, jednakże wyniki uzyskane w ramach niniejszej analizy wskazują, iż terapia GO wpływa na wydłużenie czasu remisji i przeżycia bez nawrotu choroby przy stosunkowo niewielkiej toksyczności, a zatem wydłuża czas do wystąpienia redukcji w jakości życia z powodu pojawienia się objawów choroby lub działań niepożądanych. Oczekuje się, że poprawa jakości życia chorych przełoży się na szerszy pozytywny wpływ na życie rodziny i przyjaciół chorego [SMC 2018];
- w badaniu ALFA-0701 brali udział chorzy na AML w wieku 50-70 lat, natomiast populacja docelowa obejmuje chorych w wieku 15 lat i starszych, jednakże w przypadku populacji wnioskowanej nie stanowi to znacznego ograniczenia, gdyż chorzy w starszym wieku stanowią reprezentatywną grupę chorych na AML de novo (zgodnie z Analizą problemu decyzyjnego Mylotarg®, mediana wieku rozpoznania AML wynosi 67 lat, a częstość występowania zwiększa się z wiekiem). Jak wskazano w dokumencie EMA AR 2018, istnieją różnice w częstości podtypów AML i powszechnych aberracji molekularnych między dorosłymi a dziećmi. Jednak dane literaturowe i dane pochodzące z metaanaliz dowodzą skuteczności także u chorych w wieku poniżej 50 lat. W podgrupie chorych w wieku 15-29 lat wykazano trend świadczący o skuteczności terapii podobny do populacji ogólnej. Jeśli chodzi o bezpieczeństwo, należy zauważyć, że śmiertelność 30- i 60-dniowa u chorych w wieku 15-29 lat w ramieniu Mylotarg® nie była odnotowana. Potwierdza to, że młodszy chorzy z tej podgrupy mają tendencję do tolerowania intensywnej chemioterapii lepiej niż starsi chorzy;
- charakterystyka chorych na początku badania ALFA-0701 między badanymi grupami była zrównoważona z wyjątkiem płci, gdyż większy odsetek mężczyzn został przydzielony do grupy badanej (55,4% w populacji ITT 54,8% w populacji mITT) niż do grupy kontrolnej (43,9% w populacji ITT, 44,1% w populacji mITT). Ponadto, odsetek chorych w wieku ≥60 lat był nieznacznie wyższy w grupie badanej (71,9% w populacji ITT i mITT) niż kontrolnej (i ok. 62% w populacji ITT i mITT), co jednak w kontekście możliwej przewagi interwencji badanej stanowi podejście konserwatywne, biorąc pod uwagę fakt, że starsi chorzy zwykle mają gorsze wyniki;
- ekspresja antygenu CD33 nie stanowiła kryterium włączenia do badania ALFA-0701, jednak większość chorych wykazywała jego obecność na komórkach. Ponadto, jak wskazano w Analizie problemu decyzyjnego Mylotarg® około 85-90% przypadków AML wykazuje ekspresję tego antygenu. Nie wykazano również, aby niska ekspresja antygenu CD33 (<30% blastów) miała wpływ na uzyskanie korzystnych wyników dotyczących EFS czy OS podczas terapii z zastosowaniem leku Mylotarg® [Castaigne 2012];
- w badaniu ALFA-0701 poważne odchylenia od protokołu odnotowano u dużej liczby chorych (139 (49,6%) z 280 chorych), co może stanowić ograniczenie względem braku pewności odnośnie zgodności dokumentacji badania z protokołem i wzbudza obawy dotyczące wiarygodności wyników z analiz pierwotnych, jednakże w badaniu dodatkowo przedstawiono wyniki pochodzące z analiz wrażliwości, potwierdzające wiarygodność i spójność uzyskanych wyników [EMA AR 2018];
- w badaniu ALFA-0701 nie zastosowano zaślepienia, co potencjalnie może stanowić ograniczenie analizy, gdyż zwiększa ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z późniejszą oceną punktów końcowych (ang. detection bias). Natomiast brak zastosowania zaślepienia jest typowym podejściem stosowanym w badaniach klinicznych przeprowadzanych wśród chorych z nowotworami i jest uzasadnione ze względów etycznych [FDA 2018b]. Ponadto, w przypadku oceny większości punktów końcowych, takich jak EFS, OS, RFS, czy odpowiedzi na leczenie, zastosowanie metody podwójnie ślepej próby nie jest konieczne do uzyskania wiarygodnych wyników, gdyż uzyskane wyniki nie zależą od subiektywnej oceny chorego. Dodatkowo, w celu uniknięcia błędnej oceny wyników przez lokalnych badaczy, w przypadku

analizy m.in. pierwszorzędowego punktu końcowego (EFS) w badaniu ALFA-0701 przeprowadzono niezależną zaślepioną ocenę wyników;

- w przypadku badania ALFA-0701, w dokumencie EMA AR 2018 wskazano, iż dzień 30 kwietnia 2013 r. stanowił datę odcięcia dla zbierania wyników OS, natomiast dla danych zebranych retrospektywnie datą odcięcia był 1 listopada 2013 r. Jednakże, w publikacji nadrzędnej Lambert 2019, dzień 1 listopada 2013 r. przedstawiono jako datę zbierania danych dotyczących wyłącznie częstości występowania VOD w ramach oceny bezpieczeństwa (dane te zbierano aż do wystąpienia zgonu chorego lub do dnia 1 listopada 2013 r. (w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej). Biorąc pod uwagę ustalone zasady ekstrakcji, za prawidłowe uznano informacje pochodzące z publikacji nadrzędnej Lambert 2019;
- w badaniu ALFA-0701 wyniki przedstawiono m.in. w podgrupach wyodrębnionych ze względu na grupy ryzyka wg NCCN, czy ELN, jednak nie przedstawiono informacji z którego roku pochodzą wyżej wymienione klasyfikacje. Biorąc pod uwagę, iż stosowane również obecnie klasyfikacje są dość zbieżne, a w ChPL Mylotarg® nie przedstawiono informacji na podstawie jakiej klasyfikacji określa się ryzyko cytogenetyczne u chorych, można wnioskować, iż ograniczenie to nie wpływa na wyniki analizy.”

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

W badaniu ALFA-0701 populację badaną stanowili chorzy w wieku od 50 do 70 lat. Natomiast do programu lekowego, analogicznie za wskazaniem zarejestrowanym, kwalifikować się będą pacjenci młodszy - od 15 r.ż. Zdaniem EMA, takie kryterium włączenia do badania odzwierciedla reprezentatywną większość chorych z AML de novo kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii. Na podstawie dostępnych danych uznano także, że oczekiwana skuteczność GO u chorych poniżej 50 lat, w tym nastolatków i młodych dorosłych, nie powinna być mniejsza niż w grupie objętej badaniem ALFA-0701 (aspekt ten szerzej opisano w rozdz. 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji).

Jak zwrócił uwagę wnioskodawca, w badaniu ALFA-0701 wyniki prezentowano z wyodrębnieniem ze względu na ryzyko AML, mierzone za pomocą różnych klasyfikacji. Jednak nie tylko ChPL Mylotarg, ale i proponowany program lekowy nie precyzuje, za pomocą jakiej klasyfikacji ryzyko cytogenetyczne ma być określone.

Poza tym, nie zidentyfikowano ograniczeń innych niż wskazane przez wnioskodawcę.

#### **4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

##### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

W analizie wnioskodawcy przedstawiono ograniczenia ogółem - wymieniono je powyżej w ramach ograniczeń jakości badań według wnioskodawcy.

##### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

Kluczowym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest brak uwzględnienia [redacted] [redacted] W związku z tym, przedstawiona analiza tylko w części odpowiada populacji docelowej dla wnioskowanego programu lekowego. Stanowisko wnioskodawcy w tej sprawie zostało przedstawione w rozdz. 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji.

## **4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**

### **4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją III fazy **ALFA-0701**, przeprowadzone wśród pacjentów między 50 a 70 r.ż. z AML de novo wcześniej nieleczonych. W badaniu tym sprawdzano skuteczność i bezpieczeństwo dodania gemtuzumabu ozogamycyny (GO) do standardowej chemioterapii złożonej z cytarabiny i daunorubicyny (tzw. schemat 7+3).

W ramach przeglądu nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję względem drugiego z wybranych komparatorów, tj. schematu cytarabina, daunorubicyna, kladrybina (AraC+DNR+CLA). Nie zidentyfikowano także publikacji, które umożliwiłyby przeprowadzenie porównania pośredniego (rozdz. 7.1. AKL wnioskodawcy).

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Pierwotna analiza skuteczności i bezpieczeństwa badania **ALFA-0701** została przeprowadzona 1 sierpnia 2011 r., a jej wyniki zostały przedstawione w publikacji Castaigne 2012. W publikacji Castaigne 2012 zaprezentowano wyniki z perspektywy badacza. Z kolei w publikacji Lambert 2019 zawarto finalne wyniki dla analizy OS z dłuższego okresu obserwacji (data odcięcia 30 kwietnia 2013 r.), wyniki dotyczące EFS ocenione przez niezależną komisję (IRC, ang. independent review committee) i dodatkowe dane z zakresu bezpieczeństwa terapii. Ocena wyników według IRC oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa z Lambert 2019, dokonana została na podstawie danych zebranych retrospektywnie.

W pierwotnej publikacji Castaigne 2012 wyniki badania ALFA-0701 przedstawiono dla populacji ITT, tj. dla wszystkich chorych losowo przydzielonych do grup na początku badania, chyba że wycofali zgodę na udział w badaniu (N=278 chorych)<sup>6</sup>. Z kolei w publikacji Lambert 2019 wyniki prezentowano dla populacji mITT (N=271 chorych<sup>7</sup>). Dodatkowo, w Lambert 2019 analizę bezpieczeństwa oparto na populacji leczonej (ang. as-treated, AT) zdefiniowanej jako wszyscy chorzy, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku. W przypadku nieprawidłowego rozmieszczenia leczenia, zdarzenia dla chorych z populacji AT odnotowano zgodnie z otrzymaniem lub nie terapii GO.

Dla daty odcięcia 01.08.2011 r. mediana okresu obserwacji ogółem wynosiła 14,8 miesięcy. Natomiast dla daty odcięcia ostatecznej analizy OS - 30.04.2013 r., mediana okresu obserwacji w grupie badanej wynosiła 47,6 miesięcy, zaś w grupie kontrolnej 41,0 miesięcy.

Tam gdzie było to możliwe, przedstawiono wyniki w oparciu o najnowszą publikację Lambert 2019 oraz prezentowano dane dostępne dla najdłuższego okresu obserwacji. Wyniki badania ALFA-0701 z publikacji Castaigne 2012 oraz wyniki dotyczące minimalnej choroby resztkowej znajdują się w AKL wnioskodawcy.

W związku z tym, że kryteria kwalifikacji do programu odnoszą się do

Wyniki istotne statystycznie zaznaczono czcionką **bold**.

#### ❖ Przeżycie wolne od zdarzeń, EFS

W badaniu ALFA-0701 odnotowano istotną statystycznie różnicę w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim było przeżycie wolne od zdarzeń, EFS. W ocenie niezależnej komisji dodanie GO do schematu AraC + DNR wiązało się z 34% redukcją ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń (HR=0,66, [95%CI: 0,49; 0,89], p=0,006). Szczegółowe wyniki w zakresie EFS prezentuje poniższa tabela oraz rys.1.

**Tabela 21. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w badaniu ALFA-0701 – populacja mITT (data odcięcia 01.08.2011)**

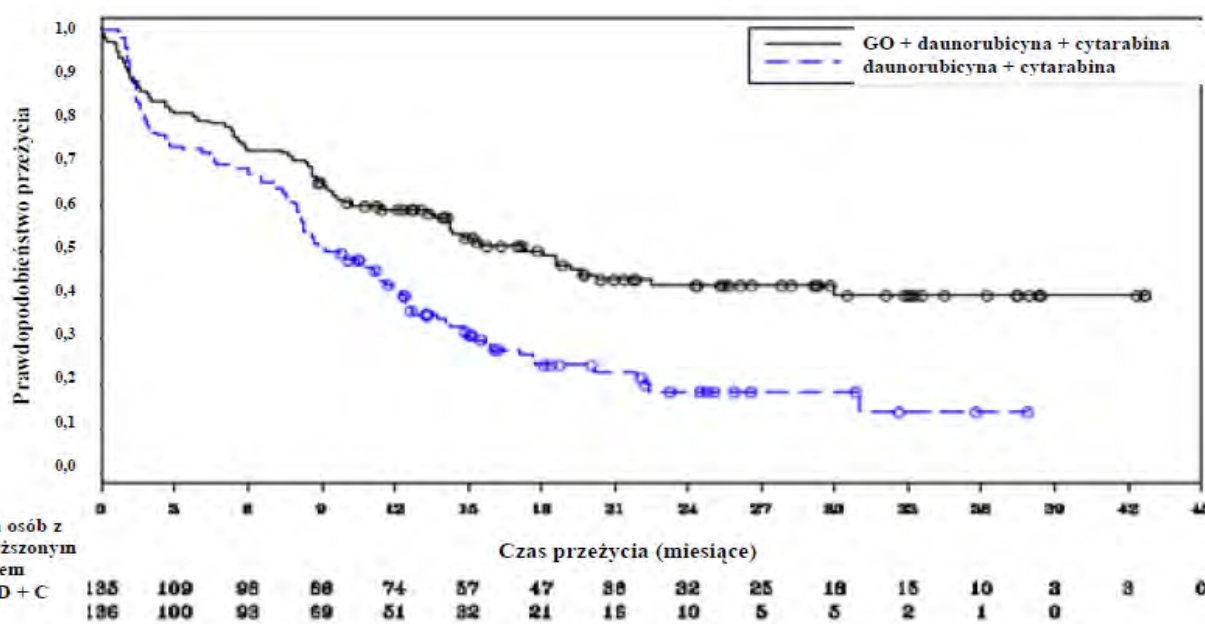
Populacja		GO + AraC + DNR		AraC + DNR		HR [95%CI]	IS
		N	Mediana, mies. [95% CI]	N	Mediana, mies. [95% CI]		
Ocena niezależnej komisji, IRC							
Ogólna*		135	13,6 [9,0; 19,2]	136	8,5 [7,5; 12,0]	<b>0,66</b> [0,49; 0,89]	<b>TAK</b> <b>0,006</b>
Ryzyko cytogenetyczne**	Korzystne/pośrednie	94	Bd.	95	Bd.	<b>0,59</b> [0,41; 0,86]	<b>TAK</b>
	Niekorzystne	27	Bd.	30	Bd.	1,08 [0,60; 1,91]	NIE
Grupa ryzyka wg ELN**	Korzystne/pośrednie	86	18,6 [9,5; ne]	91	11,3 [8,1; 15,2]	<b>0,607</b> [0,41; 0,89]	<b>TAK</b> <b>0,0099</b>
	Złe/Niekorzystne	37	5,4 [0,1; 9,9]	36	3,0 [0,0; 9,1]	0,781 [0,46; 1,31]	NIE 0,4258
Ocena badacza							
Ogólna*		135	17,3 [13,4; 30,0]	136	9,5 [8,1; 12,0]	<b>0,56</b> [0,42; 0,76]	<b>TAK</b> <b>0,0002</b>
Ryzyko cytogenetyczne**	Korzystne/pośrednie	94	22,5 [15,5; ne]	95	11,6 [8,3; 13,7]	<b>0,46</b> [0,31; 0,68]	<b>TAK</b> <b>&lt;0,0001</b>

<sup>6</sup> Spośród 280 chorych poddanych randomizacji, 2 osoby wycofały zgodę na udział w badaniu i zostały wykluczone z analizy.

<sup>7</sup> Spośród 280 chorych poddanych randomizacji, 9 pacjentów wykluczono z analizy ze względu na brak kopii podpisanej świadomej zgody na udział w badaniu.

Populacja		GO + AraC + DNR		AraC + DNR		HR [95%CI]	IS
		N	Mediana, mies. [95% CI]	N	Mediana, mies. [95% CI]		
Grupa ryzyka wg ELN**	Niekorzystne	27	4,5 [1,1; 7,4]	30	2,8 [1,6; 8,7]	1,11 [0,63; 1,95]	NIE
	Korzystne/pośrednie	86	22,5 [15,5; ne]	91	12,2 [8,5; 14,3]	<b>0,48 [0,32; 0,72]</b>	<b>TAK 0,0003</b>
	Złe/Niekorzystne	37	7,4 [3,7; 14,3]	36	4,0 [1,7; 8,6]	0,72 [0,43; 1,20]	NIE 0,2091

\* Lambert 2019; \*\* EMA Assessment Report 2018; Bd. - brak danych; ne – niemożliwe do oszacowania



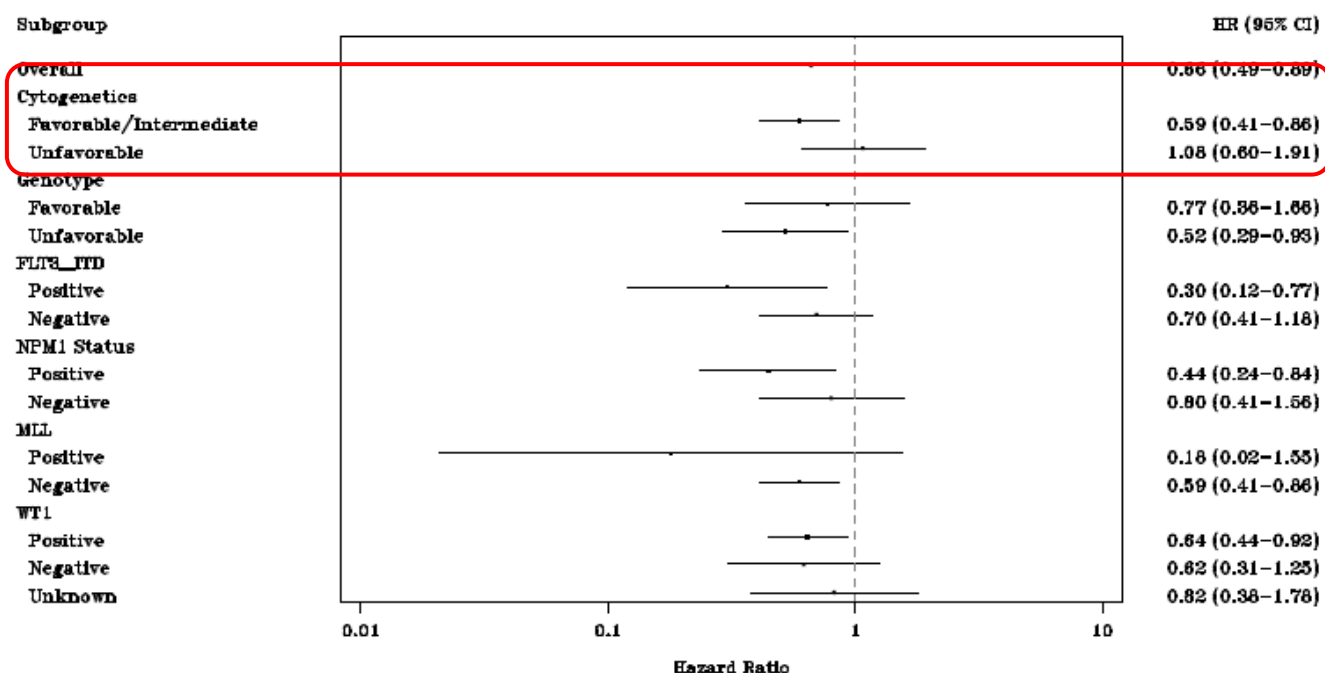
Uwagi: Kola wskazują obserwacje cenzurowane  
D + C oznacza daunorubicyna + cytarabina

**Rysunek 1. Wykres Kaplana-Meiera dla czasu wolnego od zdarzeń (EFS) z badania ALFA-0701 według oceny badacza – populacja mITT, data odcięcia 01.08.2011**

Źródło: ChPL Mylotarg

Analiza EFS w podgrupach wyodrębnionych ze względu na ryzyko cytogenetyczne wykazała, że terapia zawierająca GO istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko niekorzystnych zdarzeń w porównaniu do schematu AraC + DNR, ale tylko w grupie chorych z korzystnym lub pośrednim ryzykiem cytogenetycznym: HR=0,59 [95%CI: 0,41; 0,86], co oznacza obniżenie ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń o 41% (ocena niezależnej komisji). W przypadku grupy chorych z niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym, uzyskana wartość HR wskazywała na wyższe ryzyko niekorzystnych zdarzeń w ramieniu GO, jednak uzyskane różnice nie były istotne statystycznie (HR=1,08 [95%CI:0,60; 1,91]). Szczegółowe wyniki prezentuje poniższy wykres.





