



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Xospata (gilterytytib)
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**

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.144.2020

Data ukończenia: 19 listopada 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2020 r., poz.695) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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 2020 r., poz.695) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz.695) 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: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

AEs	zdarzenia niepożądane (ang. Adverse Events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
allo-HSCT / alloHCT	przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)
alloSCT	transplantacja allogenicznych komórek krwiotwórczych (ang. allogeneic stem cell transplantation)
AML	ostra białaczka szpikowa (ang. acute myeloblastic leukemia)
AraC	arabinozyd cytozyny (cytarabina)
AXL	gen kodujący kinazę proteinową
BCR-ABL	gen lub mutacja w genie BCR-ABL
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CLAG-IDA	schemat chemioterapii: kładrybina + arabinozyd cytozyny + czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów (G-CSF) + idarubicyna
CLAG-M	schemat chemioterapii: arabinozyd cytozyny + czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów (G-CSF) + kładrybina + mitoksantron
CR	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
CRh	całkowita remisja z częściową regeneracją hematopoezy (ang. complete remission with partial haematologic recovery)
CTH / ChT	chemioterapia
DA	schemat chemioterapii: daunorubicyna + arabinozyd cytozyny
DAC	schemat chemioterapii: daunorubicyna + arabinozyd cytozyny + kładrybina
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)
EFS	czas wolny od zdarzeń (ang. event-free survival)
ELN	European LeukemiaNet
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. European Medicines Agency)
ESH	European School of Hematology
ESMO	European Society of Medical Oncology
FLAG-IDA	schemat chemioterapii: fludarabina + cytarabina + G-CSF + idarubicyna
FLAMSA	schemat chemioterapii: fludarabina + cytarabina + amsakryna
FLT3 / FL3+	gen lub mutacja w genie FLT3 (zlokalizowany na chromosomie 13q12, zbudowany jest z 24 egzonów) kodującym receptorową kinazę tyrozynową
FLT3-ITD	wewnątrzrandemowa duplikacja w genie FLT3 (ang. internal tandem duplication)
FLT3-TKD	mutacja wewnątrzkomórkowej domeny kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase domain)
GVHD	choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (Graft-Versus-Host Disease)
HAM	schemat chemioterapii: mitoksantron + arabinozyd cytozyny
HD-AraC	wysokie dawki arabinozydu cytozyny (cytarabiny) (ang. high-dose Ara-C)
HLA	ludzkie antygeny leukocytarne (ang. human leukocyte antigens)
HMA	leki hipometylujące (ang. hypomethylating agents)
HR	hazard względny (ang. hazard ratio)
HSCT / HCT	przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. hematopoietic stem cell transplantation)

ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IQR	rozstęp ćwiartkowy, rozstęp międzykwartyłowy, przedział międzykwartyłowy, rozstęp kwartylny (ang. interquartile range)
ISH	International Society of Hematology
ITD	wewnętrzna tandemowa duplikacja (ang. internal tandem duplication)
ITT	wyniki w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention to treat)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LDAC / LoDAC	niskie dawki cytarabiny (ang. low dose of cytosine arabinoside)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944 z późn. zm.)
LIT	chemioterapia o niskiej intensywności (ang. low intensity chemotherapy)
MEC	schemat chemioterapii: etopozyd + cytarabina ± mitoksantron
MLL-PTD	duplikacja tandemowa genu MLL-PTD, polegająca na wewnątrzgenowej duplikacji eksonów 2-6 lub 2-8 (ang. partial tandem duplications of mixed lineage leukemia gene)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczba pacjentów w grupie / badaniu
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NMPM1	mutacja NMPM1
ORP	opinia Rady Przejrzystości
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PCR	łańcuchowa reakcja polimerazy (ang. polymerase chain reaction)
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response)
PTHiT	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QT	odstęp QT, fragment zapisu elektrokardiograficznego od początku załamka Q do końca załamka T
QTcF	odstęp QT, fragment zapisu elektrokardiograficznego od początku załamka Q do końca załamka T korygowany względem rytmu przewodzącego za pomocą formuły Fridericia
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RIC	zredukowane kondycjonowanie (ang. reduced-intensity conditioning)
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
RSS	instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SCT	transplantacja komórek krwiotwórczych (ang. stem cell transplantation)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
UE	Unia Europejska
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016 r.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	5
1. Podsumowanie	6
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Problem zdrowotny.....	11
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	11
2.3. Oceniana technologia.....	12
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	13
3.1. Przegląd Agencji	13
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	13
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	13
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	15
3.2. Dodatkowe informacje.....	19
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	21
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	22
6. Konkurencyjność cenowa	25
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	26
8. Piśmiennictwo	27
9. Załączniki.....	28
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	28

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

W ramach niniejszego opracowania przedstawiono ocenę dotyczącą trzech zleceń Ministra Zdrowia z dnia 29.10.2020 r. znak PLD.4530.2967.2020.1.AK, znak PLD.4530.2537.2020.1.AK oraz znak PLD.4530.3259.2020.1.AK.

