

Opinia nr 142/2020

z dnia 6 listopada 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Xospata (gilterytytib), we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FLT3+) (ICD10: C92.0) – wznowa po allotransplantacji, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 poz. 357) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Xospata (gilterytytib), tabletki á 40 mg, we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa z wysokim ryzykiem cytogenetyczno-molekularnym oraz obecnością mutacji FLT3+) (ICD10: C92.0) na etapie wznowa po allotransplantacji, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za **niezasadne** finansowanie ze środków publicznych leku: Xospata (gilterytytib), tabletki á 40 mg, we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FLT3+) (ICD10: C92.0) – wznowa po allotransplantacji, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa gilterytytibu przeprowadzono m.in. na podstawie badania RCT o akronimie ADMIRAL (Pearl 2019), prowadzonego w populacji dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie AML z mutacją FLT3 w porównaniu ze standardową chemioterapią ratunkową. Jednakże należy zaznaczyć, że pacjenci po procedurze HSCT stanowili około 20% pacjentów zrandomizowanych do ww. badania, co wpływa na wiarygodność wnioskowania w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii w populacji zgodnej z wnioskowaną.

Zgodnie z wynikami badania ADMIRAL w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang. *intent-to-treat*, ITT) leczenie gilterytytibem prowadziło do istotnego statystycznie wydłużenia całkowitego czasu przeżycia (OS) - mediana OS wyniosła odpowiednio 9,3 m-ca dla gilterytytibu i 5,6 m-ca dla grupy kontrolnej. Ponadto, w grupie leczonej gilterytytibem

wskaźnik remisji całkowitej osiągnięto u 21,1% pacjentów, natomiast w grupie kontrolnej u 10,5% pacjentów. Całkowitą remisję z częściową regeneracją hematopoezy w grupie gilterytyribu osiągnęło 13% pacjentów, natomiast w grupie kontrolnej 4,8 % pacjentów.

W populacji pacjentów z nawrotem choroby po allo-HSCT, który wystąpił w okresie do 6 miesięcy po zabiegu odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupami pod względem OS na korzyść grupy badanej. Natomiast w przypadku pacjentów, u których nawrót choroby nastąpił w okresie dłuższym niż 6 miesięcy, nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami. Zatem wyniki dla populacji odpowiadającej wnioskowanej nie pozwalają na jednoznaczną ocenę w zakresie skuteczności terapii gilterytyribem.

Odnosząc się do profilu bezpieczeństwa, wyniki badania wskazują, że zdarzeniami niepożądanymi, które prowadziły do zgonu były: progresja choroby (12,2% w grupie gilterytyribu i 4,6% w grupie chemioterapii) oraz zakażenie (odpowiednio 11,4% i 6,4%). Najczęstszymi zdarzeniami prowadzącymi do zgonu w grupie leczonej gilterytyribem było zapalenie płuc (1,2%), perforacja jelita grubego (0,8%) i wstrząs septyczny (0,8%). Częstymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego w grupie leczonej gilterytyribem była gorączka neutropeniczna (45,9%), niedokrwistość (40,7%) i trombocytopenia (22,8%).

Mając na uwadze powyższe finansowanie wnioskowanej uznaje się za niezasadne.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Xospata (gilterytyrib), tabletki á 40 mg, we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FLT3+) (ICD10: C92.0) – wznowa po allotransplantacji, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL), na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Ostra białaczka szpikowa (AML, ang. *acute myeloblastic leukemia*) jest nowotworem złośliwym układu białokrwinkowego. Charakteryzuje się obecnością klonu transformowanych komórek, wywodzących się z wczesnych stadiów mielopoezy. Komórki te dominują w szpiku i we krwi oraz tworzą nacieki w różnych narządach. Klon białaczkowy powstaje w wyniku transformacji komórki macierzystej lub wczesnych komórek progenitorowych. Wskutek zablokowania procesu różnicowania i dojrzewania może on wykazywać dużą różnorodność cech morfocytochemicznych, immunofenotypowych, cytogenetycznych i molekularnych.

Gen FLT3 koduje błonowe białko należące do III klasy receptorów kinazy tyrozynowej i bierze udział w proliferacji, różnicowaniu i apoptozie prekursorów komórek krwiotwórczych. Najczęściej występujące typy mutacji tego genu to: wewnętrzna tandemowa duplikacja (ITD, ang. *internal tandem duplication*).