Rysunek 2. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w analizowanych podgrupach chorych w badaniu ALFA-0701 według IRC – populacja mITT, data odcięcia 01.08.2011

Źródło: EMA Assessment Report 2018

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki badania ALFA-0701 w zakresie częstości występowania niekorzystnych zdarzeń. Analiza populacji mITT na podstawie publikacji Lambert 2019 wykazała, że niekorzystne zdarzenia ogółem występowały znacznie statystycznie rzadziej w ramieniu GO w porównaniu do grupy kontrolnej (zarówno w ocenie niezależnej komisji jak i w ocenie badacza). Poszczególne zdarzenia, tj. niepowodzenie leczenia indukującego, nawrót choroby oraz zgon również obserwowano rzadziej w grupie badanej, ale różnice między interwencjami nie były istotne statystycznie.

Tabela 22. Częstość występowania niekorzystnych zdarzeń w badaniu ALFA-0701 – populacja mITT (Lambert 2019)

Punkt końcowy		GO + AraC + DNR	AraC + DNR	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	IS
		n/N (%)	n/N (%)				
<b>Ocena niezależnej komisji, IRC</b>							
<b>Częstość występowania niekorzystnych zdarzeń</b>	Ogółem	78/135 (57,8)	100/136 (73,5)	<b>0,49</b> [0,30;0,82]	<b>-0,16</b> [-0,27;-0,05]	<b>7 [4;20]</b>	<b>TAK</b>
	Niepowodzenie leczenia indukującego	25/135 (18,5)	34/136 (25,0)	0,68 [0,38;1,22]	-0,06 [-0,16;0,03]	Nd.	NIE
	Nawrót choroby	43/135 (31,9)	50/136 (36,8)	0,80 [0,49;1,33]	-0,05 [-0,16;0,06]	Nd.	NIE
	Zgon	10/135 (7,4)	16/136 (11,8)	0,60 [0,26;1,37]	-0,04 [-0,11;0,03]	Nd.	NIE
<b>Ocena badacza</b>							
<b>Częstość występowania niekorzystnych zdarzeń</b>	Ogółem	73/135 (54,1)	102/136 (75,0)	<b>0,39</b> [0,23;0,66]	<b>-0,21</b> [-0,32;-0,10]	<b>5 [4;10]</b>	<b>TAK</b>
	Niepowodzenie leczenia indukującego	17/135 (12,6)	29/136 (21,3)	0,53 [0,28;1,02]	-0,09 [-0,18;0,001]	Nd.	NIE
	Nawrót choroby	44/135 (32,6)	58/136 (42,6)	0,65 [0,40;1,07]	-0,10 [-0,22;0,01]	Nd.	NIE
	Zgon	12/135 (8,9)	15/136 (11,0)	0,79 [0,35;1,75]	-0,02 [-0,09;0,05]	Nd.	NIE

Nd. - nie dotyczy

Analiza populacji mITT przeprowadzona przez nienależną komisję oraz badacza wykazała, że prawdopodobieństwo 2-letniego oraz 3-letniego przeżycia bez niekorzystnych zdarzeń jest wyższe w grupie stosującej GO+AraC+DNR w porównaniu do AraC+DNR. Szczegółowe wyniki prezentuje tabela poniżej.

**Tabela 23. Prawdopodobieństwo EFS w badaniu ALFA-0701 – populacja mITT (Lambert 2019)**

Punkt końcowy		Ocena niezależnej komisji, IRC		Ocena badacza	
		GO + AraC + DNR	AraC + DNR	GO + AraC + DNR	AraC + DNR
Prawdopodobieństwo EFS, % [95%CI]	2-letnie	38,5 [29,6; 74,3]	18,1 [11,1; 26,5]	42,1 [32,9; 51,0]	18,2 [11,1; 26,,7]
	3-letnie	36,5 [27,3; 45,7]	13,6 [5,8; 24,7]	39,8 [30,2; 49,3]	13,6 [5,8; 24,8]

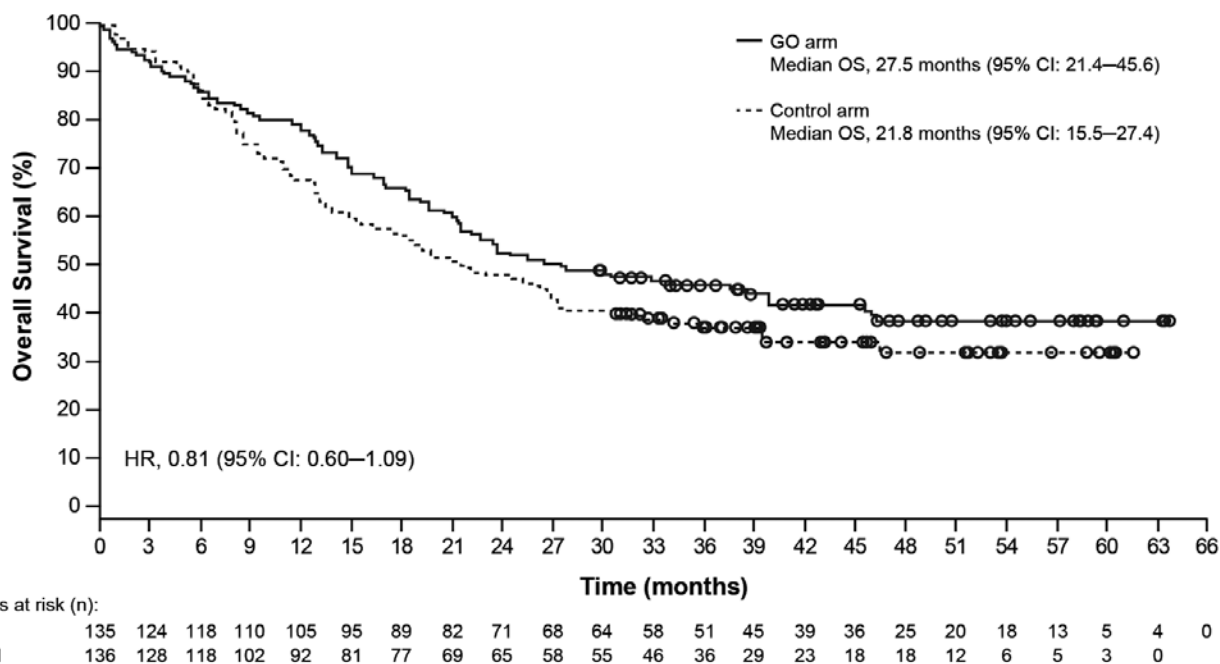
#### ❖ Przeżycie całkowite, OS

Dla daty odcięcia 30.04.2013 r. w populacji mITT mediana czasu przeżycia całkowitego była dłuższa w grupie GO+AraC+DNR w porównaniu do AraC+DNR (27,5 mies. vs. 21,8 mies.), przy czym różnica nie była znamienna statystycznie. Podobne wnioski uzyskano w podgrupie z korzystnym lub pośrednim ryzykiem cytogenetycznym (mediana OS 38,6 mies. vs. 26 mies.). Natomiast wśród chorych z niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym mediana OS była krótsza w ramieniu GO w porównaniu do grupy kontrolnej (12 mies. vs. 13,5 mies.), ale wynik także nie był istotny statystycznie. Szczegóły podano w poniższej tabeli.

**Tabela 24. Przeżycie całkowite (OS) w badaniu ALFA-0701 – populacja mITT, ocena badacza (data odcięcia 30.04.2013)**

Populacja		GO + AraC + DNR		AraC + DNR		HR [95%CI]	IS
		N	Mediana, mies. [95% CI]	N	Mediana, mies. [95% CI]		
Ogólna*		135	27,5 [21,4; 45,6]	136	21,8 [15,5; 27,4]	0,81 [0,60; 1,09]	NIE 0,16
Ryzyko cytogenetyczne***	Korzystne/pośrednie	94	38,6 [24,4; ne]	95	26,0 [18,9; 39,7]	0,75 [0,51; 1,09]	NIE 0,13
	Niekorzystne	27	12,0 [4,2; 14,2]	30	13,5 [9,4; 27,3]	1,55 [0,88; 2,74]	NIE 0,13
Grupa ryzyka wg ELN***	Korzystne/pośrednie	86	45,6 [25,5; ne]	91	26,9 [19,3; 46,5]	0,730 [0,49; 1,09]	NIE 0,1216
	Złe/Niekorzystne	37	13,2 [7,0; 18,5]	36	13,5 [10,8; 19,8]	1,124 [0,68; 1,87]	NIE 0,6487

\* Lambert 2019; \*\*\* ChPL Mylotarg; ne – niemożliwe do oszacowania



**Rysunek 3. Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS) z badania ALFA-0701 według oceny badacza – populacja mITT, data odcięcia 30.04.2013**

Źródło: Lambert 2019

Ogółem częstość występowania zgonów w ramieniu GO była niższa niż w grupie kontrolnej (59% vs. 65%). Najczęstszą przyczyną zgonu w obu grupach była progresja lub nawrót choroby. Analiza zgonów według ich przyczyn wykazała również, że w grupie GO zgony odnotowano częściej w porównaniu do grupy kontrolnej w wyniku wstrząsu septycznego, krwotoku oraz toksyczności wątrobowej.

Analiza podgrup wyodrębnionych ze względu na ryzyko cytogenetyczne wykazała, iż wśród chorych z korzystnym lub pośrednim ryzykiem cytogenetycznym odsetek zgonów był niższy w grupie GO względem grupy kontrolnej (54% vs. 60%). Z kolei w podgrupie z niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym zgony występowały częściej w grupie badanej GO w porównaniu do grupy kontrolnej (88,9% vs. 80,0%).

Zarówno w populacji ogólnej, jak i w podgrupach wydzielonych według ryzyka cytogenetycznego, obserwowane różnice nie były istotne statystycznie.

**Tabela 25. Częstość występowania zgonów w badaniu ALFA-0701 – populacja mITT, ocena badacza (data odcięcia 30.04.2013)**

Punkt końcowy	GO + AraC + DNR	AraC + DNR	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	IS	
	n/N (%)	n/N (%)					
<b>Populacja ogólna</b>							
<b>Częstość występowania zgonów</b>	Ogółem*	80/135 (59,3)	88/136 (64,7)	0,79 [0,49;1,30]	-0,05 [-0,17;0,06]	Nd.	NIE
	Progresja lub nawrót choroby**	50/135 (37,0)	59/136 (43,4)	0,77 [0,47;1,25]	0,0002 [-0,04;0,04]	Nd.	NIE
	Wstrząs septyczny**	19/135 (14,1)	13/136 (9,6)	1,55 [0,73;3,28]	-0,06 [-0,18;0,05]	Nd.	NIE
	Zakażenie**	15/135 (11,1)	17/136 (12,5)	0,88 [0,42;1,83]	0,05 [-0,03;0,12]	Nd.	NIE
	Krwotok**	11/135 (8,1)	6/136 (4,4)	1,92 [0,69;5,36]	0,04 [-0,02;0,09]	Nd.	NIE
	Toksyczność wątrobowa**	5/135 (3,7)	1/136 (0,7)	5,19 [0,60;45,05]	0,03 [-0,01;0,06]	Nd.	NIE
	Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi**	4/135 (3,0)	7/136 (5,1)	0,56 [0,16;1,97]	-0,02 [-0,07;0,03]	Nd.	NIE



Punkt końcowy		GO + AraC + DNR	AraC + DNR	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	IS	
		n/N (%)	n/N (%)					
Inne mechanizmy**		22/135 (16,3)	33/136 (24,3)	0,61 [0,33;1,11]	-0,08 [-0,17;0,02]	Nd.	NIE	
<b>Populacja wg ryzyka AML ***</b>								
Częstość występowania zgonów ogółem	Ryzyko cytogenetyczne	Korzystne/pośrednie	51/94 (54,3)	57/95 (60,0)	0,79 [0,44;1,41]	-0,06 [-0,20;0,08]	Nd.	NIE
		Niekorzystne	24/27 (88,9)	24/30 (80,0)	2,00 [0,45;8,94]	0,09 [-0,10;0,27]	Nd.	NIE
	Grupa ryzyka wg ELN	Korzystne/pośrednie	44/86 (51,2)	53/91 (58,2)	0,75 [0,41; 1,36]	-0,07 [-0,22;0,08]	Nd.	NIE
		Złe/Niekorzystne	37/37 (83,8)	29/36 (80,6)	1,25 [0,37; 4,15]	0,03 [-0,14;0,21]	Nd.	NIE

\* Lambert 2019; \*\* EMA AR 2018; \*\*\*ChPL Mylotarg; Nd. – nie dotyczy

### ❖ Odpowiedź na leczenie, CR/CRp

Analiza niezależnej komisji w populacji mITT wykazała, że ogólną odpowiedź na leczenie (CR+CRp) obserwowano częściej w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej, zarówno w populacji ogólnej jak i [redacted]. Obserwowane różnice nie były istotne statystycznie. Z kolei w ocenie badacza różnice znamienne statystycznie odnotowano w zakresie ogólnej odpowiedzi (CR+CRp) w grupie chorych [redacted] oraz w populacji ogólnej pod względem uzyskania całkowitej remisji z niepełną regeneracją płytek (CRp).

**Tabela 26. Odpowiedź na leczenie w badaniu ALFA-0701 – populacja mITT (data odcięcia 01.08.2011)**

Punkt końcowy	Populacja	GO + AraC + DNR	AraC + DNR	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	IS
		n/N (%)	n/N (%)				
<b>Ocena niezależnej komisji, IRC</b>							
Odpowiedź ogólna (CR + CRp)	Ogólna*	100/135 (74,1)	96/136 (70,6)	1,19 (0,70;0,14)	0,03 (-0,07;0,14)	Nd.	NIE
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Ocena badacza</b>							
Odpowiedź ogólna (CR + CRp)	Ogólna*	110/135 (81,5)	100/136 (73,5)	1,58 (0,89;2,82)	0,08 (-0,02;0,18)	Nd.	NIE
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
CR	Ogólna*	95/135 (70,4)	95/136 (69,9)	1,02 (0,61;1,72)	0,01 (-0,10;0,11)	Nd.	NIE
CRp	Ogólna*	15/135 (11,1)	5/136 (3,7)	<b>3,27 (1,16;9,28)</b>	<b>0,07 (0,01;0,14)</b>	<b>15 (8;100)</b>	<b>TAK</b>

\* Lambert 2019; [redacted]; Nd. – nie dotyczy; CR – remisja całkowita; CRp - całkowita remisja z niepełną regeneracją płytek krwi

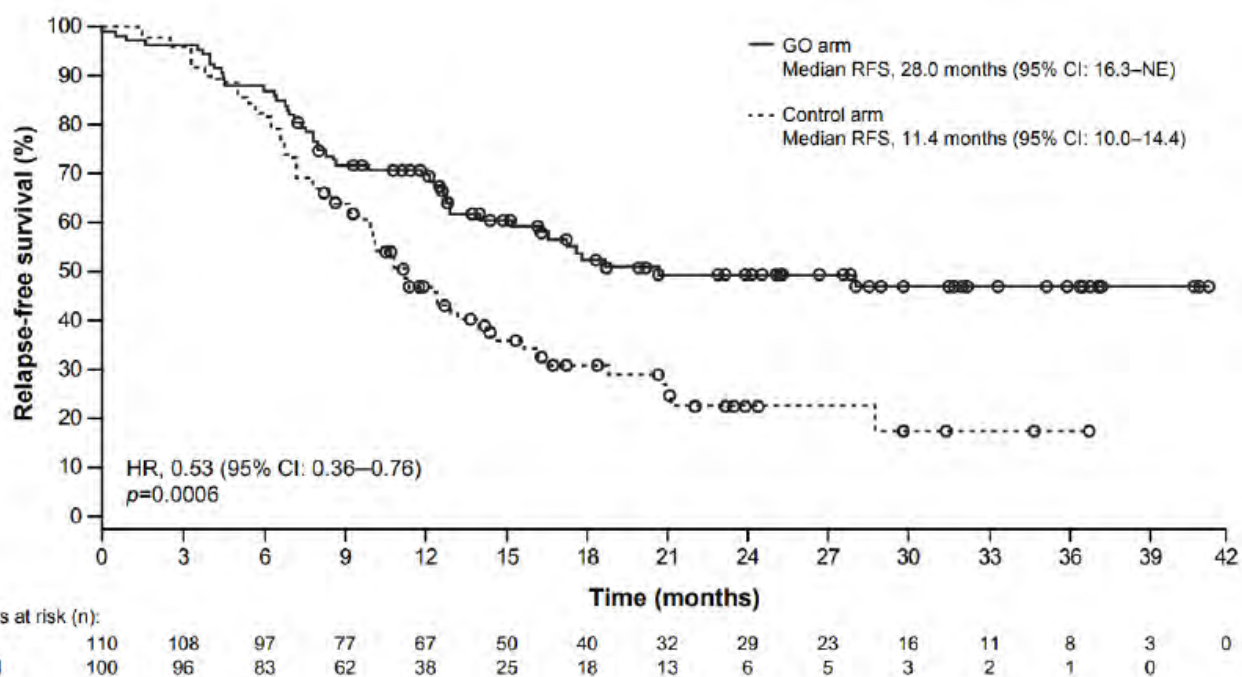
### ❖ Przeżycie wolne od nawrotu choroby, RFS

Przeżycie wolne od nawrotu choroby było istotnie statystycznie dłuższe w grupie GO w porównaniu do grupy kontrolnej (mediana RFS odpowiednio 28 mies. oraz 11,4 mies.), co przełożyło się na 47% zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby w grupie badanej względem grupy kontrolnej.