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Xospata (gilterytynib), tabletki á 40 mg, 84 tabletki w opakowaniu, we wskazaniach: ostra białaczka szpikowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FL3+) (ICD-10: C92.0) – leczenie pomostowe do allotransplantacji oraz: ostra białaczka szpikowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FL3+) (ICD-10: C92.0) – leczenie pomostowe do allotransplantacji u pacjenta, u którego występują przeciwwskazania do zastosowania chemioterapii arabinozydem cytozyny, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach.

We wnioskach dołączonych do niniejszych zleceń podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- pismo znak PLD.4530.2967.2020.1.AK:
 - wcześniejsze leczenie: chemioterapia: 3 x indukcja (DA¹, CLAG-M², FLAG-IDA³), redukcja liczby bastów po zastosowaniu gilterytynibu – 1-sze opakowanie pacjent zakupił ze środków własnych, 2-gie otrzymał na indywidualną zgodę Ministerstwa Zdrowia – import docelowy;
 - opinia Konsultanta Wojewódzkiego: „U ww. pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.”
- pismo znak PLD.4530.2537.2020.1.AK:
 - wcześniejsze leczenie: leczenie indukujące (DA-60), midostaurin (w ramach programu wczesnego dostępu)
 - stwierdzono cechy zespołu Stevensa-Johnsona;
 - opinia Konsultanta Wojewódzkiego: „W zaistniałej sytuacji klinicznej leczenie gilterytynibem jest jedyną opcją leczenia dla chorej.”
- pismo znak PLD.4530.3259.2020.1.AK:
 - wcześniejsze leczenie: chemioterapia według protokołu DAC⁴ dla osób < 60 r.ż., kwalifikacja do I-szego kursu reindukującego remisję według zmodyfikowanego protokołu CLAG-M, I-szy kurs konsolidujący remisję według protokołu HAM⁵, II-gi kurs konsolidujący remisję według protokołu HD-AraC⁶, antybiotykoterapia w leczeniu powikłań;
 - opinia Konsultanta Wojewódzkiego: „U chorego (...) zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu technologie medyczne. Obecnie wystąpił 3-ci nawrót choroby po 2 liniach leczenia indukującego i konsolidującego z wykorzystaniem standardowej chemioterapii. Leczenie gilterytynibem jest dla chorego jedyną opcją terapeutyczną dającą szansę na uzyskanie całkowitej remisji i będzie stanowiło tzw. Terapię pomostową przed planowanym przeszczepieniem allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku od zgodnego dawcy rodzinnego. Pacjent posiada już zebrane komórki macierzyste.”

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ (z dnia 21.10.2020 r.), gilterytynib nie znajduje się na liście leków refundowanych w Polsce.

¹ DA – schemat chemioterapii: daunorubicyna + arabinozyd cytozyny (cytarabina)

² CLAG-M – schemat chemioterapii: arabinozyd cytozyny + czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów (G-CSF) + kładrybina + mitoksantron

³ FLAG-IDA – schemat chemioterapii: fludarabina + arabinozyd cytozyny + G-CSF + idarubicyna

⁴ DAC – schemat chemioterapii: daunorubicyna + arabinozyd cytozyny + kładrybina

⁵ HAM – schemat chemioterapii: mitoksantron + arabinozyd cytozyny

⁶ HD-AraC – wysokie dawki arabinozydu cytozyny (ang. high-dose Ara-C)

Problem zdrowotny

Ostra białaczka szpikowa (AML) jest nowotworem złośliwym układu białokrwinkowego. Charakteryzuje się obecnością klonu transformowanych komórek, wywodzących się z wczesnych stadiów mielopozy. 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.

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). 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) uzyskuje się w 50-80% przypadków. U 60-85% chorych w ciągu 2-3 lat od uzyskania remisji występuje nawrót białaczki. Stwierdzenie mutacji FLT3 pogarsza rokowanie i jest wskazaniem do intensyfikacji leczenia oraz kwalifikuje do szybkiego wykonania transplantacji komórek krwiotwórczych.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

Skutkiem następstw ocenianej choroby, tj. ostrej białaczki szpikowej, jest przedwczesny zgon: nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 miesięcy od rozpoznania, najczęściej wśród objawów infekcji lub skazy krwotocznej małopłytkowej.