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). Mutacje FLT3 zdarzają się w około 30% przypadków AML.

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 odpowiedź całkowitą (CR, ang. *complete response*) 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. Stwierdzenie mutacji FLT3 pogarsza rokowanie i jest wskazaniem do intensyfikacji leczenia oraz kwalifikuje do szybkiego wykonania transplantacji komórek krwiotwórczych (SCT, ang. *stem cell transplantation*).

Alternatywne technologie medyczne

Oceniany wniosek dotyczy ostrej białaczki szpikowej ostra białaczka szpikowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FLT3+) – wznowa po allotransplantacji. Jako wcześniejsze leczenie wskazano: chemioterapię indukującą DA oraz 3x konsolidację (2x HD-AraC, 1x HAM) oraz alloSCT – po leczeniu remisja molekularna choroby. W ocenianym przypadku wstępnie planuje się ponowną procedurę transplantacji komórek krwiotwórczych. W związku ze wznową molekularną AML po alloPBSCT do terapii włączono wnioskowany lek - gilterytytib (I opakowanie sprowadzono na import docelowy uzyskując zgodę Ministerstwa Zdrowia) uzyskując dobrą tolerancję leczenia.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w ocenianym wskazaniu można zastosować różne schematy chemioterapii ratunkowej lub allo-HSCT. Ponadto w wytycznych wskazano, że dotychczas nie ma standardowego postępowania u chorych z oporną i nawrotową AML, dlatego rekomenduje się leczenie w ramach badań klinicznych z wykorzystaniem nowych leków. Wśród opcji terapeutycznych wytyczne wymieniają także wnioskowany gilterytytib i kwizartynib w monoterapii (przy czym kwizartynib nie jest zarejestrowany do stosowania w Europie) oraz wenetoklaks (nie jest zarejestrowany w leczeniu AML, zatem jego użycie wiązało by się ze stosowaniem leku poza wskazaniem rejestracyjnym).

Podsumowując, mając na uwadze powyższe i fakt, iż wniosek dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (założenie, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne) można stwierdzić, że brak jest technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie, zarejestrowanej we wnioskowanym wskazaniu.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Fumaran gilterytynibu jest inhibitorem FLT3 i AXL. Gilterytytib hamuje szlak sygnałowy receptora FLT3 i proliferację w komórkach z egzogenną ekspresją zmutowanych FLT3, w tym FLT3-ITD, FLT3-D835Y i FLT3-ITD-D835Y, a także indukuje apoptozę w komórkach białaczkowych z ekspresją FLT3-ITD.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Xospata lek jest wskazany w monoterapii nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczki szpikowej (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) z mutacją FLT3 u dorosłych pacjentów (data dopuszczenia do obrotu, EMA: 24.10.2019 r.).

Oceniane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym leku Xospata.

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

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 badania kliniczne:

- badanie ADMIRAL (2215-CL-0301) (Pearl 2019, protokół – Gorcea 2018) – wieloośrodkowe, otwarte randomizowane, badanie kliniczne 3. fazy, prowadzone u dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie AML z mutacją FLT3.
- badanie CHRYSALIS (2215-CL-0101) – wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy 1-2, dotyczące zwiększania dawki gilterytynibu.

W związku z dostępnością badania RCT fazy 3 (badanie ADMIRAL) nie przedstawiono wyników badania fazy 1-2 (CHRYSALIS). Ww. badania zostały uwzględnione w ChPL Xospata.

W badaniu ADMIRAL uczestniczyło 371 pacjentów (247 w ramieniu, w którym podawano gilterytytib i 124 w ramieniu chemioterapii ratunkowej). W ramieniu chemioterapii stosowano następujące schematy leczenia:

- cytarabina 20 mg dwa razy na dobę przez podanie podskórne lub podanie dożylnie przez 10 dni (od 1 do 10 dnia) (schemat LoDAC);
- azacytydyna 75 mg/m² pc. raz na dobę, sc. lub iv. przez 7 dni (od 1 do 7 dnia);
- mitoksantron 8 mg/m² pc., etopozyd 100 mg/m² pc. i cytarabina 1000 mg/m² pc. raz na dobę, iv. przez 5 dni (od 1 do 5 dnia) (schemat MEC);
- czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów 300 µg/m² pc. raz na dobę przez sc. przez 5 dni (od 1 do 5 dnia), fludarabina 30 mg/m² pc. raz na dobę przez iv. przez 5 dni (dni od 2 do 6), cytarabina 2000 mg/m² pc. raz na dobę, iv. przez 5 dni (od 2 do 6 dnia), idarubicyna 10 mg/m² pc. raz na dobę, iv. przez 3 dni (od 2 do 4 dnia) (schemat FLAG-Ida).