**Tabela 27. Przeżycie wolne od nawrotu choroby w badaniu ALFA-0701 – populacja mITT, ocena badacza (data odcięcia 01.08.2011), Lambert 2019**

Populacja	GO + AraC + DNR		AraC + DNR		HR [95%CI]	IS
	N	Mediana, mies. [95% CI]	N	Mediana, mies. [95% CI]		
Ogólna	110	28,0 [16,3; ne]	100	11,4 [10,0; 14,4]	<b>0,53</b> [0,36; 0,76]	<b>TAK</b> 0,0006

ne – niemożliwe do oszacowania

**Rysunek 4. Wykres Kaplan-Meiera dla przeżycia bez nawrotu choroby (RFS) z badania ALFA-0701 według oceny badacza – populacja mITT, data odcięcia 01.08.2011**

Źródło: Lambert 2019

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W niniejszym rozdziale wyniki analizy bezpieczeństwa z badania ALFA-0701 opisano na podstawie publikacji Lambert 2019 oraz EMA AR 2018, które opierały się na danych dla populacji leczonej AT (as-treated, tj. wszyscy chorzy, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku, dla których zdarzenia niepożądane raportowano zgodnie z tym czy stosowano lub nie GO). Przedstawiono wyniki dotyczące częstości występowania zgonów oraz zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE), ze szczególnym uwzględnieniem zdarzeń związanych z badanym lekiem. Zgodnie z publikacją Lambert 2019, zaprezentowano także dane dla zdarzeń specjalnego zainteresowania (ang. special interest events). Dane dla tych zdarzeń zbierane były retrospektywnie i obejmowały zdarzenia uważane za kluczowe dla poznania profilu bezpieczeństwa GO.

Zgodnie z autorami Lambert 2019, zdarzenia niepożądane raportowano od fazy skriningu do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku. Wyjątkiem były zdarzenia obejmujące chorobę weno-okluzyjną wątroby (VOD, ang. veno-occlusive disease), dla których dane zbierano do wystąpienia zgonu lub do daty odcięcia retrospektywnego zbierania danych, tj. 01.11.2013 r.

Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie publikacji Castaigne 2012 oraz [redacted] znajdują się w rozdz. 3.11 AKL wnioskodawcy.

## ❖ Zgony

W badaniu ALFA-0701 częstości występowania zgonów w wyniku zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem była wyższa w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej (z wyjątkiem zakażeń), przy czym różnice nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 28. Częstość występowania TEAE w badaniu ALFA-0701 na podstawie EMA AR 2018 (data odcięcia 2013 r.)**

Punkt końcowy		GO + AraC + DNR	AraC + DNR	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	IS
		n/N (%)	n/N (%)				
TEAE związane ze stosowanym leczeniem prowadzące do zgonu wg przyczyn	Ogółem	7/131 (5,3)	5/137 (3,6)	1,49 [0,46;4,82]	0,02 [-0,03;0,07]	Nd.	NIE
	Toksyczność badanego leku	5/131 (3,8)	3/137 (2,2)	1,77 [0,41;7,57]	0,02 [-0,02;0,06]	Nd.	NIE
	Badana choroba	1/131 (0,8)	3/137 (2,2)	0,34 [0,04;3,35]	-0,01 [-0,04;0,01]	Nd.	NIE
	Nieznana przyczyna	1/131 (0,8)	0/137 (0,0)	7,74 [0,15;390,22]	0,01 [-0,01;0,03]	Nd.	NIE
	Inne	0/131 (0,0)	0/137 (0,0)	ne	0,0 [-0,01;0,01]	Nd.	NIE
TEAE związane ze stosowanym leczeniem prowadzące do zgonu wg mechanizmu	Krwotok	4/131 (3,1)	0/137 (0,0)	7,92 [1,1;56,86]	0,03 [-0,002;0,06]	Nd.	NIE
	Toksyczność wątrobowa	2/131 (1,5)	0/137 (0,0)	7,80 [0,48;125,36]	0,02 [-0,01;0,04]	Nd.	NIE
	Progresja choroby lub nawrót	1/131 (0,8)	1/137 (0,7)	1,05 [0,06;16,90]	0,0003 [-0,02;0,02]	Nd.	NIE
	Wstrząs septyczny	1/131 (0,8)	3/137 (2,2)	0,34 [0,04;3,35]	-0,01 [-0,04;0,01]	Nd.	NIE
	Zakażenie	1/131 (0,8)	2/137 (1,5)	0,52 [0,05;5,80]	-0,01 [-0,03;0,02]	Nd.	NIE
	Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi	0/131 (0,0)	0/137 (0,0)	ne	0,0 [-0,01;0,01]	Nd.	NIE
	Inne	3/131 (2,3)	3/137 (2,2)	1,05 [0,21;5,28]	0,001 [-0,03;0,04]	Nd.	NIE
Zgony związane z leczeniem w czasie CR/CRp		2/131 (1,5)	2/137 (1,5)	1,05 [0,15;7,54]	0,0007 [-0,03;0,03]	Nd.	NIE
Zgony w czasie 30 dni od rozpoczęcia leczenia		5/131 (3,8)	2/137 (2,2)	1,77 [0,41;7,57]	0,22 [-0,02;0,06]	Nd.	NIE
Zgony w czasie 60 dni od rozpoczęcia leczenia		7/131 (5,3)	7/137 (5,1)	1,05 [0,36;3,08]	0,002 [-0,05;0,06]	Nd.	NIE
Zgony do 28 dni po otrzymaniu ostatniej dawki <sup>8</sup>	Ogółem	6/131 (4,6)	5/137 (3,6)	1,27 [0,38;4,26]	0,01 [-0,04;0,06]	Nd.	NIE
	Krwotok	3/131 (2,3)	1/137 (0,7)	3,19 [0,33;31,04]	0,02 [-0,01;0,04]	Nd.	NIE
	Progresja lub nawrót choroby	2/131 (1,5)	2/137 (1,5)	1,05 [0,15;7,54]	0,0007 [-0,03;0,03]	Nd.	NIE
	Wstrząs septyczny	2/131 (1,5)	2/137 (1,5)	1,05 [0,15;7,54]	0,0007 [-0,03;0,03]	Nd.	NIE
	Toksyczność wątrobowa	1/131 (0,8)	0/137 (0,0)	7,74 [0,15;390,22]	0,01 [-0,01;0,03]	Nd.	NIE
	Zakażenie	0/131 (0,0)	1/137 (0,7)	0,14 [0,003;7,13]	-0,01 [-0,03;0,01]	Nd.	NIE
	Inne	2/131 (1,5)	3/137 (2,2)	0,69 [0,11;4,21]	-0,01 [-0,04;0,03]	Nd.	NIE

<sup>8</sup>zgony w poszczególnych kategoriach mogą nie sumować się do liczby zgonów ogółem – u chorego mógł wystąpić >1 mechanizm, Nd. – nie dotyczy, ne – niemożliwe do oszacowania

W ramach analizy zgonów w czasie 30 dni oraz 60 dni od rozpoczęcia leczenia w zależności od ryzyka cytogenetycznego również nie wykazano różnic istotnych statystycznie w żadnej z wyodrębnionych podgrup. Wśród chorych z korzystnym ryzykiem cytogenetycznym nie odnotowano zgonów. W przypadku pacjentów

z pośrednim oraz niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym odnotowany odsetek zgonów był nieznacznie wyższy w grupie kontrolnej.

**Tabela 29. Częstość występowania zgonów w fazie indukcji badania ALFA-0701 wg ryzyka cytogenetycznego na podstawie EMA AR 2018 (data odcięcia 2013 r.)**

Punkt końcowy	Populacja		GO + AraC + DNR	AraC + DNR	OR [95%CI]	RD [95%CI]	IS
			n/N (%)	n/N (%)			
Zgony w czasie 30 dni od rozpoczęcia leczenia	Ryzyko cytogenetyczne	Korzystne	0/2 (0,0)	0/7 (0,0)	ne	0,0 [-0,45;0,45]	NIE
		Pośrednie	1/89 (1,1)	1/88 (1,1)	0,99 [0,06;16,06]	-0,0001 [-0,03;0,03]	NIE
		Niekorzystne	2/26 (7,7)	2/31 (6,5)	1,21 [0,16;9,23]	0,01 [-0,12;0,15]	NIE
Zgony w czasie 60 dni od rozpoczęcia leczenia	Ryzyko cytogenetyczne	Korzystne	0/2 (0,0)	0/7 (0,0)	ne	0,0 [-0,45;0,45]	NIE
		Pośrednie	2/89 (2,2)	3/88 (3,4)	0,65 [0,11;4,0]	-0,01 [-0,06;0,04]	NIE
		Niekorzystne	3/26 (11,5)	4/31 (12,9)	0,88 [0,18;4,35]	-0,01 [-0,18;0,16]	NIE

ne – niemożliwe do oszacowania

#### ❖ Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. Treatment Emergent Adverse Event, TEAE)

W badaniu ALFA-0701 wykazano, iż dodanie GO do chemioterapii AraC+DNR istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, prowadzących do zaprzestania leczenia oraz zakażeń 3./4. stopnia i o ciężkim stopniu nasilenia. Ogółem ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowywano częściej w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej (61,1% vs. 51,1%). Do najczęściej raportowanych ciężkich TEAE w obu ramionach należały zakażenia (odpowiednio 38,2% i 33,6% w grupie GO oraz kontrolnej), przy czym różnica nie była znamienna statystycznie. Natomiast istotne statystycznie różnice na niekorzyść GO dotyczyły: TEAE prowadzących do przerwania leczenia (47,3% vs. 25,5%), zaburzeń krwi i układu chłonnego (34,4% vs. 10,9%), w tym małopłytkowości (24,4% vs. 3,6%) oraz zaburzeń wątroby i dróg żółciowych (12,2% vs. 3,6%).

Analiza TEAE w podgrupach wyodrębnionych ze względu na ryzyko cytogenetyczne i ryzyko choroby w ELN na podstawie danych [redacted] znajduje się w rozdz. 3.11.5.1. AKL Wnioskodawcy.

**Tabela 30. Częstość występowania TEAE w badaniu ALFA-0701 na podstawie EMA AR 2018 (data odcięcia 2013 r.)**

Punkt końcowy		GO + AraC + DNR	AraC + DNR	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	IS
		n/N (%)	n/N (%)				
<b>Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia</b>							
TEAE ogółem		229/131 (98,5)	129/137 (94,2)	4,00 [0,83;19,20]	0,04 [-0,001;0,09]	Nd.	NIE
<b>Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z badanym lekiem</b>							
TEAE związane z badanym lekiem	Ogółem	129/131 (98,5)	126/137 (92,0)	<b>5,63 [1,22;25,91]</b>	<b>0,07 [0,01;0,12]</b>	<b>14 [8;100]</b>	<b>TAK</b>
	Prowadzące do zaprzestania GO/chemioterapii	38/131 (29,0)	4/137 (2,9)	<b>13,59 [4,69;39,36]</b>	<b>0,26 [0,18;0,34]</b>	<b>3 [2;5]</b>	<b>TAK</b>
Zakażenia 3. lub 4. stopnia lub o ciężkim stopniu nasilenia związane z badanym lekiem		114/131 (87,0)	104/137 (75,9)	<b>2,13 [1,12;4,05]</b>	<b>0,11 [0,02;0,20]</b>	<b>9 [5;50]</b>	<b>TAK</b>
TEAE związane z leczeniem zakończone zgonem		7/131 (5,3)	3/137 (2,2)	2,52 [0,64;9,97]	0,03 [-0,01;0,08]	Nd.	NIE#
<b>Ciężkie TEAE związane z badanym lekiem</b>							
Ogółem		80/131 (61,1)	70/137 (51,1)	1,50 [0,92;2,44]	0,10 [-0,02;0,22]	Nd.	NIE

Punkt końcowy		GO + AraC + DNR	AraC + DNR	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	IS
		n/N (%)	n/N (%)				
Prowadzące do zaprzestania leczenia		62/131 (47,3)	35/137 (25,5)	<b>2,62</b> [1,56;4,38]	<b>0,22</b> [0,11;0,33]	<b>4 [3;9]</b>	<b>TAK</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Ogółem	50/131 (38,2)	46/137 (33,6)	1,22 [0,74;2,01]	0,05 [-0,07;0,15]	Nd.	NIE
	Aspergiloza oskrzelowo-płucna	13/131 (9,9)	10/137 (7,3)	1,40 [0,59;3,31]	0,03 [-0,04;0,09]	Nd.	NIE
	Wstrząs septyczny	9/131 (6,9)	7/137 (5,1)	1,37 [0,49;3,79]	0,02 [-0,04;0,07]	Nd.	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Ogółem	45/131 (34,4)	15/137 (10,9)	<b>4,26</b> [2,23;8,12]	<b>0,23</b> [0,14;0,33]	<b>4 [3;7]</b>	<b>TAK</b>
	Małopłytkowość	32/131 (24,4)	5/137 (3,6)	<b>8,53</b> [3,21;22,69]	<b>0,21</b> [0,13;0,29]	<b>4 [3;7]</b>	<b>TAK</b>
	Aplazja szpiku kostnego z gorączką	12/131 (9,2)	7/137 (5,1)	1,87 [0,71;4,91]	0,04 [-0,02;0,10]	Nd.	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ogółem		16/131 (12,2)	5/137 (3,6)	<b>3,67</b> [1,30;10,34]	<b>0,09</b> [0,02;0,15]	<b>11 [6;50]</b>	<b>TAK</b>

# obliczenia Agencji; Nd. – nie dotyczy

#### ❖ Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

Odsetek zakażeń  $\geq 3$  stopnia był zbliżony w obu badanych ramionach (77,9% w grupie GO i 77,4% po stronie samej chemioterapii), a różnica nie była istotna statystycznie. Częstość występowania krwotoków oraz VOD była większa w grupie badanej, a różnice znamienne statystycznie na niekorzyść GO odnotowano dla występowania krwotoków ogółem (90,1% vs. 78,1%) oraz krwotoków 3. stopnia (17,6% vs. 8,8%).

**Tabela 31. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania na podstawie Lambert 2019 (data odcięcia 2013 r.)**

Punkt końcowy		GO + AraC + DNR	AraC + DNR	OR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	IS
		n/N (%)	n/N (%)				
Ciężkie zakażenie ( $\geq 3$ stopnia)		102/131 (77,9)	106/137 (77,4)	1,03 [0,58;1,83]	0,005 [-0,09;0,10]	Nd.	NIE
Krwotok	Ogółem ( $\geq 1$ stopnia)	118/131 (90,1)	107/137 (78,1)	<b>2,54</b> [1,26;5,13]	<b>0,12</b> [0,03;0,21]	<b>8 [4;33]</b>	<b>TAK</b>
	3. stopnia	23/131 (17,6)	12/137 (8,8)	<b>2,22</b> [1,05;4,67]	<b>0,09</b> [0,01;0,17]	<b>11 [5;100]</b>	<b>TAK</b>
	4. stopnia	4/131 (3,1)	0/137 (0,0)	7,92 [1,10;56,86]	0,03 [-0,002;0,06]	Nd.	NIE
	5. stopnia	3/131 (2,3)	1/137 (0,7)	3,19 [0,33;31,04]	0,02 [-0,01;0,04]	Nd.	NIE
VOD	Ogółem ( $\geq 1$ stopnia)	6/131 (4,6)	2/137 (1,5)	3,24 [0,64;16,35]	0,03 [-0,01;0,07]	Nd.	NIE
	3. stopnia	2/131 (1,5)	1/137 (0,7)	2,11 [0,19;23,54]	0,01 [-0,02;0,03]	Nd.	NIE
	4. stopnia	1/131 (0,8)	1/137 (0,7)	1,05 [0,06;16,90]	0,0003 [-0,02;0,02]	Nd.	NIE
	5. stopnia	2/131 (1,5)	0/137 (0,0)	7,80 [0,48;125,36]	0,02 [-0,01;0,04]	Nd.	NIE

VOD – choroba weno-okluzyjna wątroby (ang. veno-occlusive disease); Nd. – nie dotyczy

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Jak wcześniej wspomniano, analizy wnioskodawcy nie obejmują populacji [redacted] (uzasadnienie wnioskodawcy przedstawiono w rozdz. 3.1.2.3).

W ramach wyszukiwania weryfikacyjnego Agencji nie odnaleziono badania, które w pełni odpowiadałoby w/w populacji, tj. [redacted]. Zidentyfikowano natomiast publikacje dotyczące skuteczności GO w populacji szerszej – z nawrotową/oporną AML np. w wieku <18 lat, czy < 16 lat. Należy jednak zaznaczyć, że badania te charakteryzowały się dużą heterogenicznością nie tylko ze względu na populację, ale także ze względu na zastosowany schemat leczenia i dawkowanie GO. Dla przykładu, GO stosowany był w monoterapii lub w skojarzeniu m.in. z cytarabiną, antracykliną, mitoksantronem czy FLAG-IDA, zaś zastosowane dawki GO wynosiły od 1,8 mg/m<sup>2</sup> do 9 mg/m<sup>2</sup>. Potwierdzają to informacje z ChPL Mylotarg, które przedstawiono poniżej.

W związku z tym, że produkt leczniczy Mylotarg nie jest zarejestrowany przez EMA w leczeniu chorych ze wznową AML, nie ma ustalonego dawkowania w tej populacji. Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego dawkowanie powinno być zgodne z ChPL Mylotarg, w którym to jednak nie wydano zaleceń odnośnie dawkowania GO wśród [redacted] (patrz informacje poniżej oraz rozdz. 8 Uwagi do zapisów programu lekowego).

#### ➤ Informacje na podstawie ChPL Mylotarg – Dzieci i młodzież - pacjenci z nawracającą lub oporną na leczenie AML

**Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu MYLOTARG u dzieci i młodzieży z nawracającą lub oporną na leczenie AML (...) brak zaleceń dotyczących dawkowania.**

#### Dane dotyczące skuteczności:

W celu oceny stosowania produktu MYLOTARG u dzieci i młodzieży z nawrotową lub oporną na leczenie AML przeprowadzono systematyczny przegląd piśmiennictwa dotyczącego badań, który obejmował 454 pacjentów otrzymujących produkt MYLOTARG w monoterapii (w dawkach pojedynczych lub frakcjonowanych) lub leczeniu skojarzonym, opisanych w 16 publikacjach naukowych, jak również w ramach badania US Expanded Access. Mediana liczebności badanej próby wyniosła 15 pacjentów, a zakres – od 5 do 105 pacjentów. Ogólny minimalny i maksymalny wiek pacjentów wyniósł od 0 lat do 22,3 roku, a ogólna mediana wieku w momencie leczenia była równa 8,7 roku.

Większość badań prowadzono w ramach programu leczenia typu „*compassionate use*”, czyli terapii z zastosowaniem niezarejestrowanego leku (70,6%). W przypadku 47,1% badań produkt MYLOTARG podawany był w monoterapii, w przypadku 23,5% badań – w ramach leczenia skojarzonego, a w przypadku 29,4% badań – w ramach obydwu rodzajów terapii. Całkowita dawka produktu MYLOTARG wahała się od 1,8 mg/m<sup>2</sup> pc. do 9 mg/m<sup>2</sup> pc. W przypadku leczenia skojarzonego w 8 z 9 badań produkt MYLOTARG podawano w skojarzeniu z cytarabiną. W przypadku 23,5% badań większość pacjentów otrzymywała dawki frakcjonowane (3 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1., 4. i 7. dniu) produktu MYLOTARG, natomiast w przypadku 35,3% badań podawano dawki większe niż 3 mg/m<sup>2</sup> pc. W przypadku większości badań (82,4%) produkt MYLOTARG podawano w ramach leczenia indukującego.

U pacjentów otrzymujących produkt MYLOTARG w monoterapii odsetek odpowiedzi (CR/CRp/CRi; średnia ważona w obrębie badań) wyniósł 33,3% w przypadku dawkowania frakcjonowanego (1 badanie) i 24,3% w przypadku dawkowania niefrakcjonowanego (9 badań). U pacjentów otrzymujących produkt MYLOTARG w ramach leczenia skojarzonego odsetek odpowiedzi wyniósł 49,0% w przypadku dawkowania niefrakcjonowanego produktu MYLOTARG (3 badania) i 38,8% w przypadku dawkowania frakcjonowanego produktu MYLOTARG (2 badania).

