



Rekomendacja nr 42/2020

z dnia 17 sierpnia 2020 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) w ramach programu lekowego „Leczenie ostrej białaczki szpikowej gemtuzumabem ozogamycyny (ICD-10 C92.0)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) w ramach programu lekowego „Leczenie ostrej białaczki szpikowej gemtuzumabem ozogamycyny (ICD-10 C92.0)” w populacji w wieku ≥ 15 lat z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową (AML) z ekspresją antygenu CD33 *de novo*.

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) w ramach programu lekowego „Leczenie ostrej białaczki szpikowej gemtuzumabem ozogamycyny (ICD-10 C92.0)” w populacji [REDACTED]

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) w ramach programu lekowego „Leczenie ostrej białaczki szpikowej gemtuzumabem ozogamycyny (ICD-10 C92.0)” w populacji w wieku ≥ 15 lat z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową (AML) z ekspresją antygenu CD33 *de novo*.

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) w ramach programu lekowego „Leczenie ostrej białaczki szpikowej gemtuzumabem ozogamycyny (ICD-10 C92.0)” w populacji [REDACTED]

W analizie klinicznej przeprowadzonej dla populacji ≥ 15 lat z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową (AML) z ekspresją antygenu CD33 *de novo* przedstawiono wyniki randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną ALFA-0701, w którym interwencją był schemat gemtuzumab ozogamycyny (GO) stosowany w skojarzeniu z daunorubicyną (DNR) i cytarabiną (AraC) (tj. GO+DNR+AraC, dalej: GO), zaś komparatorem był podstawowy schemat



chemioterapii zawierający DNR+AraC (dalej: DA). Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) w populacji mITT było istotnie statystycznie dłuższe w grupie GO względem DA. Mediana RFS wyniosła 28 miesięcy dla GO oraz 11,4 miesiąca dla DA, co można przełożyć na 47% zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby w grupie badanej względem grupy kontrolnej (HR 0,53 [95%CI: 0,36; 0,76]; p = 0,0006). Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS). Zastosowanie GO wiązało się z 34% redukcją ryzyka wystąpienia niekorzystnych zdarzeń (HR 0,66 [95%CI: 0,49; 0,89]; p = 0,006).

Populacja [redacted] nie została uwzględniona w przedłożonych przez Wnioskodawcę analizach. Zgodnie z europejską rejestracją leku Mylotarg, populacja [redacted] jest wskazaniem pozarejestacyjnym (*off-label*). W związku z brakiem rejestracji przez EMA wskazania dotyczącego tej populacji, istnieje niepewność m.in. co do dawkowania i czasu stosowania wnioskowanego leku w tej populacji w programie lekowym. W ramach analizy klinicznej dla populacji [redacted] nie odnaleziono badania dotyczącego wskazanej grupie pacjentów. Zidentyfikowane dowody naukowe dla populacji szerszej charakteryzowały się dużą heterogenicznością ze względu na kryteria włączenia, zastosowany schemat leczenia i dawkowanie. Zebrane dowody naukowe nie umożliwiają przeprowadzenia zadowalającej oceny skuteczności klinicznej wnioskowanej terapii dla tej populacji.

Analiza ekonomiczna wykazała, że 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 przy uwzględnieniu zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) – ICUR na poziomie [redacted] i [redacted] (odpowiednio z perspektywy wspólnej i NFZ) – jednak nie jest efektywne kosztowo bez uwzględnienia RSS – ICUR na poziomie [redacted] i [redacted]. Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności GO+AraC+DNR vs AraC+DNR wynosi [redacted].

Dla populacji [redacted] ze względu na niewielki rozmiar i dużą heterogeniczność, brak danych kontrolnych oraz brak jednolitego schematu dawkowania w badaniach, nie przedstawiono oszacowań kosztowej użyteczności dla gemtuzumabu ozogamycyny.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi podstawą leczenia indukującego osób dorosłych z 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 powyższego schematu gemtuzumabu ozogamycyny. W przypadku populacji pediatrycznej rekomenduje się zastosowanie leczenia indukcyjnego złożonego z cytarabiny w skojarzeniu z antracykliną lub mitoksantronem. [redacted]

Z sześciu odnalezionych rekomendacji refundacyjnych odnaleziono pięć 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“. 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. [REDACTED]

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 5 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 05415062328576 – proponowana cena zbytu netto [REDACTED]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielelenia ryzyka.