Efektywność kliniczna i praktyczna

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono i włączono do niniejszego opracowania 2 publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia: 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 gilterytynibem) u dorosłych pacjentów z AML. Nie odnaleziono żadnych badań, w których gilterytynib 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 gilterytynib mieli istotnie dłuższy czas przeżycia w porównaniu do grupy leczonej chemioterapią (HR = 0,637). Mediana OS wynosiła 9,3 (95% CI: 7,7; 10,7) miesiąca u pacjentów otrzymujących gilterytynib i 5,6 (95% CI: 4,7; 7,3) miesiąca u otrzymujących chemioterapię.

Remisję całkowitą (CR) osiągnęło 21,1% pacjentów w grupie gilterytynibu i 10,5% pacjentów w grupie kontrolnej. Natomiast całkowitą remisję z częściową regeneracją hematopozy (CRh) osiągnęło 13% pacjentów stosujących gilterytynib oraz 4,8 % pacjentów otrzymujących chemioterapię. Ogólnie remisję osiągnęło 68% pacjentów w grupie gilterytynibu i 26% pacjentów z grupy kontrolnej. 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 gilterytynibem 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 gilterytynibem i 1,2 miesiąca (zakres: od 1 do 2,6 miesiąca) w grupie leczonej chemioterapią ratunkową.

W populacji, w której oceniano bezpieczeństwo (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 gilterytynibem, wystąpiły u 11,0% pacjentów.

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 gilterytytib: u 11 w monoterapii, a u 2 w skojarzeniu z chemioterapią o niskiej intensywności (LIT). Całkowitą remisję (CR) uzyskało 75% pacjentów leczonych gilterytytibem w ramach I zastosowania inhibitorów FLT3, 37% pacjentów leczonych gilterytytibem w ramach II zastosowania inhibitorów FLT3 oraz 100% pacjentów leczonych gilterytytibem w ramach III zastosowania inhibitorów FLT3.

Ze względu na fakt, iż nie odnaleziono żadnych badań, w których gilterytytib był stosowany jako leczenie pomostowe do allotransplantacji, w niniejszym opracowaniu, w ramach informacji dodatkowych, przedstawiono abstrakt Canaani 2016, w którym opisano zastosowanie inhibitorów FLT3 (w tym gilterytytibu) 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 gilterytytib. 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 mieloblastyczny. 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.

Zgodnie z ChPL, do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu leczniczego Xospata (gilterytytib) 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.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności klinicznej

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.

Konkurencyjność cenowa

Koszt 3 miesięcy / 3 cykli terapii gilterytytibem, według wniosków załączonych do zleceń MZ wynosi ██████████ PLN brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistych cen leków (w tym RSS).

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Brak jest danych dotyczących liczby pacjentów ze wznową AML zakwalifikowanych do allotransplantacji, a także liczby pacjentów ze wznową AML zakwalifikowanych do allotransplantacji, u których występują przeciwwskazania do zastosowania chemioterapii arabinozydem cytozyny.

Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6. niniejszego opracowania.

2. Problem decyzyjny

W ramach niniejszego opracowania przedstawiono ocenę dotyczącą trzech zleceń Ministra Zdrowia z dnia 29.10.2020 r. znak PLD.4530.2967.2020.1.AK, znak PLD.4530.2537.2020.1.AK oraz znak PLD.4530.3259.2020.1.AK.

Pismem z dnia 29.10.2020 r., znak PLD.4530.2967.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 29.10.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Xospata (gilteritynib), tabletki á 40 mg, 84 tabletki w opakowaniu, we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FL3+) (ICD-10: C92.0) – leczenie pomostowe do allotransplantacji, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekových (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej oraz opinię Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii, dr hab. n. med. Lidii Gil:

- „27-letni chory z rozpoznaniem odpornej ostrej białaczki szpikowej o wysokim ryzyku cytogenetyczno-molekularnym (FLT3+)”;
- wcześniejsze leczenie: „chemioterapia: 3 x indukcja (DA, CLAG-M, FLAG-IDA) – na żadnym etapie nie uzyskano remisji. W aktualnej ocenie hematologicznej 20% blastów (redukcja liczby blastów po zastosowaniu gilteritynibu – 1-sze opakowanie pacjent zakupił ze środków własnych, 2-gie otrzymał na indywidualną zgodę Ministerstwa Zdrowia – import docelowy). W kwietniu 2020 roku chory zakwalifikowany do ratunkowego alloSCT. Z uwagi na brak zgodnego dawcy rodzinnego zdecydowano o przeszczepieniu haploidentycznym od matki.

U ww. pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.”