Ograniczenia tej analizy obejmują niewielki rozmiar próby w niektórych badaniach, heterogeniczność badań oraz brak danych kontrolnych w tym schemacie.

#### Dane dotyczące bezpieczeństwa:

Wyniki oceny bezpieczeństwa uzyskane w systematycznym przeglądzie piśmiennictwa dotyczącego badań oceniających stosowanie produktu MYLOTARG u dzieci i młodzieży przedstawiono w tabeli poniżej.



**Tabela 32. Wyniki oceny bezpieczeństwa uzyskane w systematycznym przeglądzie piśmiennictwa u dzieci i młodzieży z nawracającą lub oporną na leczenie AML, którzy byli leczeni produktem MYLOTARG**

	Monoterapia						Leczenie skojarzone <sup>a</sup>					
	MYLOTARG podawany w dawkach frakcjonowanych <sup>b</sup>			MYLOTARG podawany w dawkach niefrakcjonowanych <sup>b</sup>			MYLOTARG podawany w dawkach frakcjonowanych <sup>b</sup>			MYLOTARG podawany w dawkach niefrakcjonowanych <sup>b</sup>		
	L. badań	N (zakres)	Częstość (%) <sup>c</sup>	L. badań	N (zakres)	Częstość (%)	L. badań	N (zakres)	Częstość (%)	L. badań	N (zakres)	Częstość (%)
VOD	1	6	0	10	5;30	6,8	2	3;17	0	5	5;84	4,4
VOD po HSCT	Nie zgłoszono			5	4;14	19,1	2	3;8	0	2	12;28	14,7
Zgon <sup>d</sup>	1	6	0	4	6;29	10,8	Nie zgłoszono			3	5;45	6,5
Zakażenia	5 badań, N w badaniu (zakres) 12-30; 28,4%						4 badania; N w badaniu (zakres) 12-84; 42,2%					
Zahamowanie czynności szpiku kostnego <sup>e</sup>	U prawie wszystkich pacjentów (> 90 %) we wszystkich badaniach klinicznych wystąpiło zahamowanie czynności szpiku kostnego											

<sup>a</sup> przypadku leczenia skojarzonego w 8 z 9 badań produkt MYLOTARG podawano w skojarzeniu z cytarabiną;

<sup>b</sup> Dawkowanie frakcjonowane odnosi się do dawki produktu MYLOTARG wynoszącej 3 mg/m<sup>2</sup> pc. podawanej w 1., 4. i 7. dniu.

Dawkowanie niefrakcjonowane odnosi się do dawki produktu MYLOTARG (całkowita dawka w zakresie od 1,8 mg/m<sup>2</sup> pc. do 9 mg/2 pc.) podawanej 2 razy podczas cyklu w odstępach co najmniej 14 dni.

<sup>c</sup> Częstości występowania w obrębie wszystkich badań oszacowano za pomocą modelu z efektem stałym, ważonego przy użyciu metody odwrotnej wariacji. Odsetki przekształcano za pomocą podwójnej transformacji arcusa sinusa Freemana-Tukeya przed połączeniem badań, a szacowaną łączną częstość występowania przekształcano z powrotem przy użyciu średniej harmonicznej wielkości badanej próby.

<sup>d</sup> W ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki produktu MYLOTARG.

<sup>e</sup> W przypadku analizy mediana powrotu do wartości wyjściowych (zdefiniowana jako 20 x 10<sup>9</sup>/l lub 50 x 10<sup>9</sup>/l dla płytek krwi i 0,5 x 10<sup>9</sup>/l dla neutrofilii) wahała się od 42 do 48 dni dla płytek krwi i od 30 do 37 dni dla neutrofilii.

#### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

##### Informacje na podstawie ChPL Mylotarg

W ChPL Mylotarg częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono oddzielnie dla tych, które odnotowano w badaniu ALFA-0701 oraz dla działań, które wystąpiły w badaniu Mylotarg stosowanego w monoterapii i po jego wprowadzeniu do obrotu. Te pierwsze zostały opisane w rozdz. 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa oraz w AKL Wnioskodawcy.

Natomiast do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych (>30%) w trakcie stosowania leku Mylotarg w monoterapii i po wprowadzeniu do obrotu należały: gorączka, nudności, zakażenie, dreszcze, krwotok, wymioty, małopłytkowość, zmęczenie, ból głowy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka, ból brzucha i neutropenia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi 3/4 stopnia były: gorączka (52,3%), małopłytkowość (48%), nudności (39,3%), wymioty (33,6%) i zakażenie (32,8%).

Specjalne ostrzeżenia zawarte w ChPL Mylotarg dotyczą: ryzyka wystąpienia objawów hepatotoksyczności (w tym choroba wenookluzyjna wątroby/ zespół niewydolności zatokowej wątroby VOD/SOS), reakcji związanych z infuzją (w tym anafilaksja), zahamowania czynności szpiku kostnego i wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS).

Leczenie AML w przypadku pacjentów z niekorzystnym obrazem cytogenetycznym:

Skuteczność produktu MYLOTARG została wykazana u pacjentów z AML z korzystnym i pośrednim obrazem cytogenetycznym, z niepewnością w odniesieniu do wielkości efektu u pacjentów z niekorzystnym obrazem cytogenetycznym. W przypadku pacjentów leczonych z powodu AML de novo produktem MYLOTARG w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną po uzyskaniu wyników badań cytogenetycznych należy rozważyć, czy potencjalne korzyści z kontynuowania leczenia produktem MYLOTARG przewyższają ryzyko zagrożeń dla danego pacjenta.

##### Informacje ze strony URPL, EMA i FDA

Na stronach internetowych URPL, FDA i EMA nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla gemtuzumabu ozogamycyny (Mylotarg).



### 4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy dla leku Mylotarg (GO, gemtuzumab ozogamycyny) stosowanego w skojarzeniu z daunorubicyną (DNR) i cytarabiną (AraC) w leczeniu chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową (AML) z ekspresją antygenu CD33 *de novo*, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej (APL) jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną.

(patrz rozdz. 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji.

#### Analiza w populacji $\geq 15$ lat z z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową (AML) z ekspresją antygenu CD33 *de novo*

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją – ALFA-0701. **ALFA-0701** to otwarte, randomizowane badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo dodania gemtuzumabu ozogamycyny (GO) do schematu chemioterapii złożonej z cytarabiny (AraC) i daunorubicyny (DNR) w populacji chorych na AML *de novo* wcześniej nieleczonych (GO+AraC+DNR vs. AraC+DNR). Obecność antygenu CD33 nie była warunkiem koniecznym, aby zostać zakwalifikowanym do badania.

Łącznie w badaniu ALFA-0701 randomizacji poddano 280 pacjentów, z czego 140 włączono do grupy poddawanej leczeniu indukującemu w schemacie 3+7 AraC+DNR + GO (3 dawki wynoszące 3 mg/m<sup>2</sup> pc.), a 140 chorych do grupy poddawanej samej chemioterapii w schemacie 3+7 AraC+DNR (schemat DA). Spośród tych pacjentów, 9 wykluczono z analizy ze względu na brak kopii zgody na udział w badaniu ( populacja mITT). Ogólnie mediana wieku pacjentów w badaniu ALFA0701 wynosiła 62 lata (zakres od 50 do 70 lat), a większość pacjentów (87,8%) przed rozpoczęciem leczenia miała stopień sprawności na skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) określony na 0 lub 1 punkt. U ok. 70% badanych w obu grupach występowała ekspresja CD33. Większość pacjentów (ok. 65%) w każdym z ramion wykazywało pośrednie ryzyko cytogenetyczne.

#### **Wyniki:**

W badaniu ALFA-0701 odnotowano istotną statystycznie różnicę w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim było przeżycie wolne od zdarzeń, EFS. W ocenie niezależnej komisji dodanie GO do schematu AraC + DNR wiązało się z 34% redukcją ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń (HR=0,66, [95%CI: 0,49; 0,89], p=0,006). Analiza EFS w podgrupach wyodrębnionych ze względu na ryzyko cytogenetyczne wykazała, że terapia zawierająca GO istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko niekorzystnych zdarzeń w porównaniu do schematu AraC + DNR, ale tylko w grupie chorych z korzystnym lub pośrednim ryzykiem cytogenetycznym: HR=0,59 [95%CI: 0,41; 0,86], co oznacza obniżenie ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń o 41% (ocena niezależnej komisji). W przypadku grupy chorych z niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym, uzyskana wartość HR wskazywała na wyższe ryzyko niekorzystnych zdarzeń w ramieniu GO, jednak uzyskane różnice nie były istotne statystycznie (HR=1,08 [95%CI:0,60; 1,91]).

Dla daty odcięcia 30.04.2013 r. w populacji mITT mediana czasu przeżycia całkowitego była dłuższa w grupie GO+AraC+DNR w porównaniu do AraC+DNR (27,5 mies. vs. 21,8 mies.), przy czym różnica nie była znamienne statystycznie (HR=0,81 [95%CI:0,60; 1,09]). Podobne wnioski uzyskano w podgrupie z korzystnym lub pośrednim ryzykiem cytogenetycznym (mediana OS 38,6 mies. vs. 26 mies., HR=0,75 [95%CI:0,51; 1,09]). Natomiast wśród chorych z niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym mediana OS była krótsza w ramieniu GO w porównaniu do grupy kontrolnej (12 mies. vs. 13,5 mies.), ale wynik także nie był istotny statystycznie (HR=1,55 [95%CI: 0,88; 2,74]).

Analiza niezależnej komisji w populacji mITT wykazała, że ogólną odpowiedź na leczenie (CR+CRp) obserwowano częściej w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej, zarówno w populacji ogólnej jak i w [redacted]. Obserwowane różnice nie były istotne statystycznie.

Przeżycie wolne od nawrotu choroby było istotnie statystycznie dłuższe w grupie GO w porównaniu do grupy kontrolnej (mediana RFS odpowiednio 28 mies. oraz 11,4 mies.), co przełożyło się na 47% zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby w grupie badanej względem grupy kontrolnej (HR=0,53 [0,36; 0,76]).

W badaniu ALFA-0701 wykazano, iż dodanie GO do chemioterapii AraC+DNR istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, prowadzących do zaprzestania leczenia oraz zakażeń 3./4. stopnia i o ciężkim stopniu nasilenia. Ogółem ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowywano częściej w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej (61,1% vs. 51,1%). Do najczęściej raportowanych ciężkich TEAE w obu ramionach należały zakażenia (odpowiednio 38,2% i 33,6% w grupie GO

oraz kontrolnej), przy czym różnica nie była znamienna statystycznie. Natomiast istotne statystycznie różnice na niekorzyść GO dotyczyły: TEAE prowadzących do przerwania leczenia (47,3% vs. 25,5%), zaburzeń krwi i układu chłonnego (34,4% vs. 10,9%), w tym małopłytkowości (24,4% vs. 3,6%) oraz zaburzeń wątroby i dróg żółciowych (12,2% vs. 3,6%).

W ramach wyszukiwania weryfikacyjnego Agencji nie odnaleziono badania, które w pełni odpowiadałoby w/w populacji, tj. [redacted]. Zidentyfikowano natomiast publikacje dotyczące skuteczności GO w populacji szerszej – z nawrotową/oporną AML np. w wieku <18 lat, czy < 16 lat. Należy jednak zaznaczyć, że badania te charakteryzowały się dużą heterogenicznością nie tylko ze względu na populację, ale także ze względu na zastosowany schemat leczenia i dawkowanie GO. Dla przykładu, GO stosowany był w monoterapii lub w skojarzeniu m.in. z cytarabiną, antracykliną, mitoksantronem czy FLAG-IDA, zaś zastosowane dawki GO wynosiły od 1,8 mg/m<sup>2</sup> do 9 mg/m<sup>2</sup>.

Na podstawie analizy 16 publikacji naukowych, jak również badania US Expanded Access dotyczących stosowania produktu MYLOTARG u dzieci i młodzieży z nawrotową lub oporną na leczenie AML, EMA nie przedstawiła zaleceń dotyczących dawkowania.

Zgodnie z ChPL Mylotarg:

***Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu MYLOTARG u dzieci i młodzieży z nawracającą lub oporną na leczenie AML (...) brak zaleceń dotyczących dawkowania.***

*U pacjentów otrzymujących produkt MYLOTARG w monoterapii odsetek odpowiedzi (CR/CRp/CRi; średnia ważona w obrębie badań) wyniósł 33,3% w przypadku dawkowania frakcjonowanego (1 badanie) i 24,3% w przypadku dawkowania niefrakcjonowanego (9 badań). U pacjentów otrzymujących produkt MYLOTARG w ramach leczenia skojarzonego odsetek odpowiedzi wyniósł 49,0% w przypadku dawkowania niefrakcjonowanego produktu MYLOTARG (3 badania) i 38,8% w przypadku dawkowania frakcjonowanego produktu MYLOTARG (2 badania).*

Szczegółowo do tej kwestii odniesiono się w rozdz. 8 Uwagi do zapisów programu lekowego.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel

Celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Mylotarg (GO, gemtuzumab ozogamycyny) stosowanego w skojarzeniu z cytarabiną (AraC) i daunorubicyną (DNR) w leczeniu chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD33 de novo, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej.

##### Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności, CUA

##### Populacja

Pacjenci kwalifikujący się do intensywnej chemioterapii indukującej z AML z ekspresją antygenu CD33 na komórkach blastycznych dotychczas nieleczeni  $\geq 15$  r.ż.

##### Komentarz

[redacted]. Dodatkowe informacje zamieszczono w rozdziale „3.1.2.3.Ocena analityków Agencji” oraz w rozdziale „8.Uwagi do zapisów programu lekowego”.

##### Wnioskowana interwencja

Gemtuzumab ozogamycyny (GO) stosowany w skojarzeniu z cytarabiną (AraC) i daunorubicyną (DNR) w ramach leczenia indukującego i konsolidującego zgodnie z zapisami ChPL (opis schematu dawkowania w rozdziale „3.1.1.1.Charakterystyka wnioskowanej technologii”).

##### Komparator

Cytarabina i daunorubicyna stosowane w schemacie 7 + 3 (AraC + DNR). Terapia indukująca AraC (200 mg/m<sup>2</sup> i.v. przez 7 dni) + DNR (60 mg/m<sup>2</sup> i.v. w dniu 1., 2., 3.), terapia konsolidująca AraC (1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. co 12 godzin w dniach 1.-4.) + DNR (60 mg/m<sup>2</sup> i.v. w dniu 1. (I cykl) lub 1. i 2. (II cykl)).

##### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólna (NFZ i pacjenta).

##### Horyzont czasowy

##### Model

Modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem pacjentów z populacji docelowej za pomocą porównywanych interwencji oparto na modelu ekonomicznym wykonanym przez [redacted]. Model dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie danych odpowiadających warunkom polskim w zakresie kosztów i tablic trwania życia.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Komentarz AOTMiT:**

Analiza ekonomiczna i tym samym model ekonomiczny uwzględnia tylko jedną z dwóch subpopulacji objętych programem lekowym, tj. dotychczas nieleczonych  $\geq 15$  r.ż. pacjentów kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii indukującej z AML z ekspresją antygenu CD33 na komórkach blastycznych

Tym bardziej, że terapia alternatywna AraC + DNR (schemat 7 + 3) zgodnie zaleceniami rekomendacji Z drugiej strony w rekomendacji NICE dla produktu Mylotarg (NICE TA545 2018) zaakceptowano regułę („stopping rule”)

Dodatkowo niepoprawny wydaje się opis założenia przyjętego w modelu ekonomicznym odnośnie przeżycia pacjentów po wykonanym HSCT: „(...) przeżycie po HSCT nie jest zależne od wcześniejszej odpowiedzi na leczenie przed wykonaniem zabiegu (tj. na przeżycie nie ma wpływu, czy chorzy osiągnęli remisję czy zaobserwowano u nich nawrót bądź oporność na leczenie)”. Według opinii ekspertów przesłanych do AOTMiT „wynik HSCT silnie zależy od jakości odpowiedzi na leczenie przed przeszczepem. Im lepsza odpowiedź tym lepsze wyniki leczenia”.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

**Charakterystyka pacjentów**

Szczegółowy dane przedstawiono w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w rozdziale „8. Założenia i dane wejściowe”.

**Skuteczność kliniczna**

W modelu wnioskodawcy uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- Remisja kliniczna (CR + CRp) i brak remisji klinicznej po terapii indukującej;
- Przeżycie wolne od nawrotu choroby po terapii indukującej (RFS);
- Przeżycie całkowite u pacjentów odpowiadających/ opornych na leczenie indukujące;
- Prawdopodobieństwo otrzymania HSCT w trakcie remisji klinicznej oraz przeżycie całkowite po przeszczepieniu;
- Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych 3. i 4. stopnia,

Szczegółowe dane przedstawiono w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w rozdziale „6.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu”.

**Tabela 33. Parametry dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa uwzględnione w modelu wnioskodawcy w analizie podstawowej**

Parametr	Wartość przyjęta w analizie	Źródło wartości pierwotnej

### Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne różniące porównywane technologie:

- koszty leków (podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia);
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty leczenia objawowego (BSC oraz leczenia nieintensywnego – chemioterapii w niskich dawkach);
- koszty leczenia dodatkowego (koszty leków przeciwrzybiczych i antybiotyków oraz przetoczenia preparatów krwi oraz przetoczenie płytek krwi);
- koszty leczenia paliatywnego;
- koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;

koszty przeszczepienia;  
 koszty leczenia po przeszczepieniu;  
 koszty leczenia GvHD (ostrej postaci albo przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi).



Tabela 34. Koszty uwzględnione w analizie podstawowej

Koszt	Wartość przyjęta w analizie [PLN]	Źródło wartości pierwotnej
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zarządzenia Prezesa NFZ - Zarządzenie nr 22/2018/DSOZ Prezesa NFZ, Zarządzenie nr 56/2018/DGL Prezesa NFZ, Zarządzenie nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ, Zarządzenie nr 38/2019/DSOZ Prezesa NFZ, Zarządzenia nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ, Zarządzenie nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ;



**Użyteczności stanów zdrowia**

Szczegółowe wartości zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 35. Wartości użyteczności stanów zdrowia, wykorzystanych w analizie podstawowej**

Nazwa stanu w modelu	Wartość przyjęta w analizie	Źródło wartości pierwotnej
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

**Dyskontowanie**

Roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 36. Wyniki analizy podstawowej w horyzoncie [redacted] z perspektywy NFZ. W nawiasie przedstawiono wyniki z RSS.

Parametr	GO + AraC + DNR	AraC + DNR
Koszt całkowity leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
koszt w I linii leczenia	[redacted]	[redacted]
- w tym koszt leku Mylotarg	[redacted]	[redacted]
- w tym koszt chemioterapii indukującej + Mylotarg	[redacted]	[redacted]
koszt terapii ratunkowej	[redacted]	[redacted]
koszt leczenia związany z przeszczepieniem	[redacted]	[redacted]
koszt związany z leczeniem objawowym oraz leczenia paliatywnego	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Efekt [LYG]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [LYG]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]

Stosowanie gemtuzumabu ozogamycyny (GO) w skojarzeniu z AraC + DNR w miejsce AraC + DNR u pacjentów powyżej 15 roku życia z wcześniej nieleczoną AML z ekspresją antygenu CD-33 wiąże się z uzyskaniem wyższych efektów zdrowotnych oraz wyższych kosztów terapii. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce komparatora **jest kosztowo użyteczne** z RSS - ICUR na poziomie [redacted] PLN/QALY z perspektywy NFZ - jednak nie jest efektywne kosztowo bez uwzględnienia RSS – ICUR na poziomie [redacted] PLN/QALY.