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.

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 ko-aktywatorów (klasa I), odpowiedzialnej za nieprawidłowe różnicowanie komórek.

Najważniejsze objawy kliniczne AML są konsekwencją obecności komórek białaczkowych w szpiku, krwi obwodowej oraz innych narządach. Nacieczenie szpiku przez patologiczne komórki 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, ang. *disseminated intravascular coagulation*), typowego zwłaszcza dla ostrej białaczki promielocytowej (APL, ang. *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.

Analiza materiału klinicznego dużych grup kooperacyjnych (SWOG/ECOG, MRC (Rada Badań Medycznych, ang. *Medical Research Council*), CALGB (grupa ds. nowotworów i białaczek, ang. *Cancer and Leukemia Group B*) 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 (Europejska Sieć Białaczkowa, ang. *European Leukemia Net*).

Nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 miesięcy od rozpoznania, najczęściej wśród objawów infekcji lub skazy krwotocznej małopłytkowej. U chorych otrzymujących leczenie indukujące całkowitą remisję 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.

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).

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparatory dla wnioskowanej technologii należy uznać:

- Terapia indukująca:
 - schemat złożony z cytarabiny i daunorubicyny (AraC + DNR),
 - schemat złożony z cytarabiny, daunorubicyny i kladrybiny (AraC + DNR + CLA).
- Terapia konsolidująca:
 - wysokodawkowa cytarabina + daunorubicyna (HiDAC) ± mitoksantron.

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, kladrybina, melfalan, merkaptopuryna, metotreksat, mitoksantron, pegaspargaza, tioguanina, tretynoina, winkrystyna. Dodatkowo u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których zdiagnozowano pierwotnie oporną ostrą białaczkę szpikową lub jej pierwszą wznowę oporną na leczenie II linii oraz u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których stwierdzono drugą wznowę ostrej białaczki szpikowej finansowana jest klofarabina. W przypadku AML z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją 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 finansowana jest azacytydyna.

W ramach katalogu świadczeń dodatkowych 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.

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

Opis wnioskowanego świadczenia

Gemtuzumab ozogamycyny to przeciwciało monoklonalne. Jest koniugatem przeciwciało-lek (ADC, ang. *antibody-drug conjugate*) skierowanym przeciwko antygenowi CD33. Gemtuzumab jest humanizowaną immunoglobuliną klasy G podklasy 4 (IgG4). Przeciwciało wiąże się swoiście z antygenem CD33, zależnym od kwasu siałowego białkiem adhezyjnym występującym na powierzchni białaczkowych blastów szpikowych i niedojrzałych prawidłowych komórek linii mielomonocytovej, lecz nie na prawidłowych krwiotwórczych komórkach macierzystych. N-acetylo-gammakalicheamycyna jest półsyntetycznym produktem o właściwościach cytotoksycznych. Częsteczka ta jest kowalencyjnie przyłączona do przeciwciała za pomocą łącznika – kwasu 4-(4-acetylofenoksy)butanowego. Na podstawie danych pochodzących z badań nieklinicznych ustalono, że koniugat wiąże się z komórkami nowotworowymi wykazującymi ekspresję antygeny CD33, po czym następuje internalizacja powstałego w ten sposób kompleksu ADC-CD33 i w wyniku hydrolitycznego rozkładu łącznika wewnątrzkomórkowe uwalnianie dimetylohydrazynu N-acetylo-gamma-kalicheamycyny. Uwolnienie dimetylohydrazynu N-acetylo-gamma-kalicheamycyny wywołuje dwuniciowe pęknięcia DNA i w efekcie zatrzymanie cyklu komórkowego.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Mylotarg jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z daunorubicyną (DNR) i cytarabiną (AraC) w leczeniu pacjentów w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygeny CD-33 (AML, ang. *acute myeloid leukaemia*) *de novo*, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej (APL, ang. *acute promyelocytic leukaemia*).