- „Zastosowanie gilteritynibu u pacjentów z oporną białaczką FLT3+ ma udowodnioną skuteczność terapeutyczną i u ww pacjenta okazało się skutecznym sposobem redukcji blastów (o około 50%). Kontynuacja gilteritynibu w chwili obecnej stwarza choremu szansę dalszej redukcji blastów i w konsekwencji lepsze przygotowanie do zaplanowanej transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych i uzyskanie wyleczenia.”⁷

Pismem z dnia 29.10.2020 r., znak PLD.4530.2537.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 29.10.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Xospata (gilteritynib), tabletki á 40 mg, 84 tabletki w opakowaniu we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FL3+) (ICD-10: C92.0) – leczenie pomostowe do allotransplantacji u pacjenta, u którego występują przeciwwskazania do zastosowania chemioterapii arabinozydem cytozynu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekových (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej oraz opinię Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii, prof. dr hab. n. med. Piotra Smolewskiego:

- „Pacjentka, lat 35 z noworozpoznaną ostrą białaczką szpikową (dgn 18.06.2020 r.) kariotyp 46, XX, mut. FLT3-ITD – nie wykryto, mut. FLT3-TKD – wykryto, NMPM1 – nie wykryto, BCR-ABL – nie wykryto,

⁷ Wskazane przez KW piśmiennictwo:

Perl AE, Marinelli G, Cortes JE, Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML. N Engl J Med 2019; 381: 1728-1740.

Alexander E Perl et al. Selective inhibition of FLT3 by gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a multicentre, first-in-human, open-label, phase 1-2 study. The Lancet Oncology Volume 18, Issue 8, August 2017, Pages 1061-1075.

Sohhita Dhillon Gilteritinib: First Global Approval Drugs 79, 331-339 (2019).

Juanjuan Zhao et al. Gilteritinib: a novel FLT3 inhibitor for acute myeloid leukemia Biomarker Research volume 7, Article number: 19 (2019).

Christine M. McMahon et al. Gilteritinib for the treatment of relapsed and/or refractory FLT3-mutated acute myeloid leukemia Expert Review of Clinical Pharmacology vol. 12 Issue 9, p. 841-849.

Catherine C. Smith FLT3 Inhibition in Acute Myeloid Leukemia Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia Vol. 20, Sup 1; S5-S6.

Yoko Ueno et al. Evaluation of gilteritinib in combination with chemotherapy in preclinical models of FLT3-ITD+ acute myeloid leukemia Oncotarget 2019, Apr 2, 10(26); 2530-2545.

mut. MLL-PTD – nie wykryto, WT1 – wykryto – NCN 2741, 2040, wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne wg ELN”;

- „wykonano chorej i rodzeństwu badania HLA, celem poszukiwania dawcy spokrewnionego, chora nie posiada zgodnego dawcy”;
- „Leczenie indukujące (DA-60) podano bez odstępstw w dniach 08.07-14.07.2020. W +7 dobie po zakończeniu leczenia (21.07.2020) wykonano biopsję szpiku, gdzie uwidoczono 90% komórek blastycznych na tle szpiku bogatokomórkowego i cechy zespołu Stevensa-Johnsona (nie można wykluczyć, że czynnikiem sprawczym była cytarabina). Po opanowaniu zespołu Stevensa-Johnsona dołączono do terapii midostaurin (w ramach programu wczesnego dostępu). Pomimo stosowanego leczenia nie uzyskano regresji blastów w szpiku kostnym.”;
- „Standardowo w drugiej linii leczenia wykorzystuje się intensywną chemoterapię opartą na wysokich dawkach Ara-C lub gilteritinib. Ze względu na fakt, że AraC – jest potencjalnym czynnikiem sprawczym Zespołu Stevensa-Johnsona – jego powtórne zastosowanie w wyższych, wymaganych protokołem dawkach wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia masywnej, toksycznej nekrolyzy naskórka.

W zaistniałej sytuacji klinicznej leczenie gilteritinibem jest jedyną opcją leczenia dla chorej.

W badaniu randomizowanym wykazano przewagę leczenia doustnym inhibitorem FLT3/AXL (gilteritinib) nad konwencjonalną chemioterapią II linii zarówno intensywną jak i nieinwazyjną w zakresie całkowitego przeżycia i odsetka całkowitych remisji.”

Komentarz analityka Agencji: w opinii Konsultanta Wojewódzkiego przekazanej wraz ze zleceniem MZ nie wskazano danych bibliograficznych badania randomizowanego, na które Konsultant Wojewódzki się powołał.