Pacjenci włączeni do badania zostali podzieleni na podstawie odpowiedzi na uprzednie leczenie i rodzaj zastosowanej chemioterapii (tj. duża lub mała intensywność). Badanie obejmowało pacjentów z różnymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi związanymi z AML, ponadto do badania wyłączono pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) lub AML związaną z leczeniem. Pacjenci po procedurze HSCT stanowili około 20% zrandomizowanych pacjentów. Szesnastu pacjentów zrandomizowano, ale nie byli oni leczeni (1 pacjent w ramieniu, w którym podawano gilterytytib i 15 pacjentów w ramieniu, w którym stosowano chemioterapię).

Spośród pacjentów wstępnie wybranych do otrzymywania chemioterapii ratunkowej, 60,5% zrandomizowano do wysokiej intensywności, a 39,5% do niskiej intensywności. Schematy MEC i FLAG-Ida podawano przez maksymalnie dwa cykle, w zależności od odpowiedzi na pierwszy cykl. Schemat LoDAC i azacytydynę podawano w ciągłych 4-tygodniowych cyklach aż do wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności lub do czasu braku korzyści klinicznych.

Obie grupy leczenia były dobrze zrównoważone pod względem charakterystyki demograficznej i wyjściowej. Mediana wieku w momencie randomizacji wynosiła 62 lata (zakres od 20 do 84 lat) w grupie leczonej gilterytytibem i 62 lata (zakres od 19 do 85 lat) w grupie leczonej chemioterapią ratunkową. Pięćdziesiąt cztery procent pacjentów było płci żeńskiej. Większość pacjentów (83,8%) miała wynik w skali sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wynoszący 0 lub 1. Pacjenci mieli następujące potwierdzone mutacje: wyłącznie FLT3-ITD (88,4%), wyłącznie FLT3-TKD (8,4%) lub zarówno FLT3-ITD, jak i FLT3-TKD (1,9%). Dwanaście procent pacjentów otrzymało wcześniej leczenie innym inhibitorem FLT3. Większość pacjentów miała AML z pośrednim ryzykiem cytogenetycznym (73%); 10% pacjentów miało niekorzystną; 1,3% korzystną, 15,6% niesklasyfikowaną cytogenetykę.

Przed leczeniem gilterytytibem, 39,4% pacjentów miało pierwotną, oporną na leczenie AML, większość z tych pacjentów została sklasyfikowanych jako oporni na leczenie po pierwszym cyklu chemioterapii indukcyjnej, 19,7% miało nawrotową AML po alogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) a 41% pacjentów miało nawrotową AML bez alogenicznego HSCT.

Skuteczność kliniczna

Badanie ADMIRAL – publikacja Pearl 2019 i ChPL Xospata

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności w analizie końcowej był całkowity czas przeżycia (ang. *overall survival*, OS) w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang. *intent-to-treat*, ITT) mierzony od daty randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny (liczba analizowanych zdarzeń wyniosła 261).

Pacjenci zrandomizowani do grupy leczonej gilteertynibem mieli istotnie statystycznie o 36,3% mniejszy hazard zgonu w porównaniu do grupy leczonej chemioterapią (iloraz hazardów, ang. *hazard ratio*, HR = 0,637; 95% CI: 0,490-0,830; 1-stronna wartość). Mediana przeżycia całkowitego (OS) wynosiła 9,3 (95% CI: 7,7; 10,7) miesiąca u pacjentów otrzymujących gilteertynib i 5,6 (95% CI: 4,7; 7,3) miesiąca u otrzymujących chemioterapię.

Dodatkowo w badaniu skuteczność określano za pomocą wskaźnika całkowitej remisji (ang. *complete remission*, CR) / całkowitej remisji z częściową regeneracją hematopoezy (ang. *complete remission with partial haematologic recovery*, CRh). CR w grupie gilteertynibu osiągnęło 21,1% pacjentów (95% CI: 16,1; 26,7), natomiast w grupie chemioterapii 10,5% pacjentów (95% CI: 5,7; 17,3). CRh w grupie gilteertynibu osiągnęło 13% pacjentów (95% CI: 9; 17,8), natomiast w grupie kontrolnej 4,8 % pacjentów (95% CI: 1,8; 10,2).