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym dla populacji pacjentów w wieku ≥ 15 lat z dotychczas nieleczoną AML. Jednocześnie w zakresie populacji [redacted] wnioskowane wskazanie jest wskazaniem pozarejestracyjnym (*off-label*).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Wyszukiwanie przeprowadzono dla populacji chorych w wieku 15 i więcej lat, z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową, z ekspresją antygeny CD-33 *de novo*, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej. [redacted]

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną i randomizacją – ALFA-0701.

W badaniu ALFA-0701 populację stanowiły wcześniej nieleczone osoby chore na AML *de novo*. Zrandomizowano N = 280 co stanowiło populację ITT (ang. *intention to treat*), jednak część uczestników wycofała zgodę na udział w badaniu, przez co utworzono zmodyfikowaną populację (mITT, ang. *modified ITT*). Obecność antygenu CD33 nie była warunkiem koniecznym, aby zostać zakwalifikowanym do badania – ekspresja była obecna u około 70% uczestników badania. Interwencją był schemat gemtuzumab ozogamycyny (GO), z cytarabiną (AraC) i daunorubicyną (DNR) (GO+AraC+DNR – „schemat GO”; n = 180). Komparator stanowiła podstawowa chemioterapia w postaci schematu AraC+DNR („schemat DA”; n = 140). Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, ang. *event-free survival*). Wśród pozostałych punktów końcowych oceniano m.in. przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*), przeżycie wolne od nawrotów choroby (RFS, ang. *relapse-free survival*) oraz dotyczące oceny bezpieczeństwa. Wyniki prezentowane są w oparciu o najnowszą publikację (Lambert 2019) oraz dane dostępne dla najdłuższego z okresów obserwacji. W związku z tym, że kryteria kwalifikacji do programu odnoszą się do

W badaniu punkty końcowe zdefiniowano w następujący sposób:

- OS – czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny;
- EFS – czas od randomizacji do wystąpienia niepowodzenia w uzyskaniu CR lub CRp, nawrotu choroby albo zgonu;
 - Całkowita remisja (CR) – odsetek blastów w szpiku normokomórkowym <5%, ANC >1,0×10⁹/l, płytki krwi ≥100×10⁹/l w krwi obwodowej;
 - Całkowita remisja z niepełną regeneracją płytek krwi (CRp) – CR z przetrwałą małopłytkowością (<100×10⁹/l);
- RFS – czas od uzyskania CR lub CRp do daty wystąpienia nawrotu lub zgonu.

Celem przedstawienia skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *hazard ratio*, iloraz hazardów;
- RD – ang. *risk difference*, różnica ryzyka;
- NNT – ang. *number needed to treat*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego pozytywnego punktu końcowego;
- NNH – ang. *number needed to harm*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego negatywnego punktu końcowego;
- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans.

Skuteczność

Badanie ALFA-0701

Dla przeżycia całkowitego (OS) do daty odcięcia 30.04.2013 w populacji mITT nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy GO i DA w uzyskanych wartościach median (odpowiednio 27,5 miesiąca vs. 21,8 miesiąca; p = NS). W analizach podgrup z podziałem na poziom ryzyka cytogenetycznego także nie odnaleziono różnic istotnych statystycznie.

Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) w populacji mITT było istotnie statystycznie dłuższe w grupie GO względem DA. Mediana RFS wyniosła 28 miesiące dla GO oraz 11,4 miesiące dla DA, co można przełożyć na 47% zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby w grupie badanej względem grupy kontrolnej (HR 0,53 [95%CI: 0,36; 0,76]; p = 0,0006).

Odnotowano istotną statystycznie różnicę w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS). Zastosowanie GO 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 GO istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko niekorzystnych zdarzeń w porównaniu do schematu DA, 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%. 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]; $p = \text{NS}$).

Dodatkowe informacje na temat skuteczności

Jak wcześniej wspomniano, analizy wnioskodawcy nie obejmują populacji

W ramach wyszukiwania weryfikacyjnego Agencji nie odnaleziono badania, które w pełni odpowiadałoby w/w populacji. Zidentyfikowano natomiast publikacje dotyczące skuteczności GO w populacji szerszej. 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.

Odnalezione w toku analizy dowody na skuteczność kliniczną produktu Mylotarg w populacji są silnie ograniczone ze względu na niewielki rozmiar próby, zmienną heterologiczność oraz brak danych dotyczących grup kontrolnych.