Pismem z dnia 29.10.2020 r., znak PLD.4530.3259.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 29.10.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Xospata (gilteritynib), tabletki á 40 mg, 84 tabletki w opakowaniu we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FL3+) (ICD-10: C92.0) – leczenie pomostowe do allotransplantacji w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej oraz opinię Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie hematologii, dr n. med. Bożeny Katarzyny Budziszewskiej:

- „wiek pacjenta: 23 lata”;
- „Chemioterapia według protokołu DAC dla osób < 60 r.ż. (11-04-2020 r. – 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 mogocych odpowiadać komórkom przy rozpoznaniu. Chorego zakwalifikowano do I-szego kursu reindukującego remisję (26-05-2020 r. – 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 (07-07-2020 r. – 1.07.2020 r.). Chemioterapia powikłana zapaleniem przewodu słuchowego zewnętrznego ucha prawego – leczone antybiotykoterapią (Ceftazydym + Wankomycyna i.v., Ciprofloksacyna do przewodu słuchowego lewego). II-gi kurs konsolidujący remisję według protokołu HD- AraC (27-08-2020 r. – 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.”
- Opinia Konsultant Wojewódzkiej: „Zastosowanie gilteritinibu u chorego (...) z nawrotową ostrą białaczką szpikową z obecnością mutacji FLT3-ITD. Jest uzasadnione klinicznie i jest objęte rejestracją w krajach Unii Europejskiej.

Rekomendacje towarzystw naukowych jak Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ESMO) i amerykańska Narodowa Sieć Onkologiczna (NCCN) wskazują, że gilteritinib powinien być stosowany w praktyce klinicznej u pacjentów z nawrotem ostrej białaczki szpikowej z obecnością mutacji FLT3-ITD.

U chorego (...) zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu technologie medyczne. Obecnie wystąpił 3-ci nawrót choroby po 2 liniach leczenia indukującego i konsolidującego z wykorzystaniem standardowej chemioterapii. Leczenie gilteritinibem jest dla chorego jedyną opcją terapeutyczną dającą szansę na uzyskanie całkowitej remisji i będzie stanowiło tzw. Terapię pomostową

przed planowanym przeszczepieniem allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku od zgodnego dawcy rodzinnego. Pacjent posiada już zebrane komórki macierzyste.

Na podstawie wyżej wymienionych argumentów pozytywnie opiniuję przedmiotowy wniosek.”

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ (z dnia 21.10.2020 r.), gilterytynib nie znajduje się na liście leków refundowanych w Polsce.

Produkt leczniczy Xospata (gilterytynib) był przedmiotem oceny Agencji w 2020 r. we wskazaniu ostra białaczka szpikowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FLT3+) (ICD10: C92.0) – wznowa po allotransplantacji, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) [AOTMiT BIP: 255/2020]. Rada Przejrzystości uznała finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne [ORP 290/2020].

2.1. Problem zdrowotny

ICD10: C92.0 – Ostra białaczka szpikowa

Definiowanie problemu zdrowotnego

Ostra białaczka szpikowa (ang. acute myeloblastic leukemia, AML) 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 (ang. internal tandem duplication, ITD).

[OT.422.137.2020]

Epidemiologia

Ostre białaczki szpikowe stanowią około 80% wszystkich ostrych białaczek występujących u dorosłych. Zapadalność na AML na świecie 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). Mutacje FLT3 zdarzają się w około 30% przypadków AML.

[PTOK 2020, OT.422.137.2020]

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 odpowiedź całkowitą (ang. complete response, 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.

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 (ang. stem cell transplantation, SCT).

[PTOK 2020, OT.422.137.2020]

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski

Skutkiem następstw ocenianej choroby, tj. ostrej białaczki szpikowej, jest przedwczesny zgon: nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2–3 miesięcy od rozpoznania, najczęściej wśród objawów infekcji lub skazy krwotocznej małopłytkowej (patrz rozdz. 2.1. niniejszego opracowania).

[PTOK 2020]

2.3. Oceniana technologia

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Xospata]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Xospata (gilterytyn b), tabletki powlekane, 40 mg, opakowanie á 84 tabletki, kod EAN: 05909991426460
Wnioskowane wskazanie	<ul style="list-style-type: none"> ostra białaczka szpikowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FLT3+) – leczenie pomostowe do allotransplantacji; ostra białaczka szpikowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FLT3+) – leczenie pomostowe do allotransplantacji u pacjenta, u którego występują przeciwwskazania do zastosowania chemioterapii arabinozydem cytozyny <p>Informacje dodatkowe: Pacjenci wcześniej leczeni z wykorzystaniem chemioterapii.</p>
Wskazania zarejestrowane	Produkt Xospata 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.)
Wnioskowane dawkowanie	120 mg na dobę x 28 dni
Droga podania	doustna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania terapii gilterytynibem u pacjentów z ostrą białaczką szpikową i/lub u pacjentów z ostrą białaczką szpikową, u których występują przeciwwskazania do zastosowania chemioterapii arabinozydem cytozyny wykonano przeszukanie bazy informacji medycznej: PubMed. Strategię opracowała i zaimplementowała jedna osoba. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 9.11.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1. niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	chorzy z ostrą białaczką szpikową i/lub u pacjentów z ostrą białaczką szpikową, u których występują przeciwwskazania do zastosowania chemioterapii arabinozydem cytozyny	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
Interwencja (I)	gilterytynib / Xospata stosowany w leczeniu pomostowym do allotransplantacji	
Komparator (C)	dowolny	
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	
Rodzaj badania (S)	<ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy), • eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją, • eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji, • prospektywne badania obserwacyjne, • badania retrospektywne, • serie i opisy przypadków. 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • prace pogładowe, • przeglądy niesystematyczne
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne w pełnym tekście, • publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów / posterów konferencyjnych, • badania opublikowane jedynie w postaci protokołów z badań (opisujące wyłącznie metodykę badania), • publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