W przypadku pacjentów, którzy osiągnęli remisję CR lub CRh, mediana czasu do pierwszej odpowiedzi wynosiła 3,7 miesiąca (zakres: od 0,9 do 10,6 miesiąca) w grupie leczonej gilteertynibem i 1,2 miesiąca (zakres: od 1 do 2,6 miesiąca) w grupie leczonej chemioterapią ratunkową. Mediana czasu do najlepszej odpowiedzi CR/CRh wynosiła 3,8 miesiąca (zakres: od 0,9 do 16 miesięcy) w grupie leczonej gilteertynibem i 1,2 miesiąca (zakres: od 1 do 2,6 miesiąca) w grupie leczonej chemioterapią ratunkową.

Wśród pacjentów z nawrotem choroby po allo-HSCT, który odnotowano w okresie do 6 miesięcy po zabiegu (n interwencja – 31; n kontrola – 17) odnotowano istotnie statystycznie o 62% większe prawdopodobieństwo OS w grupie gilteertynibu vs chemioterapia ratunkowa – HR = 0,38 (95% CI: 0,20; 0,75). W przypadku pacjentów, u których nawrót nastąpił w okresie dłuższym niż 6 miesięcy (n interwencja – 17, n kontrola – 8), nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami.

Skuteczność praktyczna

Nie zidentyfikowano badań w zakresie oceny skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo

Mediana czasu trwania ekspozycji na gilteertynib i chemioterapię wynosiła odpowiednio 18 tygodni (IQR: 9-34) i 4 tygodnie (IQR: 4-4); ekspozycja na leczenie wynosiła odpowiednio 121,7 pacjentolat i 11,9 pacjentolat. Częstość występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych skorygowanych o ekspozycję, w tym tych, które badacz uznał za związane z lekiem, była wyższa w grupie chemioterapii niż w grupie gilteertynibu.

Częstymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego w grupie leczonej gilteertynibem była gorączka neutropeniczna (45,9%), niedokrwistość (40,7%) i trombocytopenia (22,8%). Były to również najczęstsze zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub wyższego, które badacze uznali za związane z leczeniem gilteertynibem.

Częstość występowania skorygowanych o ekspozycję zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub wyższego wynosiła 19,34 zdarzeń na pacjentorok w grupie gilteertynibu i 42,44 zdarzeń na pacjentorok w grupie chemioterapii.

Najczęstszymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi, które uznano za związane z leczeniem gilteertynibem, była gorączka neutropeniczna (23 pacjentów [9,3%]), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (11 pacjentów [4,5%]) oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (10 pacjentów [4,1%]). Zdarzenia niepożądane związane z lekiem, prowadzące do przerwania leczenia gilteertynibem, wystąpiły u 27 pacjentów (11,0%). Najczęstszymi zdarzeniami były podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej (4 pacjentów [1,6%]), podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (3 [1,2%]) i zapalenie płuc (3 [1,2%]). Przedłużone skorygowane odstępy QT obliczone według wzoru Fridericii (odstępy QTcF), które uznano za prawdopodobnie związane z leczeniem gilteertynibem, wystąpiły u 12 pacjentów (4,9%), ale tylko 1 więcej niż 500 ms.

Zmniejszenie dawki wystąpiło u 6 pacjentów, u których średnia zmiana odstępu QTcF w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła ponad 60 ms.