Bezpieczeństwo

Badanie ALFA-0701

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie publikacji Lambert 2019 oraz EMA AR 2018, które opierały się na danych dla populacji leczonej AT (ang. *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, ang. *treatment emergent adverse events*), ze szczególnym uwzględnieniem zdarzeń związanych z badanym lekiem. Zgodnie z autorami Lambert 2019, zdarzenia niepożądane raportowano od fazy skringingu 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.

Zarówno w populacji ogólnej, jak i w podgrupach wydzielonych według ryzyka cytogenetycznego, nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie w częstości występowania zgonów ogółem. W ramieniu GO uzyskana wartość 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%).

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 obserwowane różnice nie były istotne statystycznie. 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.

W ramieniu GO względem DA zaobserwowano istotnie statystycznie wyższe 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 GO w porównaniu do DA (61,1% vs 51,1%). Do najczęściej raportowanych ciężkich TEAE w obu ramionach należały zakażenia (38,2% w GO i 33,6% w DA) – różnica nie była istotna statystycznie. Różnice istotne statystycznie 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%).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W Charakterystyce Produktu Leczniczego produktu 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. 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 niepożadanymi 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 weno-okluzyjna wątroby/zespół niewydolności zatokowej wątroby), reakcji związanych z infuzją (w tym anafilaksja), zahamowania czynności szpiku kostnego i wystąpienia zespołu rozpadu guza.

Leczenie AML w przypadku 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 przewyższają ryzyko zagrożeń dla danego pacjenta.

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

Ograniczenia

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.

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, tj. 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, 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.

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.

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. 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.

Ekspresja antygenu CD33 nie stanowiła kryterium włączenia do badania ALFA-0701, jednak około 70% chorych wykazywała jego obecność na komórkach.

W badaniu ALFA-0701 poważne odchylenia od protokołu odnotowano u dużej liczby chorych (49,6%; 139 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.

W badaniu ALFA-0701 nie oceniano jakości życia związanej ze zdrowiem.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*)

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.*

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 × 49 008 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono dla populacji chorych w wieku 15 lat i starszych z wcześniej nieleczoną ostrą białaczką szpikową z ekspresją antygenu CD33 *de novo*, z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej, analizę kosztów-użyteczności (CUA) w dożywotnim horyzoncie czasowym [redacted] z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i świadczeniobiorcy. Zapisy programu lekowego uwzględniają dodatkowo populację [redacted] [redacted], jednak wnioskodawca nie przedstawił analizy ekonomicznej w tym zakresie.

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych:

- 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).

Mając na względzie powyższe założenia, inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) dla schematu GO + AraC + DNR względem schematu AraC + DNR wyniósł odpowiednio:

- Z perspektywy płatnika publicznego, tj. NFZ:
 - bez uwzględnienia RSS: [redacted]
 - z uwzględnieniem RSS: [redacted]
- Z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i świadczeniobiorcy:
 - bez uwzględnienia RSS: [redacted]
 - z uwzględnieniem RSS: [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 uwzględnieniem RSS (ICUR na poziomie [redacted] z perspektywy płatnika publicznego oraz [redacted] z perspektywy wspólnej), jednak nie jest efektywne kosztowo bez uwzględnienia RSS (ICUR na poziomie [redacted] z perspektywy płatnika publicznego oraz [redacted] z perspektywy wspólnej).

Uwzględniając powyższe wartości dla ICUR, progowa cena zbytu netto uwzględniając aktualny próg opłacalności wynosi:

- Z perspektywy płatnika publicznego, tj. NFZ:
 - bez uwzględnienia RSS: [REDACTED]
 - z uwzględnieniem RSS: [REDACTED]
- Z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i świadczeniobiorcy:
 - bez uwzględnienia RSS: [REDACTED]
 - z uwzględnieniem RSS: [REDACTED]

Cena zbytu netto produktu Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 5 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 05415062328576 zaproponowana we wniosku refundacyjnym wynosi [REDACTED]

Zgodnie z wynikami probabilistycznej analizy wrażliwości, prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności GO+AraC+DNR vs AraC+DNR wynosi [REDACTED]

W deterministycznej analizie wrażliwości [REDACTED]