Tabela 37. Wyniki analizy podstawowej w horyzoncie [redacted] z perspektywy wspólnej. W nawiasie przedstawiono wyniki z RSS.

Parametr	GO + AraC + DNR	AraC + DNR
Koszt całkowity leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
koszt w I linii leczenia	[redacted]	[redacted]
- w tym koszt leku Mylotarg	[redacted]	[redacted]
- w tym koszt chemioterapii indukującej + Mylotarg	[redacted]	[redacted]
koszt terapii ratunkowej	[redacted]	[redacted]
koszt leczenia związany z przeszczepieniem	[redacted]	[redacted]
koszt związany z leczeniem objawowym oraz leczenia paliatywnego	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Efekt [LYG]	[redacted]	[redacted]

Parametr	GO + AraC + DNR	AraC + DNR
Efekt inkrementalny [QALY]		
Efekt inkrementalny [LYG]		
ICUR [zł/QALY]		

Stosowanie gemtuzumabu ozogamycyny (GO) w skojarzeniu z AraC + DNR w miejsce AraC + DNR u pacjentów powyżej 15 roku życia z wcześniej nieleczoną AML z ekspresją antygenu CD-33 wiąże się z uzyskaniem wyższych efektów zdrowotnych oraz wyższych kosztów terapii. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce komparatora **jest kosztowo użyteczne** z RSS - ICUR na poziomie ██████████ PLN/QALY z perspektywy wspólnej - jednak nie jest efektywne kosztowo bez uwzględnienia RSS – ICUR na poziomie ██████████ PLN/QALY.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W rozpatrywanym przypadku **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem (AWA rozdział „4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności”).

Aktualna wysokość proggu opłacalności wynosi 147 024 PLN.

W wariantcie podstawowym analizy, z perspektywy NFZ, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, należałoby cenę zbytu netto gemtuzumabu ozogamycyny (proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 5 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 05415062328576) ustalić na poziomie: ██████████ odpowiednio z uwzględnieniem RSS i bez.

W wariantcie podstawowym analizy, z perspektywy wspólnej, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi opłacalności, należałoby cenę zbytu netto gemtuzumabu ozogamycyny (kod EAN: 05415062328576) ustalić na poziomie: ██████████ odpowiednio z uwzględnieniem RSS i bez.

CZN produktu Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 5 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 05415062328576 zaproponowana we wniosku refundacyjnym wynosi ██████████.

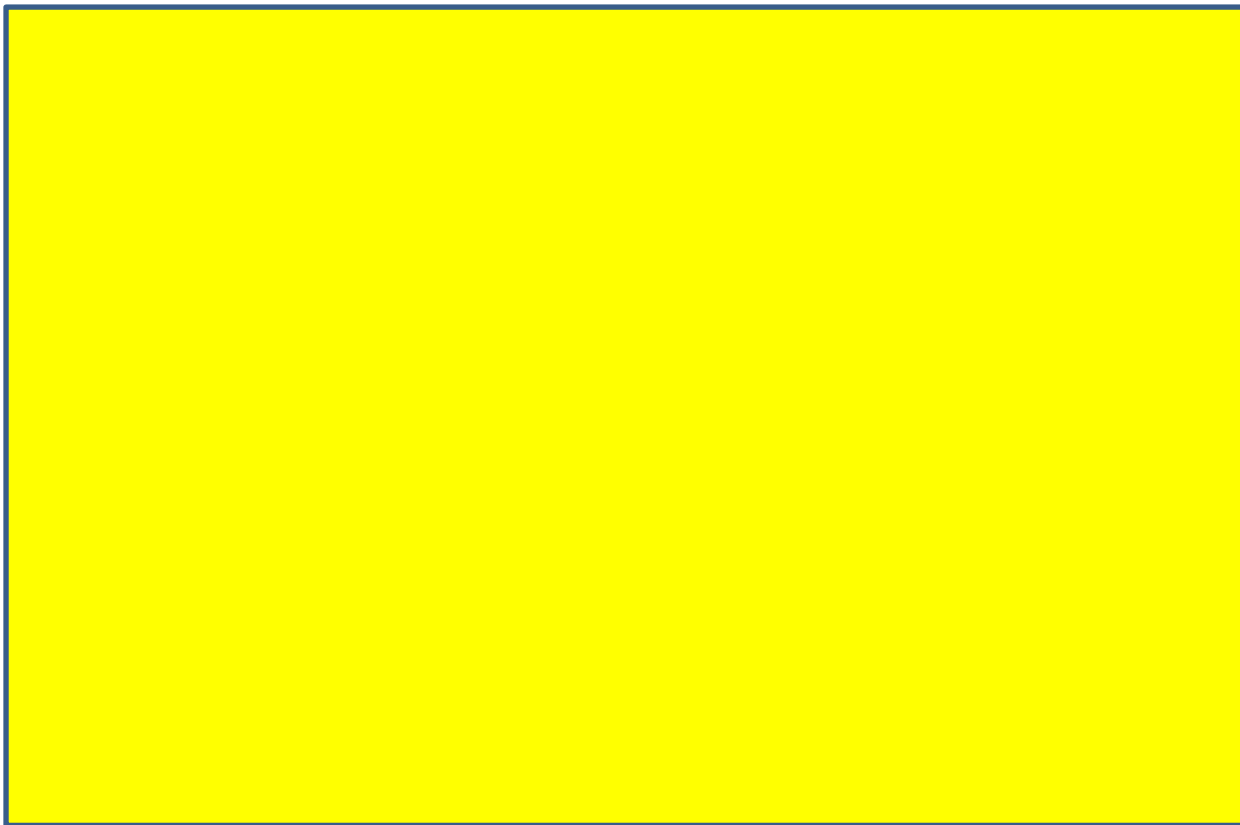
### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

#### Probabilistyczna analiza wrażliwości

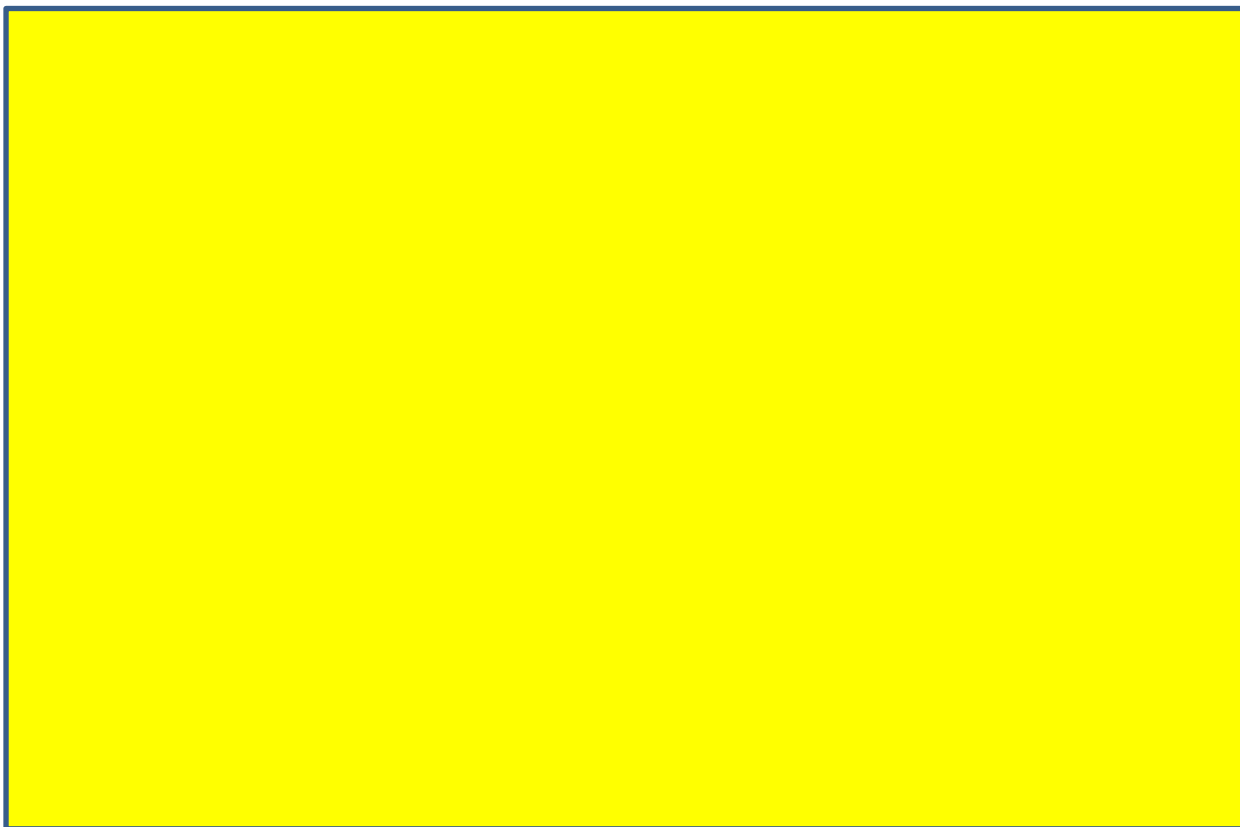
Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności GO+AraC+DNR vs AraC+DNR wynosi ██████████



Probabilistyczna analiza wrażliwości (perspektywa płatnika bez uwzględnienia RSS)



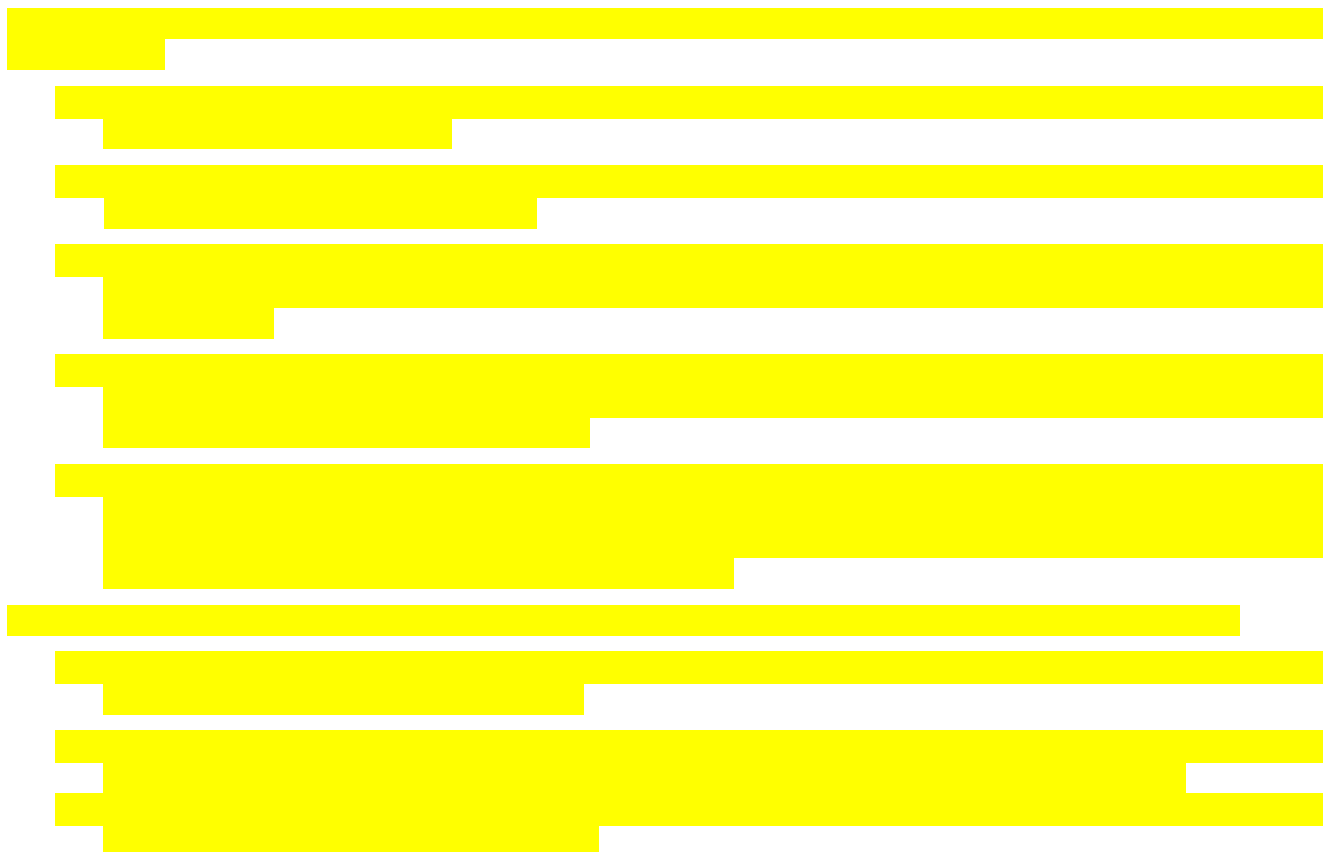
Probabilistyczna analiza wrażliwości (perspektywa płatnika z uwzględnieniem RSS)



**Deterministyczna analiza wrażliwości**

Opis scenariuszy analizy wrażliwości wraz z podanym zakresem zmienności testowanych parametrów przedstawiono w AE wnioskodawcy w rozdziale „8. Założenia i dane wejściowe” -> tabela „48. Parametry z analizy podstawowej wraz z przyjętymi parametrami wykorzystanymi w analizie wrażliwości scenariuszy”.

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w postaci wykresu tornado. Wyniki odnoszą się do wariantu z RSS, z perspektywy płatnika publicznego.



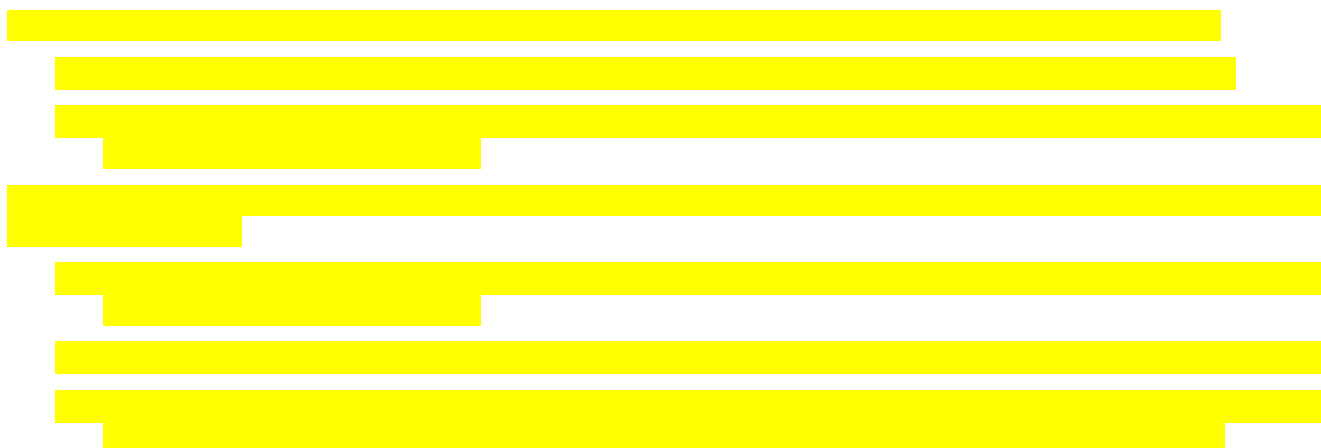


Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS i bez RSS znajdują się w rozdziale "16.5.2. Wyniki analizy scenariuszy wraz z analizą progową" AE wnioskodawcy.

### **Analiza wartości skrajnych**

Opis scenariuszy analizy wartości skrajnych wraz z podanym zakresem zmienności testowanych parametrów przedstawiono w AE wnioskodawcy w rozdziale „8. Założenia i dane wejściowe” ->tabeli „47. Parametry z analizy podstawowej wraz z przyjętymi parametrami wykorzystanymi w analizie wrażliwości parametrów skrajnych”.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wartości skrajnych w postaci wykresu tornado. Wyniki odnoszą się do wariantu z RSS, z perspektywy płatnika publicznego.



Szczegółowe wyniki analizy wartości skrajnych - znajdują się w rozdziale " 16.5.1. Wyniki analiza wartości skrajnych wraz z analizą progową" AE wnioskodawcy.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK*	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	[redacted] Patrz rozdział 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji oraz w rozdział 8. Uwagi do zapisów programu lekowego.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	TAK w przypadku populacji pacjentów kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii indukującej z AML z ekspresją antygenu CD33 na komórkach blastycznych dotychczas nieleczeni $\geq 15$ r.ż. [redacted]
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Technologia alternatywna została zdefiniowana tylko w przypadku populacji pacjentów dotychczas nieleczeni $\geq 15$ r.ż. z AML. Patrz rozdział 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK*	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK*	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK*	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK*	[redacted]
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK*	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK*	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK*	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK*	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK*	-

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA).

W ramach analizy klinicznej, w której poddano ocenie porównawczej skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii gemtuzumabu ozogamycyny dodanego do schematu AraC + DNR względem terapii AraC + DNR, wykazano różnice istotne statystycznie w zakresie przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń czy przeżycia wolnego od nawrotów choroby, natomiast nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w przeżyciu całkowitym.

Opisany model w analizach wnioskodawcy w poprawny sposób oddaje przebieg modelowanego problemu zdrowotnego oraz jest dostosowany do zapisów wnioskowanego programu lekowego. Opis modelu wraz z odnalezionymi ograniczeniami przedstawiono w rozdziale 5.1.1. „Opis i struktura modelu wnioskodawcy”.



### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Dane kosztowe

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych. Dane kosztowe można uznać za poprawne i aktualne (dane kosztowe dla produktów leczniczych wnioskodawca zaktualizował zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r.) pozostałe dane kosztowe są aktualne na dzień złożenia wniosku.

#### Użyteczność



#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo



Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości i analizy wartości skrajnych przedstawiono w rozdziale „5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości” niniejszego opracowania.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeń załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w użytych formułach.

Wnioskodawca w analizie ekonomicznej wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadził walidację wewnętrzną i zewnętrzną oraz ocenę konwergencji. Walidacja wewnętrzna polegała na wprowadzeniu do modelu zerowych i skrajnych wartości oraz analizie uzyskiwanych wyników. Dodatkowo sprawdzono czy odsetki chorych w kolejnych cyklach dla rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu.

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. W wyniku wyszukiwania

odnaleziono jedną analizę ekonomiczną (NICE TA545). Publikacja NICE dotyczyła oceny efektywności kosztowej produktu leczniczego MYLOTARG w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną w leczeniu pacjentów w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD-33 de novo.

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca analizował wyniki opisane w publikacji Gardin 2012, opisującej próbę kliniczną przeprowadzoną na 727 chorych z AML. Walidacja miała na celu potwierdzenie słuszności wyboru techniki MCM jako prawidłowego podejścia w modelowaniu krzywych RFS i OS

#### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

Biorąc pod uwagę niewielki rozmiar i dużą heterogeniczność, brak danych kontrolnych oraz brak jednolitego schematu dawkowania w badaniach [redacted], nie przedstawiono oszacowań kosztowej użyteczności dla gemtuzumabu ozogamycyny w wyżej wymienionej populacji.