Selekcję badań wykonało dwóch analityków pracujących niezależnie. Przegląd przeprowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono i włączono do niniejszego opracowania 2 publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia:

- badanie ADMIRAL – wieloośrodkowe, otwarte randomizowane, badanie kliniczne 3. fazy, prowadzone u dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie AML z mutacją FLT3 (Perl 2019, protokół – Gorcea 2018). W badaniu ADMIRAL ok. 80% pacjentów włączonych do badania nie miało wcześniej przeprowadzonego HSCT.

Badanie to zostało uwzględnione w ChPL Xospata. Dane dotyczące skuteczności przedstawione w ChPL Xospata pochodzące z badania ADMIRAL są zgodne z danymi przedstawionymi w publikacji Perl 2019.

- Yilmaz 2020 – retrospektywne badanie terapii sekwencyjnej inhibitorami FLT3 (w tym gilterytynibem) u dorosłych pacjentów z AML. Do badania włączano chorych, u których zastosowano co najmniej jedną terapię opartą na FLT3i pomiędzy listopadem 2006 r. a grudniem 2019 r., jako datę odcięcia wskazano 1.05.2020 r. W badaniu Yilmaz 2020 nie wskazano, że włączani do badania pacjenci mieli wcześniej HSCT. Pacjentów włączonych do badania podzielono na 2 kohorty: kohortę 1. (N=56) stanowiły osoby, które terapię opartą na inhibitorach FLT3 otrzymały w ramach pierwszej linii leczenia, po której nastąpiły kolejne terapie ratunkowe oparte na inhibitorach FLT3. Natomiast w 2. kohorcie (N=183) znaleźli się pacjenci, którzy terapie oparte na FLT3 otrzymali dopiero w kolejnych liniach leczenia.

W ramach informacji przekazanych do zleceń MZ, których dotyczy niniejsze opracowanie, wskazano, że przedmiotowi pacjenci w ramach pierwszej linii leczenia otrzymywali chemioterapię indukcyjną niezawierającą inhibitorów FLT3. W związku z tym, w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyłącznie wyniki odnoszące się do kohorty 2. badania Yilmaz 2020.

Tabela 3. Charakterystyka badania włączonego do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja
ADMIRAL (Perl 2019) <u>Źródło finansowania:</u> <i>Astellas Pharma</i>	<p>Wieloośrodkowe (107 ośrodków w 14 krajach), otwarte, randomizowane badanie kliniczne 3. fazy, prowadzone u dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie AML z mutacją FLT3.</p> <ul style="list-style-type: none"> • hipoteza: superiority; • okres obserwacji: mediana dla przeżycia całkowitego (OS):17,8 mies. • interwencja: <ul style="list-style-type: none"> ○ gilterytynib: ○ chemioterapia ratunkowa: <ul style="list-style-type: none"> ✓ cytarabina: 20 mg dwa razy na dobę podawana podskórnie lub 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). 	<p><u>Liczba pacjentów: 371</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • gilterytynib: 247; • chemioterapia ratunkowa: 124. <p><u>Wcześniejsze leczenie w kierunku AML:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • antracykliny: 83,8%; • inh bitory FLT3: 12,4%; • przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT): 19,9%.

Ze względu na fakt, iż nie odnaleziono żadnych badań, w których gilterytynib był stosowany jako leczenie pomostowe do allotransplantacji, przeprowadzono wyszukiwanie dodatkowe za pomocą wyszukiwarki internetowej www.google.com. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 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. Wyniki abstraktu Canaani 2016 przedstawiono w ramach informacji dodatkowych (rozd. 3.2. niniejszego opracowania).