W analizie wartości skrajnych [REDACTED]

Ograniczenia

Analiza ekonomiczna uwzględnia tylko jedną z dwóch subpopulacji objętych programem lekowym, tj. dotychczas nieleczonych ≥ 15 r.ż. pacjentów kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii indukującej z AML z ekspresją antygenu CD33 na komórkach blastycznych, [REDACTED]

Z uwagi na niewielki rozmiar i dużą heterogeniczność, brak danych kontrolnych oraz brak jednolitego schematu dawkowania w badaniach dla populacji [REDACTED], nie przedstawiono oszacowań kosztowej użyteczności dla gemtuzumabu ozogamycyny w tej populacji.

Zgodnie z założeniami wnioskodawcy dla grupy pacjentów [REDACTED] w modelu przyjęto następujące założenie: [REDACTED]

Dodatkowo niepoprawny wydaje się opis założenia przyjętego w modelu ekonomicznym odnośnie przeżycia pacjentów po wykonaniu 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”.

Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona 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 odstąpiono od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

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.

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie

w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym, tj. od marca 2020 do lutego 2022. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika (tj. NFZ) oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej (tj. NFZ + świadczeniobiorca).

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.

W analizie nie uwzględniono populacji

W ramach analizy wnioskodawca uwzględnił następujące bezpośrednie koszty medyczne: 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).

Wnioskodawca oszacował populację pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię na:

- I rok:
- II rok:

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że finansowane produktu leczniczego Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) w ramach programu lekowego „Leczenie ostrej białaczki szpikowej gemtuzumabem ozogamycyny (ICD-10 C92.0)” w populacji w wieku ≥ 15 lat z wcześniej nieleczoną AML z ekspresją antygenu CD33 *de novo*, wiązać się będzie z budżetu płatnika publicznego:

- Z perspektywy płatnika publicznego, tj. NFZ:
 - I rok:
 - II rok:
- Z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i świadczeniobiorcy:
 - I rok:
 - II rok:

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- niepewność związana z brakiem danych odnoszących się bezpośrednio do liczebności pacjentów;

- zaczerpnięto dane kosztowe z analizy ekonomicznej, w związku z powyższym wszystkie ograniczenia analizy CUA są także ograniczeniami niniejszej analizy.

Obliczenia własne Agencji

Odstępiono od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

W zakresie populacji pacjentów [redacted] wnioskowane wskazanie jest wskazaniem pozarejestracyjnym (*off-label*). ChPL Mylotarg nie wskazuje dla niej schematu dawkowania. Co więcej, wskazuje się na różnice między dostępnymi badaniami pod względem dawkowania leku [redacted]. Ponadto, zgodnie z opinią uzyskaną od jednego z ankietowanych ekspertów, schemat leczenia GO dla wyżej wymienionej populacji może być inny niż ten zarejestrowany, dedykowany chorym nowo zdiagnozowanym. Należy wspomnieć, że w [redacted]

Zapisy proponowanego programu lekowego nie określają jak leczenie populacji pacjentów [redacted]

W związku z powyższymi uwagami, a także mając na uwadze brak dowodów naukowych umożliwiających wnioskowanie o skuteczności dla populacji [redacted], proponuje się usunięcie [redacted] z zaproponowanych kryteriów kwalifikacji do programu lekowego.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

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 Creuzig 2012 zostały opublikowane przed rejestracją leku.

W zakresie rekomendacji refundacyjnych 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.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Mylotarg jest finansowany w

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 29.01.2020 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4600.1134.2019.12.AP), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) w ramach programu lekowego: „Leczenie ostrej białaczki szpikowej gemtuzumabem ozogamycyny (ICD-10 C92.0)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2019 r. poz. 784 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 42/2020 z dnia 13 lipca 2020 roku w sprawie oceny leku Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) w ramach programu lekowego: „Leczenie ostrej białaczki szpikowej gemtuzumabem ozogamycyny (ICD-10 C92.0)”.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 42/2020 z dnia 13 lipca 2020 roku w sprawie oceny leku Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) w ramach programu lekowego: „Leczenie ostrej białaczki szpikowej gemtuzumabem ozogamycyny (ICD-10 C92.0)”
2. Raport nr OT.4331.4.2020. 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