W populacji podlegającej ocenie bezpieczeństwa (355 pacjentów) odnotowano 251 zgonów, w tym 170 zgonów wśród 246 pacjentów (69,1%) w grupie gilterytynybu i 81 zgonów wśród 109 pacjentów (74,3%) w grupie chemioterapii. W populacji ITT śmiertelność po 30 dniach i po 60 dniach wynosiła odpowiednio 2,0% i 7,7% w grupie otrzymującej gilterytynyb oraz odpowiednio 10,2% i 19,0% w grupie chemioterapii. Częstymi śmiertelnymi zdarzeniami niepożądanymi w obu grupach były progresja choroby (30 pacjentów [12,2%] w grupie gilterytynybu i 5 pacjentów [4,6%] w grupie chemioterapii) oraz zakażenie (28 pacjentów [11,4%] i 7 pacjentów [6,4%], odpowiednio). Najczęstszymi śmiertelnymi zdarzeniami niepożądanymi, które badacz uznał za związane z lekiem w grupie leczonej gilterytynybem, było zapalenie płuc (3 pacjentów [1,2%]), perforacja jelita grubego (2 [0,8%]) i wstrząs septyczny (2 [0,8%] %)), w grupie chemioterapii była to posocznica (2 pacjentów [1,8%]) i niewydolność oddechowa (2 [1,8%]).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z CHPL bezpieczeństwo produktu Xospata oceniono u 319 pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie AML, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę 120 mg gilterytynybu.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi gilterytynybu były zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi (93,4%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) (82,1%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) (80,6%), zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi (68,7%), biegunka (35,1%), zmęczenie (30,4%), nudności (29,8%), zaparcia (28,2%), kaszel (28,2%), obrzęki obwodowe (24,1%), duszność (24,1%), zawroty głowy (20,4%), niedociśnienie tętnicze (17,2%), ból kończyny (14,7%), astenia (13,8%), ból stawów (12,5%) i ból mięśni (12,5%).

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były biegunka (4,7%), zwiększenie aktywności AlAT (4,1%), duszność (3,4%), zwiększenie aktywności AspAT (3,1%) i niedociśnienie tętnicze (2,8%). Inne, klinicznie istotne, ciężkie działania niepożądane obejmowały zespół różnicowania (2,2%), wydłużenie odstępu QT na elektrokardiogramie (0,9%) i zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (0,6%).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Xospata (monoterapia nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczki szpikowej z mutacją FLT3 u dorosłych pacjentów).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez European Medicines Agency (EMA) na etapie rejestracji. Zatem, w związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Ograniczenia analizy

Najważniejsze ograniczenia wpływające na wiarygodność wnioskowania związane są z następującymi aspektami:

- tylko część pacjentów przebyło procedurę HSCT przed włączeniem do badania (ok. 20%), przy czym w badaniu przedstawiono wyniki dla tej podgrupy;
- część pacjentów stosowała przed włączeniem do badania inhibitory FLT3 (11-13%);
- pacjenci z wysokim ryzykiem cytogenetycznym stanowili jedynie niewielki odsetek włączonych do badania pacjentów (9-10%), największy odsetek stanowili pacjenci z umiarkowanym ryzykiem cytogenetycznym – 72-74%;
- w badaniu dozwolone było zwiększanie dawki w przypadku tych pacjentów, którzy nie odpowiadali na dawkę początkową 120 mg (co jest zgodne z ChPL Xospata);

- w odnalezionym badaniu nie oceniano jakości życia pacjentów;
- nie odnaleziono badań obserwacyjnych umożliwiających praktyczną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa gilterytynybu w populacji docelowej.

Efektywność technologii alternatywnych

Mając na uwadze odnalezione wytyczne kliniczne oraz przedstawioną historię leczenia w ocenianym wskazaniu brak jest możliwości zidentyfikowania aktywnej technologii alternatywnej. W związku z powyższym nie przeprowadzono analizy efektywności technologii alternatywnych.

Ocena konkurencyjności cenowej

Z uwagi na brak alternatywnych opcji terapeutycznych w ramach oceny konkurencyjności cenowej przedstawiono jedynie koszty stosowania wnioskowanego leku.

Koszt stosowania oszacowano na podstawie otrzymanego zlecenia Ministra Zdrowia. Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia lek Xospata nie jest objęty refundacją w Polsce.

Zgodnie z wnioskiem koszt brutto jednego opakowania leku wynosi [REDAKTOWANE]. W ocenianym wniosku wskazano, że gilterytynib ma być stosowany w dawce 120 mg na dobę – zatem jedno opakowanie zawierające 84 tabletki powinno być wystarczające na 28 dni terapii. Ponadto wskazano, że wnioskowana ilość leku to 336 tabletek (4 opakowania), co jest wystarczające na 112 dni terapii.

Dawkowanie leku przyjęto na podstawie ChPL - zalecana dawka początkowa to 120 mg gilterytynybu (trzy tabletki po 40 mg) raz na dobę. W przypadku braku odpowiedzi (pacjent nie osiągnął CRc – złożonej całkowitej remisji) po 4 tygodniach leczenia można zwiększyć dawkę do 200 mg (pięć tabletek po 40 mg) raz na dobę, jeżeli leczenie jest tolerowane lub uzasadnione klinicznie.