Ograniczenia szczegółowo opisano w rozdziałach „4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa”, „3.1.2.3. Ocena analityków Agencji” oraz „8. Uwagi do zapisów programu lekowego”.

W rozdziale „4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa” przedstawiono zastrzeżenia i ograniczenia, formułowane przez EMA dla danych [redacted]. Natomiast w rozdziale „3.1.2.3. Ocena analityków Agencji” przytoczono argumentację wnioskodawcy, uzasadniającą odstąpienie od przeprowadzenia obliczeń dla powyższej populacji w ramach analizy ekonomicznej.

W rozdziale „8. Uwagi do zapisów programu lekowego” podkreślono dużą rozdzielność stosowanych schematów GO [redacted].

#### 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Mylotarg (GO, gemtuzumab ozogamycyny) stosowanego w skojarzeniu z cytarabiną (AraC) i daunorubicyną (DNR) w leczeniu chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD33 de novo.

Wnioskodawca nie przedstawił analizy ekonomicznej dla [redacted]

Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów-użyteczności (CUA). Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i wspólnej (pacjent + NFZ). [redacted] Roczne stopy dyskontowe przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne różniące porównywane technologie: koszty leków (podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia); koszty przepisania i podania leków; koszty leczenia zdarzeń niepożądanych; koszty leczenia objawowego (BSC oraz leczenia nieintensywnego – chemioterapii w niskich dawkach); koszty leczenia dodatkowego (koszty leków przeciwwgrzybiczych i antybiotyków oraz przetoczenia preparatów krwi oraz przetoczenie płytek krwi); koszty leczenia paliatywnego; koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego; koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia; koszty przeszczepienia; koszty leczenia po przeszczepieniu; koszty leczenia GvHD (ostrej postaci albo przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi). Wnioskodawca zaproponował RSS.

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili probabilistyczną analizę wrażliwości, jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę wartości skrajnych, w ramach których testowano niepewne parametry analizy.

##### Wyniki

Stosowanie gemtuzumabu ozogamycyny (GO) w skojarzeniu z AraC + DNR w miejsce AraC + DNR u pacjentów powyżej 15 roku życia z wcześniej nieleczoną AML z ekspresją antygenu CD-33 wiąże się z uzyskaniem wyższych efektów zdrowotnych oraz wyższych kosztów terapii. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce komparatora **jest kosztowo użyteczne** z RSS - ICUR na poziomie [redacted] PLN/QALY i [redacted] PLN/QALY (odpowiednio z perspektywy wspólnej i NFZ) - jednak

nie jest efektywne kosztowo bez uwzględnienia RSS – ICUR na poziomie [redacted] PLN/QALY i [redacted] PLN/QALY.

Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności GO+AraC+DNR vs AraC+DNR wynosi [redacted]

Największy wpływ na wzrost wartości ICUR miało między innymi testowanie parametrów dotyczących skuteczności ([redacted])

[redacted]), horyzontu czasowego modelu ([redacted]) oraz wieku pacjentów rozpoczynających leczenie ([redacted]).

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Mylotarg (GO, gemtuzumab ozogamycyny) stosowanego w skojarzeniu z daunorubicyną (DNR) i cytarabiną (AraC) w leczeniu chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową (AML, ang. *acute myeloid leukaemia*) z ekspresją antygenu CD33 (ang. *clusters of differentiation* – antygeny różnicowania) *de novo*, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej (APL, ang. *acute promyelocytic leukaemia*).

##### Populacja

Populację docelową stanowią chorzy w wieku 15 lat i starsi z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD33 *de novo*, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej. [redacted]

##### Komentarz:

W dołączonym raporcie HTA do wniosku refundacyjnego, nie uwzględniono populacji pacjentów [redacted]

Wnioskodawca wskazał, że: [redacted]

Zgodnie z ChPL 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*) *de novo*, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej (APL, ang. *acute promyelocytic leukaemia*). Wskazanie zarejestrowane w EMA (European Medicines Agency) nie obejmuje chorych ze wznową AML, a jedynie chorych wcześniej nieleczonych. Tym samym wskazanie w zmodyfikowanym programie lekowym wykracza poza populację objętą rejestracją (off-label). Kwestie rejestracyjne produktu leczniczego Mylotarg zostały szczegółowo omówione w rozdziale 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

##### Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej (tj. pacjenta i NFZ).

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obejmujący okres od marca 2020 do lutego 2022.

##### Kluczowe założenia

W analizie rozważano dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący – obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego

- scenariusz nowy – przedstawia sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w rozpatrywanej populacji docelowej chorych. W scenariuszu tym lek będzie dostępny w programie lekowym i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie.

Powyższe scenariusze analizowano w trzech wariantach, zależnych od wielkości oszacowanej populacji docelowej: prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym.

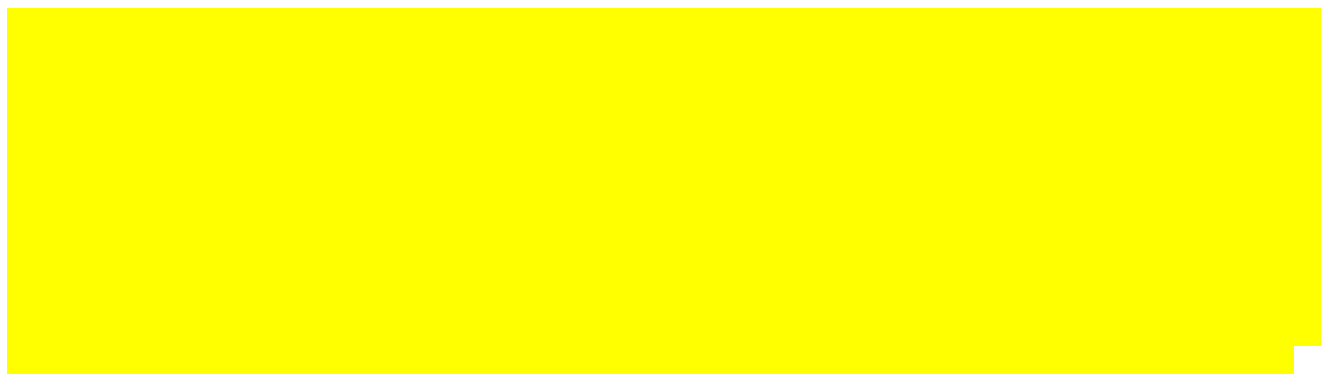
### **Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej**

Założono finansowanie ocenianej technologii medycznej w ramach oddzielnej grupy limitowej. W związku z tym, że w grupie limitowej obecna będzie tylko jedna prezentacja leku Mylotarg 5 mg przyjęto, że będzie ona wyznaczała podstawę limitu w grupie.

### **Analiza wrażliwości**

Wnioskodawca oprócz analizy podstawowej, przeprowadził analizę scenariuszy skrajnych: minimalnego i maksymalnego, zależnych od liczebności populacji docelowej. Ponadto w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ parametrów niepewnych na wyniki AWB w ramach analizy wartości skrajnych. Szczegółowo patrz rozdz. 6.3.2. „Wyniki analizy wrażliwości”.

### **Model**



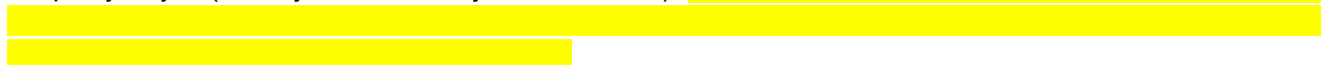
## **6.1.2. Dane wejściowe do modelu**

### **Populacja docelowa**



### **Koszty**

W modelu wykorzystano założenia i wyniki z analizy ekonomicznej. Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz pozostałych opcji terapeutycznych (indukcja + konsolidacja: AraC + DNR).



Kategorie kosztów zostały scharakteryzowane i skalkulowane w ramach Analizy ekonomicznej. W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- koszty leków (podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia);
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty leczenia zdarzeń/działań niepożądanych;
- koszty leczenia objawowego (BSC oraz leczenia nieintensywnego – chemioterapii w niskich dawkach);
- koszty leczenia dodatkowego (koszty leków przeciwwgrzybiczych i antybiotyków oraz przetoczenia preparatów krwi oraz przetoczenie płytek krwi);
- koszty leczenia paliatywnego;
- koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty przeszczepienia;
- koszty leczenia po przeszczepieniu;
- koszt leczenia GvHD (ostrej oraz przewlekłej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi).

Tabela 39. Ceny Mylotarg (PLN)

Prezentacja	Cena zbytu netto (PLN)	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto PLN)	Wysokość limitu (PLN)
Mylotarg 5 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (fiolka, 5 mg)				

W celu obliczenia kosztu stosowania wnioskowanej technologii medycznej, określono zużycie zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych poszczególnych prezentacji leków.

Ceny jednostkowe poszczególnych prezentacji leków wnioskodawca zamieścił w BIA wnioskodawcy w rozdziale 2.6.1.2.

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowane koszty, wynik przeprowadzonego w Analizie ekonomicznej modelowania z uwzględnieniem 2 letniego horyzontu analizy.

Tabela 40. Koszty terapii w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN) bez RSS

Rok rozpoczęcia leczenia			
<b>Koszty ponoszone w terapii GO w schemacie leczenia (GO + AraC + DNR)</b>			
1 rok			
2 rok			
<b>Koszt (uśredniony) ponoszony na lek Mylotarg w schemacie leczenia (GO + AraC + DNR)</b>			
1 rok			
2 rok			
<b>Koszt (uśredniony) ponoszony w terapii ważonym udziałami komparatora</b>			
1 rok			
2 rok			

GO - gemtuzumab ozogamycyny; AraC – Cytarabina; DNR – Daunorubicyna

Komparatorem uwzględnionym w Analizie ekonomicznej jest następujący schemat leczenia: terapia indukująca AraC (200 mg/m<sup>2</sup> i.v. przez 7 dni) + DNR (60 mg/m<sup>2</sup> i.v. w dniu 1., 2., 3.), a następnie terapia konsolidująca AraC (1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. co 12 godzin w dniach 1.-4.) + DNR (60 mg/m<sup>2</sup> i.v. w dniu 1. (I cykl) lub 1. i 2. (II cykl)).

W poniższej tabeli przedstawiono różniące koszty leków dla porównywanych schematów, które są równoważne dla obu rozważanych perspektyw.

**Tabela 41. Koszty różniące leków w I linii leczenia dla porównywanych schematów terapeutycznych z uwzględnieniem RSS oraz bez RSS (PLN)**

Schemat leczenia	Koszt na cykl leczenia (PLN)			
	Indukcja		Konsolidacja	
	I cykl	II cykl	I cykl	II cykl

GO - gemtuzumab ozogamycyny; AraC – Cytarabina; DNR – Daunorubicyna; CLA – kladrybina (ang. cladribine); MTX – mitoksantron

Dawkowanie gemtuzumabu ozogamycyny zostało określone na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Mylotarg, Programu lekowego oraz badania klinicznego ALFA-0701. Dawkowanie komparatorów zostało określone na podstawie wyników oraz badania klinicznego ALFA-0701. Ponadto, na podstawie badania ALFA-0701 wyznaczono odsetek chorych stosujących dany cykl leczenia w poszczególnych schematach chemioterapii.

**Tabela 42. Schematy dawkowania produktu leczniczego Mylotarg w skojarzeniu z chemioterapią i odsetki pacjentów stosujących poszczególne schematy chemioterapii w praktyce klinicznej w Polsce, na podstawie badania ALFA-0701**

Schemat chemioterapii	terapia indukująca	Odsetek pacjentów#	terapia konsolidująca	Odsetek pacjentów
<b>Pierwszy cykl leczenia</b>				
<b>GO + AraC + DNR</b>	<b>GO</b> (3 mg/m <sup>2</sup> pc./dawkę (maksymalnie jedna fiołka 5 mg) w 1., 4. i 7. dniu) + <b>DNR</b> (60 mg/m <sup>2</sup> pc./dobę w okresie od 1. do 3. dnia) + <b>AraC</b> (200 mg/m <sup>2</sup> pc./dobę w okresie od 1. do 7. dnia)	100%	<b>GO</b> (3 mg/m <sup>2</sup> pc./dawkę (maksymalnie jedna fiołka 5 mg) w 1 dniu) + <b>DNR</b> (60 mg/m <sup>2</sup> pc./dobę w 1. dniu) + <b>AraC</b> (1 g/m <sup>2</sup> pc. co 12 godzin w okresie od 1. do 4. dnia) *	
<b>Drugi cykl leczenia</b>				
<b>AraC + DNR<sup>^</sup></b>	<b>DNR</b> (35 mg/m <sup>2</sup> pc./dobę w okresie od 1. do 3. dnia) + <b>AraC</b> (1 g/m <sup>2</sup> pc. co 12 godzin w okresie od 1. do 3. dnia) **		<b>GO</b> (3 mg/m <sup>2</sup> pc./dawkę (maksymalnie jedna fiołka 5 mg) w 1 dniu) + <b>DNR</b> (60 mg/m <sup>2</sup> pc./dobę w okresie od 1. do 2. dnia) + <b>AraC</b> (1 g/m <sup>2</sup> pc. co 12 godzin w okresie od 1. do 4. dnia) *	

GO - gemtuzumab ozogamycyny; AraC – Cytarabina; DNR – Daunorubicyna; CLA – kladrybina (ang. cladribine); MTX – mitoksantron; # odsetek chorych stosujących dany cykl leczenia (na podstawie ALFA0701); \*dotyczy chorych, u których po zakończeniu leczenia indukującego uzyskano całkowitą remisję; \*\* drugi cykl leczenia indukującego (jeśli konieczny) - w 15. dniu wykonywano u chorych aspiracyjną biopsję szpiku (jeżeli w podanej próbce wykryto  $\geq 5\%$  lub  $>10\%$  przetrwałych blastów (w zależności od wersji protokołu), chorym podawano drugi cykl leczenia indukującego); <sup>^</sup> Produktu leczniczego Mylotarg nie należy podawać podczas drugiego cyklu leczenia indukującego.

**Tabela 43. Odsetki pacjentów stosujących poszczególne schematy chemioterapii w praktyce klinicznej w Polsce, na podstawie wyników oraz badania klinicznego ALFA-0701**

Schemat chemioterapii	terapia indukująca	terapia konsolidująca	Odsetek pacjentów
-----------------------	--------------------	-----------------------	-------------------



[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

GO - gemtuzumab ozogamycyny; AraC – Cytarabina; DNR – Daunorubicyna; CLA – kładrybina (ang. cladribine); MTX – mitoksantron;

**Struktura zmian w rynku**

[redacted]

[redacted]. Oszacowanie udziałów w rynku przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 44. Udziały w rynku określone na podstawie wyników [redacted] w scenariuszu istniejącym i nowym**

Schemat chemioterapii	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	I rok	II rok	I rok	II rok
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

GO - gemtuzumab ozogamycyny; AraC – Cytarabina; DNR – Daunorubicyna; CLA – kładrybina (ang. cladribine); MTX – mitoksantron; i- terapia indukująca; c - terapia konsolidująca; \*

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

### Komentarz:

Powyższe oszacowania liczebności populacji obejmowały jedynie pacjentów w wieku  $\geq 15$  lat z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD33 *de novo*.

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant prawdopodobny, perspektywa NFZ i wspólna bez RSS (z RSS). Oszacowania wnioskodawcy [zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ bez RSS (z RSS)		Perspektywa wspólna bez RSS (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty całkowite różniące				
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty całkowite różniące				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty całkowite różniące				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, finansowanie produktu leczniczego Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) w ramach programu lekowego „Leczenie ostrej białaczki szpikowej gemtuzumabem ozogamycyny (ICD-10 C92.0)”



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego															
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	<p>Dane NFZ dotyczące liczby pacjentów <math>\geq 15</math> roku życia oraz liczby pacjentów pediatrycznych <math>\geq 15</math> i <math>18 &lt;</math> roku życia, z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C92.0 wg ICD-10, znajdujących się w tabeli poniżej oraz w rozdziale 5.3.1 „Ocena modelu wnioskodawcy”.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Liczba pacjentów</th> <th>2016</th> <th>2017</th> <th>2018</th> <th>2019</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>liczba pacjentów <math>\geq 15</math> roku życia</td> <td>157 487</td> <td>165 570</td> <td>217 775</td> <td>124 573</td> </tr> <tr> <td>liczba pacjentów <math>\geq 15</math> i <math>18 &lt;</math> roku życia</td> <td>3 598</td> <td>2 667</td> <td>2 331</td> <td>793</td> </tr> </tbody> </table> <p>Obecnie lek Mylotarg nie jest stosowany w Polsce w rozpatrywanym wskazaniu. Zgodnie z analizą wpływu na budżet roczna wielkość dostaw w wariancie prawdopodobnym</p>	Liczba pacjentów	2016	2017	2018	2019	liczba pacjentów $\geq 15$ roku życia	157 487	165 570	217 775	124 573	liczba pacjentów $\geq 15$ i $18 <$ roku życia	3 598	2 667	2 331	793
Liczba pacjentów	2016	2017	2018	2019													
liczba pacjentów $\geq 15$ roku życia	157 487	165 570	217 775	124 573													
liczba pacjentów $\geq 15$ i $18 <$ roku życia	3 598	2 667	2 331	793													
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Oszacowana liczba sprzedanych opakowań w scenariuszu nowym jest spójna z danymi na temat wielkości dostaw leku z wniosku. Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Mylotarg, wnioskodawca określił roczną wielkość. Natomiast zgodnie z analizą wpływu na budżet roczna wielkość dostaw w wariancie															
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Wnioskodawca zakłada, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym, a poziom odpłatności będzie bezpłatny dla świadczeniobiorcy, co jest zgodne z kryteriami art. 14 ustawy o refundacji.															
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca zaproponował refundację wnioskowanej technologii w ramach odrębnej grupy limitowej uzasadniając: „Na podstawie art. 15 Ustawy o refundacji należy stwierdzić, że leku Mylotarg nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 Ustawy o refundacji ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu. (...) Objęcie refundacją GO może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Mylotarg do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 Ustawy o refundacji.															
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, której wyniki zostały opisane w rozdziale 3.5.															

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej modelu elektronicznego wnioskodawcy, nie zidentyfikowano błędów wpływających na wyniki analizy wpływu na budżet.

Wnioskodawca zakłada, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie, zatem nie uwzględniono odpłatności świadczeniobiorcy. Produkt leczniczy Mylotarg będzie finansowany w ramach nowej grupy limitowej.

Populacja

Zdaniem Agencji, ze względu na brak danych literaturowych oraz szczegółowe określenie kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego, wykorzystanie [REDACTED] w celu określenia liczebności populacji docelowej oraz wielkości udziałów, można uznać za uzasadnione.

Oszacowania własne ekspertów odnośnie obecnej liczby pacjentów z AML z ekspresją antygenu CD33 w Polsce wynoszą 30 pacjentów ([REDACTED] lub 250 pacjentów (dorośli >18 r.ż.), natomiast odnośnie liczby nowych zachorowań na AML z ekspresją antygenu CD33 w ciągu roku w Polsce wynoszą 15 pacjentów ([REDACTED]) lub 750 pacjentów (dorośli >18 r.ż.). Należy zwrócić uwagę, że oszacowane przez ekspertów ankietowanych przez Agencję są bardzo rozbieżne ponieważ jedna opinia dotyczy pacjentów pediatrycznych, a druga dotyczy populacji osób dorosłych.