Ograniczenia analizy:

- nie odnaleziono żadnych badań, w których gilterytynib był stosowany jako leczenie pomostowe do allotransplantacji, jedyny dowód odpowiadający populacji docelowej jest opublikowany w postaci abstraktu, co obniża jakość/wiarygodność danych w nim przedstawionych;
- populacja włączona do badania ADMIRAL nie w pełni odpowiadała populacji wnioskowanej:
 - część pacjentów przeżyło procedurę HSCT przed włączeniem do badania (ok. 20%);
 - 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 ADMIRAL dozwolone było zwiększanie dawki w przypadku tych pacjentów, którzy nie odpowiadali na dawkę początkową 120 mg (co jest zgodne z ChPL Xospata);
- w żadnym z odnalezionych badań nie oceniano jakości życia pacjentów.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Badanie ADMIRAL

Przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu ADMIRAL) w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang. intent-to-treat, ITT) mierzone było od daty randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny (mediana czasu obserwacji dla OS wyniosła 17,8 mies.). Pacjenci otrzymujący gilterytytib mieli istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia w porównaniu do grupy leczonej chemioterapią (HR = 0,637). Mediana OS wyniosła 9,3 (95% CI: 7,7; 10,7) miesiąca u pacjentów otrzymujących gilterytytib i 5,6 (95% CI: 4,7; 7,3) miesiąca u otrzymujących chemioterapię.

Remisję całkowitą (ang. complete remission, CR) osiągnęło 21,1% pacjentów w grupie gilterytytibu i 10,5% pacjentów w grupie kontrolnej. Natomiast całkowitą remisję z częściową regeneracją hematopoezy (ang. complete remission with partial haematologic recovery, CRh) osiągnęło 13% pacjentów stosujących gilterytytib oraz 4,8 % pacjentów otrzymujących chemioterapię.

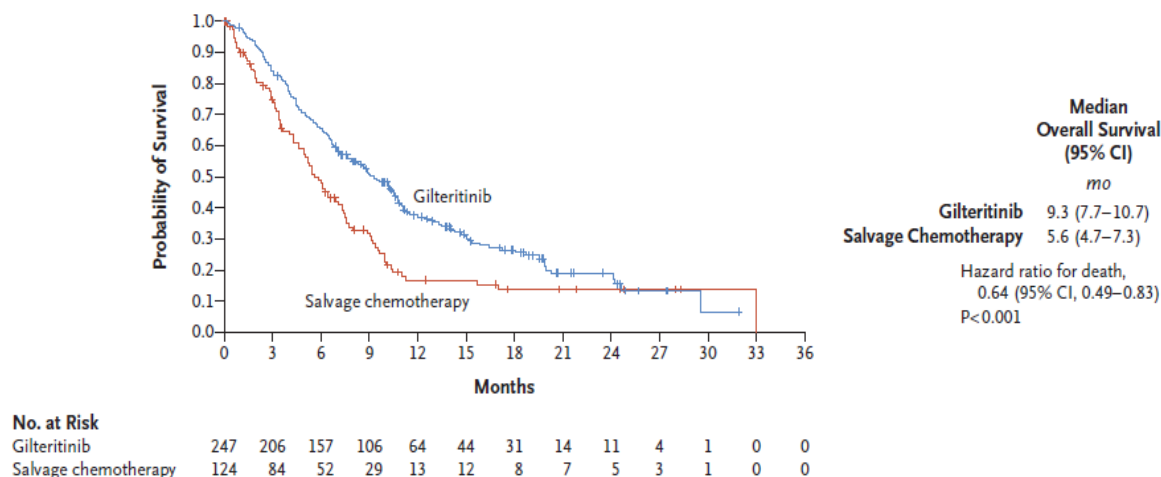
Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli oraz na wykresie z krzywą Kaplan-Meiera.

Tabela 4. Czas przeżycia i całkowita remisja u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie AML w badaniu ADMIRAL [Perl 2019]

Punkt końcowy		Gilterytytib N = 247	Chemioterapia N = 124	HR (95% CI)
Zgony, n (%)		171 (69,2)	90 (72,6)	0,64 (0,49-0,83)
Wskaźnik przeżycia 1 roku, % (95% CI)		37,1% (30,7; 43,6)	16,7% (9,9; 25)	-
OS – mediana w mies. (95% CI)		9,3 (7,7-10,7)	5,6 (4,7-7,3)	0,64 (0,49-0,83)
Czas wolny od zdarzeń (ang. event-free survival, EFS) – mediana w mies. (95% CI)		2,8 (1,4; 3,7)	0,7 (0,2; NE)	0,79 (0,58-1,09)
Odpowiedź na leczenie, n (%)	CR	52 (21,1)	13 (10,5)	10,6 (2,8–18,4)
	CR / CRh	84 (34,0)	19 (15,3)	18,6 (9,8-27,4)
	CRh	32 (13,0)	6 (4,8)	ND
	częściowa remisja (PR)	33 (13,4)	5 (4,0)	ND
	brak odpowiedzi	66 (26,7)	43 (34,7)	ND
	ogólna remisja	167 (67,6)	32 (25,8)	-
Długość remisji – mediana w mies. (95% CI)		11,0 (4,6–NE)	NE (NE–NE)	NE
Czas wolny od białaczki (ang. leukemia-free survival) – mediana w mies. (95% CI)		4,4 (3,6–5,2)	6,7 (2,1–8,5)	NE