Podsumowując, zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia, koszt brutto wnioskowanej terapii wynosi odpowiednio w zależności od okresu terapii lub liczby cykli leczenia:

- 3 miesiące (3 opakowania po 84 tabletki - 84 dni terapii) [REDAKTOWANE];
- 4 miesiące (4 opakowania po 84 tabletki - 112 dni terapii) [REDAKTOWANE];
- 1 rok terapii (13 opakowań po 84 tabletki - 364 dni terapii) [REDAKTOWANE].

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistych ceny leków i możliwości zwiększonego dawkowania (z 3 do 5 tabl. w przypadku braku CRc).

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

Należy zaznaczyć, że nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL z uwagi na brak danych dotyczących liczby pacjentów po allotransplantacji ze wznową AML.

W związku z powyższym odstąpiono od oszacowań wydatków płatnika publicznego w zakresie finansowania wnioskowanej technologii.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Uwzględniono następujące wytyczne kliniczne odnoszące się do ocenianego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2020 (Polska);
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2020 (Europa);
- European Leukemia Network (ELN) 2017 (Europa).

Polskie wytyczne w przypadku choroby odpornej i nawrotowej zalecają różne schematy chemioterapii ratunkowej lub allo-HSCT, w zależności od uzyskanej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie. W wytycznych wskazano, że dotychczas nie ma standardowego postępowania u chorych z oporną i nawrotową AML, dlatego rekomenduje się leczenie w ramach badań klinicznych z wykorzystaniem nowych leków.

Rekomendacje europejskie (ESMO 2020) wskazują, że alloHCT jest najskuteczniejszą opcją leczenia, zapewniającą długoterminowe przeżycie u 20-30% pacjentów. Ze względu na ograniczone długoterminowe efekty leczenia zdecydowanie zaleca się udział w badaniach klinicznych. U pacjentów kwalifikujących się do ChT i alloHCT z mutacją FLT3 rokowanie po alloHCT jest złe, ale odnotowano obiecujące wyniki przy stosowaniu zarówno gilterytynibu, jak i kwizartynibu w monoterapii (kwizartynib nie jest zarejestrowany do stosowania w Europie). Natomiast u pacjentów niekwalifikujących się do standardowej ChT z mutacją FLT3 autorzy wytycznych ESMO 2020 zalecają leczenie gilterytynibem, które wykazało korzystny wskaźnik odpowiedzi na leczenie i poprawę OS w porównaniu z ChT (mOS 9,3 mies. wobec 5,6 mies.) [I, A]. W rekomendacji wskazano również, że wenetoklaks w połączeniu z HMA lub LDAC jest obiecującym leczeniem drugiego rzutu z całkowitym odsetkiem odpowiedzi na poziomie 21-43% - należy zwrócić uwagę, że produkt leczniczy Venclyxto (wenetoklaks) nie jest zarejestrowany w leczeniu AML, zatem jego użycie wiązało by się ze stosowaniem leku poza wskazaniem rejestracyjnym (off-label).

W wytycznych ELN 2017 (opublikowanych przed datą rejestracji preparatu Xospata przez EMA tj. 24.10.2019 r.) wskazano, iż nie ma ustalonego standardu leczenia. Dlatego włączenie pacjentów do badania klinicznego powinno być priorytetem. Korzyści mogą zostać osiągnięte także po przeprowadzeniu allo-HCT. Innym podejściem może być zastosowanie krótkiego kursu chemioterapii (fludarabina, cytarabina, amsakryna) bezpośrednio przed kondycjonowaniem o zredukowanej intensywności (RIC) i allo-HCT. W przypadku chorych niekwalifikujących się do intensywnej ChT ratunkowej brakuje skutecznych metod leczenia.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 07.10.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.2964.2020.AK) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Xospata (gilterytynib), tabletki á 40 mg we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FLT3+) (ICD10: C92.0) – wznowa po allotransplantacji, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 290/2020 z dnia 2 listopada 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Xospata (gilterytynib) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FLT3+) (ICD-10: C92.0) – wznowa po allotransplantacji oraz raportu nr OT.422.137.2020 „Xospata (gilterytynib) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (FLT3+) (ICD10: C92.0)”. Data ukończenia: 28.10.2020 r.