Należy mieć na uwadze, że w uzgodnionym programie lekowym „Leczenie ostrej białaczki szpikowej gemtuzumabem ozogamycyny (ICD-10 C92.0)”, rozszerzono populację kwalifikującą się do leczenia gemtuzumabem ozogamycyny [REDACTED], spełniających pozostałe kryteria kwalifikacji do programu lekowego. Wnioskodawca nie uwzględnił w swoich analizach [REDACTED], pomimo że projekt programu lekowego uwzględnia taką populację. Zdaniem wnioskodawcy „ [REDACTED]

Zmiany te wykraczają poza zarejestrowane wskazanie dla produktu leczniczego Mylotarg. [REDACTED]

Oszacowania własne ekspertów odnośnie obecnej liczby [REDACTED] wynoszą 5-10 pacjentów ([REDACTED]) lub 80 pacjentów (dorośli >18 r.ż.), natomiast odnośnie liczby nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce wynoszą 5-8 pacjentów (dzieci ≥15 r.ż.) lub 400 pacjentów (dorośli >18 r.ż.). Należy zwrócić uwagę, że oszacowane przez ekspertów ankietowanych przez Agencję są bardzo rozbieżne, ponieważ jedna opinia dotyczy [REDACTED], a druga dotyczy populacji osób dorosłych. [REDACTED] ze wznową AML w wieku 15 lat i starszych jest tożsame z liczebnościami wskazanymi przez eksperta ankietowanego przez Agencję Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej Prof. dr hab. Jan Styczyński (tabela poniżej).

**Tabela 48. Epidemiologia – opinie ekspertów otrzymane przez Agencję**

Wskazanie	Obecna liczba pacjentów w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	
<b>Prof. dr hab. Jan Styczyński - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej</b>					
Chorzy kwalifikujący się do intensywnej	<b>dotychczas nieleczeni ≥15 r.ż.*</b>	30*	15*	0*	Szacunki własne

chemioterapii indukującej z AML z ekspresją antygenu CD33	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Szacunki własne
<b>Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Wierzbowska - Kierownik Katedry i Kliniki Hematologii</b>					
Chorzy kwalifikujący się do intensywnej chemioterapii indukującej z AML z ekspresją antygenu CD33	<b>dotychczas nieleczeni ≥15 r.ż.**</b>	250**	750**	35%	Szacunki własne
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Dane PALG Szacunki własne

\* w opinii eksperta (w populacji dotychczas nieleczonych) lek Myloratg „nie będzie stosowany w tej grupie pacjentów pediatrycznych w wieku 15-18 r.ż.”; \*\*Powyżej 18 r.ż.

[redacted] w którym oszacowanie populacji wykonano na podstawie danych [redacted]

[redacted]. Należy podkreślić, że w analizie wnioskodawca uwzględnił jedynie pacjentów wieku 15 lat i starsi z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD33 *de novo*.

Zapisy projektowanego Programu lekowego pozwalają na włączenie do leczenia chorych z [redacted]

Głównym ograniczeniem analizy jest:

- niepewność związana z brakiem danych odnoszących się bezpośrednio do liczebności pacjentów;
- [redacted];
- zaczerpnięto dane kosztowe z analizy ekonomicznej, w związku z powyższym wszystkie ograniczenia analizy CUA są także ograniczeniami niniejszej analizy.

**Ograniczenia według wnioskodawcy (na podstawie rozdziału 6 BIA wnioskodawcy):**

▪ [redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, zakładającą zmienność najbardziej istotnych parametrów. Parametry testowane w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i przedstawiono w BIA wnioskodawcy w rozdziale 3.

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości poprzez przetestowanie wpływu na wyniki zmian niepewnych parametrów modelu. W ramach każdego ze scenariuszy testowanych w analizie wrażliwości wnioskodawcy, wnioskowanie nie ulega zmianie. Największy wpływ na wyniki w populacji chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową AML z ekspresją antygenu CD33 de novo, mają poniższe parametry:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

oraz scenariusze:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

[redacted]



**Tabela 49. Wyniki analizy wrażliwości – wybranych parametrów skrajnych w zależności od wariantu, z perspektywy płatnika publicznego oraz wersji z RSS bez RSS (z RSS). Oszacowania wnioskodawcy [zł]**

Parametr			[Redacted]			
Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

BSA – wskaźnik powierzchnia ciała (ang. body surface area); HSCT - przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. hematopoietic stem cell transplantation)

**Tabela 50. Wyniki analizy wrażliwości – wybranych scenariuszy w zależności od wariantu, z perspektywy płatnika publicznego oraz wersji z RSS bez RSS (z RSS). Oszacowania wnioskodawcy [zł]**

[Redacted]			[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]


IRC - niezależna komisja ekspertów (ang. independent review committee); IA -; HSCT - przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. hematopoietic stem cell transplantation); RMST - ograniczony średni czas przeżycia (ang. restricted mean survival time)

Największy wpływ na wzrost wydatków inkrementalnych (w perspektywie płatnika publicznego na wyniki analizy mają następujące parametry / scenariusze (w wariancie z RSS):

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Mylotarg (GO, gemtuzumab ozogamycyny) stosowanego w skojarzeniu z daunorubicyną (DNR) i cytarabiną (AraC) w leczeniu chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową (AML, ang. *acute myeloid leukaemia*) z ekspresją antygenu CD33 (ang. *clusters of differentiation* – antygeny różnicowania) *de novo*, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej (APL, ang. *acute promyelocytic leukaemia*).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika (NFZ) i wspólnej (NFZ+pacjent [redacted])

[redacted] W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy.

Oszacowania populacji docelowej oparto na opiniach ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę. Wnioskodawca nie uwzględnił w swoich analizach [REDACTED], spełniających kryteria kwalifikacji do zaakceptowanego programu lekowego.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, finansowanie produktu leczniczego Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) w ramach programu lekowego „Leczenie ostrej białaczki szpikowej gemtuzumabem ozogamycyny (ICD-10 C92.0) [REDACTED]”:

Wnioskodawca nie uwzględnił w swoich analizach populacji [REDACTED], pomimo że projekt programu lekowego uwzględnia taką populację. Zdaniem wnioskodawcy „ [REDACTED]

[REDACTED].” Oszacowania własne ekspertów odnośnie obecnej liczby [REDACTED].

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Przedmiotem analizy jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z decyzją o zakwalifikowaniu leku Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) do finansowania ze środków publicznych w leczeniu chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD-33 de novo, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej, w ramach programu lekowego.



Inkrementalny wynik analizy racjonalizacyjnej w perspektywie płatnika publicznego, przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 51. Inkrementalny wynik analizy racjonalizacyjnej perspektywie płatnika publicznego [PLN].**



## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

### ➤ Schemat dawkowania leków w programie [REDACTED]

W związku z tym, że populacja pacjentów [REDACTED] jest wskazaniem [REDACTED], ChPL Mylotarg nie wskazuje dla niej schematu dawkowania. Co więcej, wskazuje się na różnice między dostępnymi badaniami pod względem dawkowania leku u dzieci i młodzieży z nawracającą i oporną AML (patrz poniższa tabela). Ponadto, zgodnie z opinią prof. Styczyńskiego, schemat leczenia GO dla w/w populacji może być inny niż ten zarejestrowany, dedykowany chorym nowo zdiagnozowanym.

Warto wspomnieć, że jeszcze inne dawkowanie jest zarejestrowane przez FDA w leczeniu dorosłych i pacjentów pediatrycznych  $\geq 2$  r.ż. z nawrotową lub oporną AML CD33+.

### Podsumowując, zapisy proponowanego programu lekowego [REDACTED]

[REDACTED] Zdaniem analityków, program wymaga dalszych prac w kontekście sprecyzowania warunków leczenia tej populacji chorych.

Szczegóły prezentuje poniższa tabela.

Tabela 52. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami ChPL Mylotarg i opinią eksperta

Zapisy programu	1 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
Zapisy ChPL Mylotarg	<p><b>Dzieci i młodzież- Pacjenci z nawracającą lub oporną na leczenie AML</b></p> <p><b><u>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu MYLOTARG u dzieci i młodzieży z nawracającą lub oporną na leczenie AML (...) brak zaleceń dotyczących dawkowania.</u></b></p> <p>W celu oceny stosowania produktu MYLOTARG u <u>dzieci i młodzieży z nawrotową lub oporną na leczenie AML</u> przeprowadzono systematyczny przegląd piśmiennictwa dotyczącego badań (...)</p> <p>W przypadku 47,1% badań produkt MYLOTARG podawany był w monoterapii, w przypadku 23,5% badań – w ramach leczenia skojarzonego, a w przypadku 29,4% badań – w ramach obydwu rodzajów terapii.</p> <p>Całkowita dawka produktu MYLOTARG wahała się od 1,8 mg/m<sup>2</sup> pc. do 9 mg/m<sup>2</sup> pc. W przypadku leczenia skojarzonego w 8 z 9 badań produkt MYLOTARG podawano w skojarzeniu z cytarabiną. W przypadku 23,5% badań większość pacjentów otrzymywała dawki frakcjonowane (3 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1., 4. i 7. dniu) produktu MYLOTARG, natomiast w przypadku 35,3% badań podawano dawki większe niż 3 mg/m<sup>2</sup> pc.</p> <p>W przypadku większości badań (82,4%) produkt MYLOTARG podawano w ramach leczenia indukującego.</p>
Opinia eksperta – Prof. J. Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii i onkologii dziecięcej	<p>Proszę wskazać schemat leczenia GO (w tym dawkowanie, ewentualne skojarzenie, czas leczenia) dedykowany [REDACTED].</p> <p>„Mylotarg 7,5 mg/m<sup>2</sup>, dwa kursy, w każdym jednorazowe podanie. Zaleca się skojarzenie z arabinozydem cytozyny.”</p>
Rejestracja FDA	<p>Leczenie dorosłych i pacjentów pediatrycznych <math>\geq 2</math> r.ż. z nawrotową lub oporną AML CD33+ :</p> <p>Mylotarg w monoterapii w dawce 3 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 4., 7.</p>

➤ Uwagi ekspertów

Tabela 53. Uwagi ekspertów klinicznych do proponowanego programu lekowego

Część programu	Uwagi	
	Prof. dr hab. n. med. A. Wierzbowska Z-ca Kierownika Oddziału Hematologii - Klinika Hematologii UM w Łodzi	Prof. dr hab. med. J. Styczyński Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
<b>Kryteria kwalifikacji do programu</b>	„dodałabym wznowa AML u chorych nie leczonych wcześniej GO (program MIDAM) usunęłabym z nieznanym ryzykiem”	„W przypadku [redacted] [redacted]: kwalifikacja niezależna od wyniku badania cytogenetycznego”
<b>Kryteria zakończenia udziału w programie</b>	„allogeniczny przeszczep szpiku”	„Punkt 3.3: (nie dotyczy pacjentów leczonych z powodu wznowy)”
<b>Badania przy kwalifikacji</b>	„Punkt 3. można usunąć”	

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Rydapt u dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 08.06.2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „mylotarg” oraz „gemtuzumab/gemtuzumabum ozogamicin”.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji (HAS 2019, NICE 2018, IQWIG 2018, CADTH 2020, SMC 2018 oraz NCPE 2019), z czego 5 rekomendacji było pozytywnych. Większość rekomendacji odnosiła się do populacji chorych od 15 roku życia z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD33 de novo, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej (wyjątkiem jest jedynie CADTH, która oceniała populację osób dorosłych). Rekomendacja NICE 2018 oraz SMC 2018 jest warunkowana zastosowaniem u pacjentów z korzystnym, pośrednim lub nieznanym ryzykiem cytogenetycznym. Irlandzka instytucja NCPE jako jedyna nie rekomendowała finansowania GO, argumentując to brakiem efektywności kosztowej leku. Żadna z rekomendacji nie obejmuje pacjentów ze wznową AML.

**Tabela 54. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Mylotarg.**

Organizacja, rok	Rodzaj rekomendacji	Wskazanie	Treść
HAS 2019 (Francja)	pozytywna	Chorzy w wieku 15 lat i starsi z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD33 de novo, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej	<p>SMR (fr. service médical rendu – rzeczywista korzyść kliniczna): na poziomie ważny (fr. important) Komisja uważa, że rzeczywista korzyść ze stosowania leku Mylotarg® jest ważna tylko u chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną AML z ekspresją antygenu CD33 de novo, w dobrym stanie ogólnym (ECOG 0 lub 1) na początku badania, z wyjątkiem AML z mutacją genu FLT3 kwalifikującą się do leczenia midostauryną i chorych z APL.</p> <p>ASMR (fr. amélioration du service médical rendu – poprawa rzeczywistych korzyści klinicznych): V – nie wykazano poprawy korzyści klinicznej we wnioskowanym wskazaniu ze stosowania wnioskowanej technologii w porównaniu do schematu cytarabina + daunorubicyna.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Biorąc pod uwagę niepewność związaną ze stosowaniem preparatu leczniczego Mylotarg® u chorych w wieku od 15 do 50 lat oraz profil bezpieczeństwa leku, konieczne jest zebranie opisowych danych dot. chorych stosujących GO w celu poznania profilu chorych leczonych w ramach obecnej praktyki klinicznej. Komisja pragnie uzyskać powyższe dane w ciągu maksymalnie 5 lat. Jeśli istniejące badanie umożliwi zebranie powyższych informacji, Komisja przeanalizuje wzięcie go pod uwagę.</p> <p>Ponadto, ponieważ GO dostępny jest w ramach okresowego dopuszczenia do obrotu, konieczne jest zebranie danych klinicznych dot. chorych leczonych w tym okresie w oparciu o protokół terapeutyczny uwzględniający charakterystykę chorych, częstość występowania VOD, dane na temat przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, przeżycia chorych i wyników leczenia chorych po przeszczepie allogenicznym. Komisja oceni możliwość ponownej oceny leku na podstawie tych danych.</p>



Organizacja, rok	Rodzaj rekomendacji	Wskazanie	Treść
NICE 2018 (Wielka Brytania)	Pozytywna warunkowa	Chorzy w wieku 15 lat i starsi z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szp kową z ekspresją antygenu CD33 de novo, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej	<p>Gemtuzumab ozogamycyny jest rekomendowany w analizowanej populacji pod warunkiem, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy rozpoczną terapię indukcyjną, gdy test cytogenetyczny potwierdzi, że ryzyko cytogenetyczne jest korzystne, pośrednie lub nieznane (to znaczy, że test się nie powiódł) lub gdy wyniki testu cytogenetycznego nie są jeszcze dostępne, oraz</li> <li>chorzy rozpoczną terapię konsolidacyjną, gdy test cytogenetyczny potwierdzi, że ryzyko jest korzystne, pośrednie lub nieznane (test się nie powiódł), oraz</li> <li>podmiot odpowiedzialny zapewni dostęp do leku zgodnie z umową handlową.</li> </ul> <p>Dowody z randomizowanego badania klinicznego wskazują, że u chorych z grupy korzystnego lub pośredniego ryzyka cytogenetycznego, GO w skojarzeniu z DNR i AraC wykazuje wyższą skuteczność niż stosowanie wyłącznie DNR i AraC.</p> <p>Najbardziej wiarygodne szacunki efektywności kosztowej dla GO w porównaniu z DNR i AraC u chorych z korzystnym, pośrednim lub nieznanym ryzykiem cytogenetycznym (z powodu niepowodzenia testu cytogenetycznego) są w zakresie, który NICE uważa za dopuszczalne. W związku z tym GO może być rekomendowany w tej grupie chorych.</p>
IQWiG 2018 (Niemcy)	Pozytywna	Chorzy w wieku 15 lat i starsi z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szp kową z ekspresją antygenu CD33 de novo, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej	W związku z tym, że lek Mylotarg został zarejestrowany ze statusem leku sierocego, dla takich leków dodatkowa korzyść została potwierdzona przez samą rejestrację. W takim przypadku IQWiG odnosi się jedynie do oszacowań dotyczących liczby pacjentów oraz kosztów terapii.
CADTH 2020 (Kanada)	pozytywna	Dorośli z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szp kową z ekspresją antygenu CD33 de novo, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej	<p>Wykazano satysfakcjonującą korzyść kliniczną z dodania gemtuzumabu ozogamycyny do cytarabiny i daunorubicyny. Rekomendacja została wydana pomimo braku danych odnośnie jakości życia, a leczenie gemtuzumabem ozogamycyną wiąże się z możliwymi do opanowania, ale nie nieistotną toksycznością.</p> <p>Komitet stwierdził, że biorąc pod uwagę analizę ekonomiczną podmiotu odpowiedzialnego oraz proponowaną cenę leku, GO w połączeniu z daunorubicyną i cytarabiną można uznać za opłacalny w porównaniu z daunorubicyną i cytarabiną w tej populacji pacjentów. Stwierdzono również, że udział w rynku może być większy niż szacowany; dlatego przedstawiony wpływ na budżet dodania gemtuzumabu ozogamycyny do daunorubicyny i cytarabiny może być niedoszacowany, a faktyczny wpływ na budżet może być znacznie większy.</p>
SMC 2018 (Szkocja)	Pozytywna warunkowa	Chorzy w wieku 15 lat i starsi z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szp kową z ekspresją antygenu CD33 de novo, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej	<p>Gemtuzumab ozogamycyny (Mylotarg) jest rekomendowany pod warunkiem zastosowania u pacjentów z korzystnym, pośrednim lub nieznanym ryzykiem cytogenetycznym.</p> <p>W otwartym badaniu III fazy u dorosłych z AML, dodanie gemtuzumabu ozogamycyny do standardowej intensywnej chemioterapii wiązało się ze znaczną poprawą przeżycia bez zdarzeń w porównaniu z samą standardową intensywną chemioterapią.</p>
NCPE 2019 (Irlandia)	Negatywna	Chorzy w wieku 15 lat i starsi z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szp kową z ekspresją antygenu CD33 de novo, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej	Finansowanie leku Mylotarg nie jest rekomendowane, chyba że nastąpi poprawa efektywności kosztowej leku w stosunku do aktualnych metod leczenia.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 55. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■
Belgia	■	■	■
Bułgaria	■	■	■
Chorwacja	■	■	■
Cypr	■	■	■
Czechy	■	■	■
Dania	■	■	■
Estonia	■	■	■
Finlandia	■	■	■
Francja	■	■	■
Grecja	■	■	■
Hiszpania	■	■	■
Holandia	■	■	■
Irlandia	■	■	■
Islandia	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■
Litwa	■	■	■
Luksemburg	■	■	■
Łotwa	■	■	■
Malta	■	■	■
Niemcy	■	■	■
Norwegia	■	■	■
Portugalia	■	■	■
Rumunia	■	■	■
Słowacja	■	■	■
Słowenia	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■
Szwecja	■	■	■
Węgry	■	■	■
Wielka Brytania	■	■	■
Włochy	■	■	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Mylotarg jest finansowany w

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 29.01.2020 r., znak PLR.4600.1134.2019.12.AP (data wpływu do AOTMiT 29.01.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 784, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 5 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 05415062328576

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 14.02.2020 r., znak OT.4331.4.2020.TI.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 05.03.2020 r. pismem znak 1380/05/03/2020/WG/H&V z dnia 05.03.2020 r.

