



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 316/2020 z dnia 23 listopada 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Xospata (gilteritynib) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FLT3+) (ICD10: C92.0)

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Xospata (gilteritynib), tabletki á 40 mg, 84 tabletki w opakowaniu, we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FLT3+) (ICD10: C92.0) – leczenie pomostowe do allotransplantacji, (trzeci nawrót choroby po dwóch liniach leczenia indukującego i konsolidującego z wykorzystaniem standardowej chemioterapii).*

#### Uzasadnienie

#### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Wniosek dotyczy zastosowania leku Xospata (gilteritynib), u pacjenta lat 23 z nowrotową ostrą białaczką szpikową z obecnością mutacji FLT3-ITD.*

*Dotychczas zastosowane leczenie: chemioterapia według protokołu DAC dla osób < 60 r.ż. (11.04.–17.04.2020 r.). Hospitalizacja po I-szym kursie indukcyjnym remisję powikłana zakrzepicą żyły odpromieniowej, pęknięciem żyłaka odbytu leczonych antybiotykoterapią (Ceftazydym + Wankomycyna).*

*W badaniu immunofenotypowym aspiratu szpiku kostnego z 19.05.2020 r.*

*w badanym aspiracie szpiku stwierdzono 6,6% komórek blastycznych linii mieloidalnej immunofenotypowo mogących odpowiadać komórkom przy rozpoznaniu. Chorego zakwalifikowano do I-szego kursu reindukującego remisję (26.05.–30.06.2020 r.) według zmodyfikowanego protokołu CLAG-M.*

*W badaniu immunofenotypowym z 03.07.2020 r. w badanym aspiracie szpiku stwierdzono 0,827% o aberentnym fenotypie. Pacjent otrzymał I-szy kurs konsolidujący remisję według protokołu HAM (07.07.–01.07.2020 r.). Chemioterapia powikłana zapaleniem przewodu słuchowego zewnętrznego ucha prawego – leczonego antybiotykoterapią (Ceftazydym + Wankomycyna i.v., Ciprofloksacyna do przewodu słuchowego lewego). II-gi kurs konsolidujący*



remisję według protokołu HD- AraC (27.08.–31.08.2020 r.). W badaniu immunofenotypowym z 30.09.2020 r. w badanym spiracie stwierdzono 48,0% o aberentnym fenotypie i 37,7% blastów mogących odpowiadać komórkom przy rozpoznaniu.

Ostre białaczki szpikowe (AML) są nowotworami złośliwymi układu białokrwinkowego powstającymi wskutek proliferacji klonu komórek wywodzących się z wczesnych stadiów mielopoezy. Nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 miesięcy od rozpoznania, najczęściej wśród objawów infekcji lub skazy krwotocznej małopłytkowej. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby zależy głównie od grupy ryzyka cytogenetycznego AML. Stwierdzenie mutacji FLT3 pogarsza rokowanie i jest wskazaniem do intensyfikacji leczenia, pozwala zastosować jeden z nowych inhibitorów receptora FLT3 oraz kwalifikuje do szybkiego wykonania transplantacji komórek krwiotwórczych.

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Efektywność kliniczna i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii lekowej zostały przeanalizowane na podstawie następujących badań: badanie rejestracyjne ADMIRAL – wielośrodkowe, otwarte randomizowane, badanie kliniczne 3. fazy, prowadzone u dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie AML z mutacją FLT3 (Perl 2019) oraz Yilmaz 2020 – retrospektywne badanie terapii sekwencyjnej inhibitorami FLT3 (w tym gilteryty nibem) u dorosłych pacjentów z AML. Nie odnaleziono żadnych badań, w których gilteryty nib był stosowany jako leczenie pomostowe do allotransplantacji, jednakże w badaniu ADMIRAL ok. 80% pacjentów włączonych do badania nie miało wcześniej przeprowadzonego HSCT, a w badaniu Yilmaz 2020 nie wskazano, że włączani do badania pacjenci mieli wcześniej HSCT.

W badaniu ADMIRAL przeżycie całkowite (OS) w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ITT) mierzone było od daty randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny. Pacjenci otrzymujący gilteryty nib mieli istotnie dłuższy czas przeżycia w porównaniu do grupy leczonej chemioterapią. Mediana OS wynosiła 9,3 miesiąca u pacjentów otrzymujących gilteryty nib i 5,6 miesiąca u otrzymujących chemioterapię.

Remisję całkowitą (CR) osiągnęło 21,1% pacjentów w grupie gilteryty nibu i 10,5% pacjentów w grupie kontrolnej. Natomiast całkowitą remisję z częściową regeneracją hematopoezy (CRh) osiągnęło 13% pacjentów stosujących gilteryty nib oraz 4,8 % pacjentów otrzymujących chemioterapię. Ogólnie remisję osiągnęło 68% pacjentów w grupie gilteryty nibu i 26% pacjentów z grupy kontrolnej. W przypadku pacjentów, którzy osiągnęli remisję CR lub CRh, mediana czasu do pierwszej odpowiedzi wynosiła 3,7 miesiąca (od 0,9 do 10,6 miesiąca) w grupie leczonej gilteryty nibem i 1,2 miesiąca ( 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 gilterytynibem i 1,2 miesiąca (zakres: od 1 do 2,6 miesiąca) w grupie leczonej chemioterapią ratunkową.