### Problem zdrowotny

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

Ostre białaczki szpikowe stanowią około 80% wszystkich ostrych białaczek występujących u dorosłych. Zapadalność na AML u osób rasy białej wynosi średnio 3,66/100 000 mieszkańców/rok i zwiększa się znacząco wraz z wiekiem (10/100 000/rok u osób > 60. r.ż. oraz 25/100 000/rok u osób > 80. r.ż.). Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety (4,56 vs. 3,0/100 000/rok).

### Rekomendacje kliniczne

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi (PTOK 2020, ESMO 2020, ELN 2017 i NCCN 2019) podstawą leczenia indukującego osób dorosłych z ostrą białaczką szpikową (AML) kwalifikujących się do chemioterapii jest tzw. schemat 3+7, czyli chemioterapia złożona z antracykliny podawanej przez 3 dni i z cytarabiny stosowanej przez 7 dni. Wytyczne europejskie ESMO 2020 oraz amerykańskie NCCN 2019 w przypadku chorych z korzystnym lub pośrednim ryzykiem cytogenetycznym i obecnością antygenu CD33 rekomendują dodanie do w/w schematu **gemtuzumabu ozogamycyny (GO)**. Preferowaną przez wytyczne opcją leczenia konsolidującego jest cytarabina w średnich dawkach (IDAC), opcjonalnie z dodaniem daunorubicyny i GO (ESMO 2020, NCCN 2019).

W przypadku populacji pediatrycznej rekomenduje się zastosowanie leczenia indukcyjnego złożonego z cytarabiny w skojarzeniu z antracykliną (CCLG/CLCN 2016) lub mitoksantronem (Creutzig 2012). W przypadku wznowy choroby rekomenduje się reindukcję chemioterapii i przeszczepienie alloSCT (Creutzig 2012).

### Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator w ramach terapii indukującej uwzględniono schemat złożony z daunorubicyny i cytarabiny (DA) oraz schemat złożony z daunorubicyny, cytarabiny i kładrybiny (DAC). Przeprowadzenie porównania ze schematem DAC w ramach indukcji nie było możliwe ze względu na heterogeniczność odnalezionych badań. W ramach terapii konsolidującej jako komparator uwzględniono wysokodawkową cytarabinę. W ramach terapii konsolidującej jako komparator uwzględniono wysokodawkową cytarabinę w skojarzeniu z daunorubicyną ± mitoksantronem.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy dla leku Mylotarg (GO, gemtuzumab ozogamycyny) stosowanego w skojarzeniu z daunorubicyną (DNR) i cytarabiną (AraC) w leczeniu chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową (AML) z ekspresją antygenu CD33 *de novo*, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej (APL) jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją III fazy **ALFA-0701**, przeprowadzone wśród pacjentów między 50 a 70 r.ż. z AML de novo wcześniej nieleczonych. W badaniu tym sprawdzano skuteczność i bezpieczeństwo dodania gemtuzumabu ozogamycyny (GO) do standardowej chemioterapii złożonej z cytarabiny i daunorubicyny (tzw. schemat 7+3).

W badaniu ALFA-0701 odnotowano istotną statystycznie różnicę w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim było przeżycie wolne od zdarzeń, EFS. W ocenie niezależnej komisji dodanie GO do schematu AraC + DNR wiązało się z 34% redukcją ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń (HR=0,66, [95%CI: 0,49; 0,89], p=0,006). Analiza EFS w podgrupach wyodrębnionych ze względu na ryzyko cytogenetyczne wykazała, że terapia zawierająca GO istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko niekorzystnych zdarzeń w porównaniu do schematu AraC + DNR, ale tylko w grupie chorych z korzystnym lub pośrednim ryzykiem cytogenetycznym: HR=0,59 [95%CI: 0,41; 0,86], co oznacza obniżenie ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń o 41% (ocena niezależnej komisji). W przypadku grupy chorych z niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym, uzyskana wartość HR wskazywała na wyższe ryzyko niekorzystnych zdarzeń w ramieniu GO, jednak uzyskane różnice nie były istotne statystycznie (HR=1,08 [95%CI: 0,60; 1,91]).

Dla daty odcięcia 30.04.2013 r. w populacji mITT mediana czasu przeżycia całkowitego była dłuższa w grupie GO+AraC+DNR w porównaniu do AraC+DNR (27,5 mies. vs. 21,8 mies.), przy czym różnica nie była znamienne statystycznie (HR=0,81 [95%CI: 0,60; 1,09]). Podobne wnioski uzyskano w podgrupie z korzystnym lub pośrednim ryzykiem cytogenetycznym (mediana OS 38,6 mies. vs. 26 mies., HR=0,75 [95%CI: 0,51; 1,09]). Natomiast wśród chorych z niekorzystnym ryzykiem cytogenetycznym mediana OS była krótsza w ramieniu GO w porównaniu do grupy kontrolnej (12 mies. vs. 13,5 mies.), ale wynik także nie był istotny statystycznie (HR=1,55 [95%CI: 0,88; 2,74]).

Analiza niezależnej komisji w populacji mITT wykazała, że ogólną odpowiedź na leczenie (CR+CRp) obserwowano częściej w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej, zarówno w populacji ogólnej jak i w [redacted]. Obserwowane różnice nie były istotne statystycznie.

Przeżycie wolne od nawrotu choroby było istotnie statystycznie dłuższe w grupie GO w porównaniu do grupy kontrolnej (mediana RFS odpowiednio 28 mies. oraz 11,4 mies.), co przełożyło się na 47% zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby w grupie badanej względem grupy kontrolnej (HR=0,53 [0,36; 0,76]).

W ramach wyszukiwania weryfikacyjnego Agencji nie odnaleziono badania, które w pełni odpowiadałoby w/w populacji, tj. [redacted]. Zidentyfikowano natomiast publikacje dotyczące skuteczności GO w populacji szerszej – z nawrotową/oporną AML np. w wieku <18 lat, czy < 16 lat. Należy jednak zaznaczyć, że badania te charakteryzowały się dużą heterogenicznością nie tylko ze względu na populację, ale także ze względu na zastosowany schemat leczenia i dawkowanie GO. Dla przykładu, GO stosowany był w monoterapii lub w skojarzeniu m.in. z cytarabiną, antracykliną, mitoksantronem czy FLAG-IDA, zaś zastosowane dawki GO wynosiły od 1,8 mg/m<sup>2</sup> do 9 mg/m<sup>2</sup>.

Na podstawie analizy 16 publikacji naukowych, jak również badania US Expanded Access dotyczących stosowania produktu MYLOTARG u dzieci i młodzieży z nawrotową lub oporną na leczenie AML, EMA nie przedstawiła zaleceń dotyczących dawkowania.

Zgodnie z ChPL Mylotarg:

**Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu MYLOTARG u dzieci i młodzieży z nawracającą lub oporną na leczenie AML (...) brak zaleceń dotyczących dawkowania.**

*U pacjentów otrzymujących produkt MYLOTARG w monoterapii odsetek odpowiedzi (CR/CRp/CRi; średnia ważona w obrębie badań) wyniósł 33,3% w przypadku dawkowania frakcjonowanego (1 badanie) i 24,3% w przypadku dawkowania niefrakcjonowanego (9 badań). U pacjentów otrzymujących produkt MYLOTARG w ramach leczenia skojarzonego odsetek odpowiedzi wyniósł 49,0% w przypadku dawkowania niefrakcjonowanego produktu MYLOTARG (3 badania) i 38,8% w przypadku dawkowania frakcjonowanego produktu MYLOTARG (2 badania).*

### **Analiza bezpieczeństwa**

W badaniu ALFA-0701 wykazano, iż dodanie GO do chemioterapii AraC+DNR istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, prowadzących do zaprzestania leczenia oraz zakażeń 3./4. stopnia i o ciężkim stopniu nasilenia. Ogółem ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowywano częściej w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej (61,1% vs. 51,1%). Do najczęściej

raportowanych ciężkich TEAE w obu ramionach należały zakażenia (odpowiednio 38,2% i 33,6% w grupie GO oraz kontrolnej), przy czym różnica nie była znamienna statystycznie. Natomiast istotne statystycznie różnice na niekorzyść GO dotyczyły: TEAE prowadzących do przerwania leczenia (47,3% vs. 25,5%), zaburzeń krwi i układu chłonnego (34,4% vs. 10,9%), w tym małopłytkowości (24,4% vs. 3,6%) oraz zaburzeń wątroby i dróg żółciowych (12,2% vs. 3,6%).

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Mylotarg (GO, gemtuzumab ozogamycyny) stosowanego w skojarzeniu z cytarabiną (AraC) i daunorubicyną (DNR) w leczeniu chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD33 de novo.

Wnioskodawca nie przedstawił analizy ekonomicznej dla [REDAKTOWANE]

Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów-użyteczności (CUA). Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i wspólnej (pacjent + NFZ). [REDAKTOWANE] Roczne stopy dyskontowe przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne różniące porównywane technologie: koszty leków (podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia); koszty przepisania i podania leków; koszty leczenia zdarzeń niepożądanych; koszty leczenia objawowego (BSC oraz leczenia nieintensywnego – chemioterapii w niskich dawkach); koszty leczenia dodatkowego (koszty leków przeciwgrzybiczych i antybiotyków oraz przetoczenia preparatów krwi oraz przetoczenie płytek krwi); koszty leczenia paliatywnego; koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego; koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia; koszty przeszczepienia; koszty leczenia po przeszczepieniu; koszty leczenia GvHD (ostrej postaci albo przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi). Wnioskodawca zaproponował RSS.

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili probabilistyczną analizę wrażliwości, jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę wartości skrajnych, w ramach których testowano niepewne parametry analizy.

### Wyniki

Stosowanie gemtuzumabu ozogamycyny (GO) w skojarzeniu z AraC + DNR w miejsce AraC + DNR u pacjentów powyżej 15 roku życia z wcześniej nieleczoną AML z ekspresją antygenu CD-33 wiąże się z uzyskaniem wyższych efektów zdrowotnych oraz wyższych kosztów terapii. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce komparatora **jest kosztowo użyteczne** z RSS - ICUR na poziomie [REDAKTOWANE] PLN/QALY i [REDAKTOWANE] PLN/QALY (odpowiednio z perspektywy wspólnej i NFZ) - jednak nie jest efektywne kosztowo bez uwzględnienia RSS – ICUR na poziomie [REDAKTOWANE] PLN/QALY i [REDAKTOWANE] PLN/QALY.

Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności GO+AraC+DNR vs AraC+DNR wynosi [REDAKTOWANE]

Największy wpływ na wzrost wartości ICUR miało między innymi testowanie parametrów dotyczących skuteczności ([REDAKTOWANE])

[REDAKTOWANE]), horyzontu czasowego modelu ([REDAKTOWANE]) oraz wieku pacjentów rozpoczynających leczenie ([REDAKTOWANE]).

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Mylotarg (GO, gemtuzumab ozogamycyny) stosowanego w skojarzeniu z daunorubicyną (DNR) i cytarabiną (AraC) w leczeniu chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową (AML, ang. *acute myeloid leukaemia*) z ekspresją antygenu CD33 (ang. *clusters of differentiation – antygeny różnicowania*) de novo, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej (APL, ang. *acute promyelocytic leukaemia*).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika (NFZ) i wspólnej (NFZ+pacjent [REDAKTOWANE])

[REDAKTOWANE] W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy.

Oszacowania populacji docelowej oparto na opiniach ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę. Wnioskodawca nie uwzględnił w swoich analizach [REDAKTOWANE], spełniających kryteria kwalifikacji do zaakceptowanego programu lekowego.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, finansowanie produktu leczniczego Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) w ramach programu lekowego „Leczenie ostrej białaczki szpikowej gemtuzumabem ozogamycyny (ICD-10 C92.0 [REDACTED]):

Wnioskodawca nie uwzględnił w swoich analizach populacji [REDACTED], pomimo że projekt programu lekowego uwzględnia taką populację. Zdaniem wnioskodawcy „

[REDACTED].” Oszacowania własne ekspertów odnośnie obecnej liczby pacjentów pediatrycznych ze wznową AML wynoszą 5-10 pacjentów (dzieci  $\geq 15$  r.ż.).

#### Uwagi do zapisów programu lekowego

W związku z tym, że populacja pacjentów [REDACTED] jest wskazaniem off-label, ChPL Mylotarg nie wskazuje dla niej schematu dawkowania. Co więcej, wskazuje się na różnice między dostępnymi badaniami pod względem dawkowania leku u dzieci i młodzieży z nawracającą i oporną AML (patrz poniższa tabela). Ponadto, zgodnie z opinią prof. Styczyńskiego, schemat leczenia GO dla w/w populacji może być inny niż ten zarejestrowany, dedykowany chorym nowo zdiagnozowanym.

Warto wspomnieć, że jeszcze inne dawkowanie jest zarejestrowane przez FDA w leczeniu dorosłych i pacjentów pediatrycznych  $\geq 2$  r.ż. z nawrotową lub oporną AML CD33+.

Podsumowując, zapisy proponowanego programu lekowego [REDACTED]

#### Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji (HAS 2019, NICE 2018, IQWiG 2018, CADTH 2020, SMC 2018 oraz NCPE 2019), z czego 5 rekomendacji było pozytywnych. Większość rekomendacji odnosiła się do populacji chorych od 15 roku życia z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD33 de novo, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej (wyjątkiem jest jedynie CADTH, która oceniała populację osób dorosłych). Rekomendacja NICE 2018 oraz SMC 2018 jest warunkowana zastosowaniem u pacjentów z korzystnym, pośrednim lub nieznanym ryzykiem cytogenetycznym. Irlandzka instytucja NCPE jako jedyna nie rekomendowała finansowania GO, argumentując to brakiem efektywności kosztowej leku. Żadna z rekomendacji nie obejmuje pacjentów ze wznową AML.

#### Uwagi dodatkowe

Wskazanie objęte proponowanym programem lekowym obejmuje dwie populacje pacjentów:

3. chorych nieleczonych  $\geq 15$  roku życia oraz

Zgodnie z europejską rejestracją leku Mylotarg, [REDACTED] Z kolei populacja chorych wcześniej nieleczonych  $\geq 15$  roku życia jest zgodna ze wskazaniem zarejestrowanym.

**Ostateczne analizy HTA, przedłożone przez Wnioskodawcę, obejmują wyłącznie populację chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną AML.**





## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 56. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>W dołączonym do wniosku refundacyjnego raporcie HTA [redacted].</p> <p>Powyższa populacja nie została uwzględniona w żadnej z części raportu HTA (analiza problemu decyzyjnego, analiza kliniczna, analiza ekonomiczna i analiza wpływu na budżet).</p> <p>Zdaniem Agencji analizy powinny zostać przeprowadzone dla populacji zdefiniowanej zgodnie z kryteriami włączenia do <b>uzgodnionego i zaakceptowanego programu lekowego</b>. W związku z powyższym, przedłożone analizy <b>nie spełniają</b> wymagań minimalnych dotyczących analizy klinicznej, ekonomicznej i wpływu na budżet w zakresie całości <b>§ 4, 5 i 6 Rozporządzenia</b>.</p>	NIE	<p>W dołączonym do wniosku refundacyjnego raporcie HTA nie uwzględniono [redacted].</p> <p>Powyższa populacja nie została uwzględniona w żadnej z części raportu HTA (analiza problemu decyzyjnego, analiza kliniczna, analiza ekonomiczna i analiza wpływu na budżet).</p> <p>Uzasadnienie wnioskodawcy przedstawiono w rozdz. 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji.</p>



### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analizy HTA wnioskodawcy nie uwzględniały [REDACTED], która zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego ma kwalifikować się do leczenia z zastosowaniem wnioskowanej technologii.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Castaigne 2012	Castaigne S., Pautas C., Terré C. i in., <i>Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study</i> , <i>Lancet</i> 2012, 379 (9825): 1508-1516
Lambert 2019	Lambert J., Pautas C., Terré C. i in., <i>Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial</i> , <i>Haematologica</i> 2019, 104 (1): 113-119
EMA AR 2018	European Medicines Agency, <i>Assessment report, Mylotarg, EMA/155284/2018</i> , 2018, 1-138

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

CADTH 2020	pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE (pERC). Final Recommendation for Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg) for Acute Myeloid Leukemia.
CCLG-CLCN 2016	Guideline For Acute Myeloid Leukaemia In Children And Young Adults. Childhood Leukaemia Clinicians Network (CLCN). February 2016
Creutzig 2012	Creutzig U et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. <i>Blood</i> .2012;120(16):3187-3205
ELN 2017	Dohner A et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. <i>Blood</i> . 2017;129(4):424-447
ESMO 2020	Heuser M et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> (2020), doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.02.018">https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.02.018</a>
HAS 2019	<a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT17023_MYLOTARG_PIC_INS_Avis3_CT17023.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT17023_MYLOTARG_PIC_INS_Avis3_CT17023.pdf</a>
IQWiG 2018	IQWiG-Berichte – Nr. 680. Gemtuzumab Ozogamicin (akute myeloische Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Dossierbewertung G18-09. 27.11.2018
NCCN 2019	NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2019. <i>J Natl Compr Canc Netw</i> 2019;17(6):721–749
NCPE 2019	National Centre for Pharmacoeconomics. Cost-effectiveness of gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®) (with daunorubicin & cytarabine) for the treatment of patients ≥ 15 years with previously untreated, de novo CD33-positive acute myeloid leukaemia, except acute promyelocytic leukaemia. July 2019
NICE 2018	Gemtuzumab ozogamicin for untreated acute myeloid leukaemia. Technology appraisal guidance Published: 14 November 2018. (TA545)
PTOK 2020	Wierzbowska A. Ostra białaczka szpikowa. <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_1.10.Ostra_bialaczka_szpikowa_20_0520.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_1.10.Ostra_bialaczka_szpikowa_20_0520.pdf</a>
SMC 2018	gemtuzumab ozogamicin 5mg powder for concentrate for solution for infusion (Mylotarg®). SMC No2089

### Pozostałe publikacje

ChPL Mylotarg	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mylotarg <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mylotarg-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mylotarg-epar-product-information_pl.pdf</a> (aktualizacja 10.06.2020)
EMA AR (EPAR) 2018	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mylotarg-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mylotarg-epar-public-assessment-report_en.pdf</a>
AWA nr OT.4331.1.2019	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Rydapt (midostauryna) w ramach programu lekowego: „Midostauryna w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD 10 C92.0)”. Zlecenie nr <a href="#">10/2019</a> w BIP AOTMiT
FDA	<a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761060lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761060lbl.pdf</a>

## 15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Mylotarg stosowanego w leczeniu chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD-33 de novo, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej. Wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa 2020 r.
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Mylotarg stosowanego w leczeniu chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD-33 de novo, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej. Wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa 2020 r.
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Mylotarg stosowanego w leczeniu chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD-33 de novo, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej. Wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa 2020 r.
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Mylotarg stosowanego w leczeniu chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD-33 de novo, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej. Wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa 2020 r.
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Mylotarg stosowanego w leczeniu chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD-33 de novo, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej. Wersja 1.1, [REDACTED], Warszawa 2020 r.
- Załącznik 6. Odpowiedź na pismo AOTMiT nr OT.4331.4.2020.TI.2 – pismo Wnioskodawcy z dnia 05.03.2020 r. znak 1380/05/03/2020/WG/H&V
- Załącznik 7. Uzgodniony projekt programu lekowego