W badaniu Yilmaz 2020 spośród 183 pacjentów, którzy terapię oparte na FLT3 otrzymali dopiero w kolejnych liniach leczenia (kohorta 2. w badaniu) u 13 osób zastosowano gilterytynib: u 11 w monoterapii, a u 2 w skojarzeniu chemioterapią o niskiej intensywności (LIT). Całkowitą remisję (CR) uzyskało 75% pacjentów leczonych gilterytynibem w ramach I zastosowania inhibitorów FLT3, 37% pacjentów leczonych gilterytynibem w ramach II zastosowania inhibitorów FLT3 oraz 100% pacjentów leczonych gilterytynibem w ramach III zastosowania inhibitorów FLT3.

Ze względu na fakt, iż nie odnaleziono żadnych badań, w których gilterytynib był stosowany jako leczenie pomostowe do allotransplantacji, przedstawiono abstrakt Canaani 2016, w którym opisano zastosowanie inhibitorów FLT3 (w tym gilterytynibu) w leczeniu pomostowym do allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych u pacjentów z nawrotową / oporną na leczenie AML. Do badania włączono 12 pacjentów, u których bezpośrednio po zastosowaniu terapii jednym z inhibitorów FLT3 przeprowadzono HCT. Spośród nich, u 6 pacjentów stosowanym inhibitorem FLT3 był gilterytynib. Pacjenci otrzymali inhibitory FLT3 średnio przez 68 dni przed rozpoczęciem schematu przygotowania do przeszczepienia (zakres: 37-121 dni). Odsetek blastów w szpiku < 5% stwierdzono u 50% pacjentów, ale 83% pacjentów miało przetrwałe FLT3-ITD w PCR. U 92% pacjentów przeszczepienie miało charakter mieloblacyjny. W trakcie przeprowadzania analizy, 25% pacjentów chorych żyło i znajdowało się w remisji z niewykrywalnym FLT3-ITD, ocenianym kolejno w 150, 411 i 564 dniu po HCT. Według autorów badania, przedstawione przez nich wyniki sugerują, iż z terapii inhibitorami FLT3 w leczeniu pomostowym do HCT mogą szczególnie skorzystać pacjenci z FLT3-ITD oporni na początkowe leczenie indukcyjne.

#### Bezpieczeństwo stosowania

W populacji, w której oceniano bezpieczeństwo w badaniu rejestracyjnym ADMIRAL (355 pacjentów) odnotowano 251 zgonów, w tym 170 zgonów wśród 246 pacjentów (69,1%) w grupie gilterytynibu 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 gilterytynib oraz odpowiednio 10,2% i 19,0% w grupie chemioterapii. Najczęstszymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi, które uznano za związane z leczeniem gilterytynibem, była gorączka neutropeniczna, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej. Zdarzenia niepożądane

związane z lekiem, prowadzące do przerwania leczenia gilteryty nibem, wystąpiły u 11,0% pacjentów.

Zgodnie z ChPL, do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych produktu leczniczego Xospata (gilteryty nib) należą: zawroty głowy, niedociśnienie tętnicze, kaszel, duszność, biegunka, nudności, zaparcia, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, ból kończyny, ból stawów, ból mięśni, zmęczenie, obrzęki obwodowe oraz astenia.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Xospata (gilteryty nib) jest wskazany w monoterapii nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczki szpikowej (AML) z mutacją FLT3 u dorosłych pacjentów, zatem można przyjąć, że oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym.

Zgodnie z EMA, pacjenci z AML, którzy mają mutację FLT3 i których choroba powróciła lub nie poprawiła się po poprzednim leczeniu, mają złe rokowania i możliwości leczenia są ograniczone. Wykazano, że Xospata przedłuży życie pacjentów w porównaniu z innymi terapiami przeciwnowotworowymi. Działania niepożądane leku Xospata to działania, których oczekuje się od leków tej klasy i uważa się, że można je opanować. W związku z tym EMA zdecydowała, że korzyści płynące ze stosowania preparatu Xospata przewyższają ryzyko.

#### Konkurencyjność cenowa

Przy założeniu 3-miesięcznej terapii leczenie gilteryty nibem generuje koszt [REDACTED] zł brutto (cena na podstawie wniosku MZ).

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

Ze względu na brak danych dotyczących liczby pacjentów z AML zakwalifikowanych do allotransplantacji, u których występują przeciwwskazania do zastosowania chemioterapii arabinozydem cytozyny nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta wynoszą [REDACTED]

#### Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz

*odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.*

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.144.2020 „Xospata (gilterytynib) we wskazaniach: ostra białaczka szpikowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno - molekularne, FLT3+) (ICD - 10: C92.0) – leczenie pomostowe do allotransplantacji ostra białaczka szpikowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno - molekularne, FLT3+) (ICD-10: C92.0) – leczenie pomostowe do allotransplantacji u pacjenta, u którego występują przeciwwskazania do zastosowania chemioterapii arabinozydem cytozyny”, data ukończenia 19 listopada 2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Astellas PharmaEurope B.V.*

***Zakres wyłączenia jawności:*** dane objęte oświadczeniem Astellas PharmaEurope B.V. 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 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

***Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:*** Astellas PharmaEurope B.V.