ND – nie zdeterminowano; NE – nie było możliwości oceny

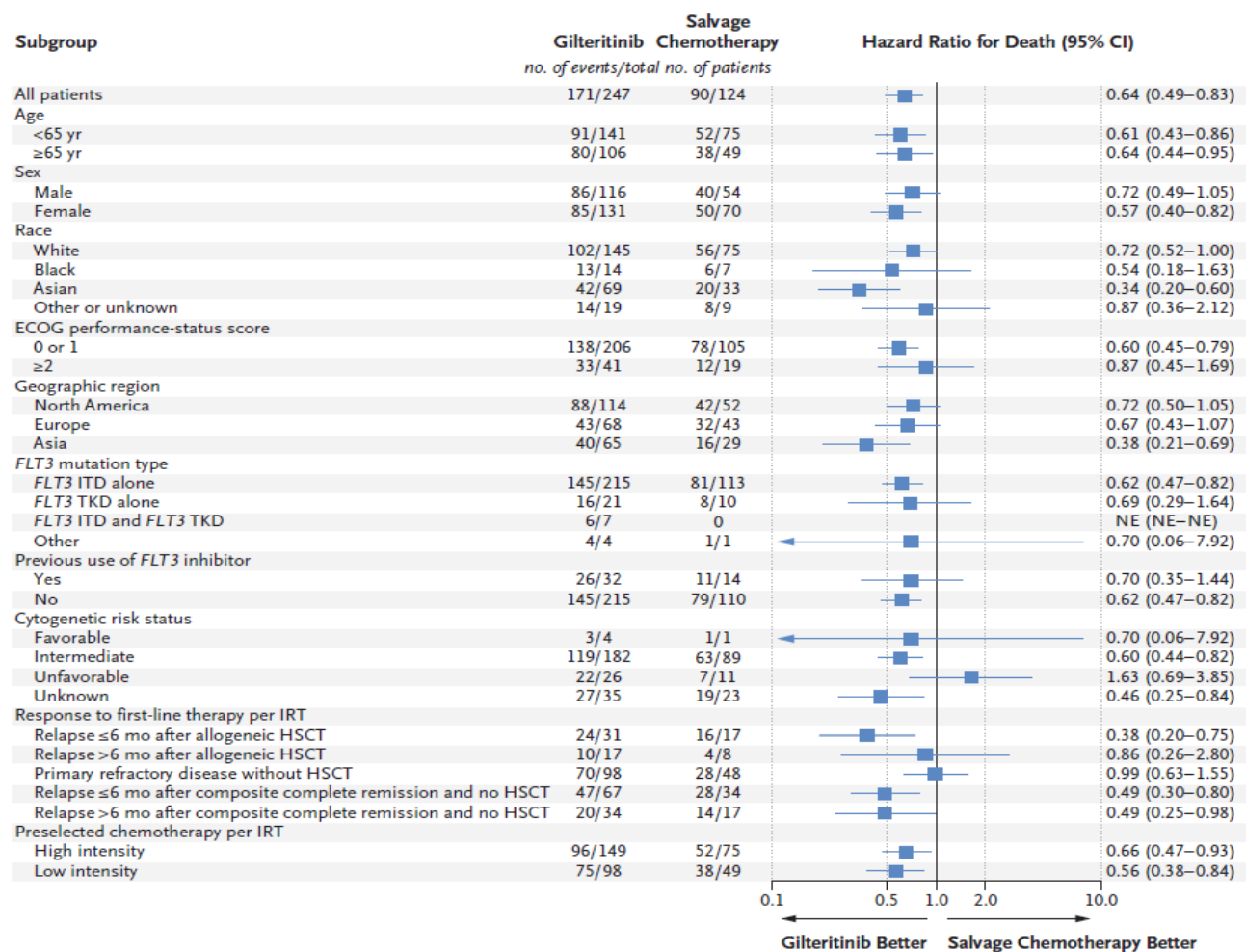
A Overall Survival



Rys. 1. Krzywa Kaplana-Meiera całkowitego czasu przeżycia (OS) w badaniu ADMIRAL [Perl 2019]

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 gilterytytibem 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 gilterytytibem i 1,2 miesiąca (zakres: od 1 do 2,6 miesiąca) w grupie leczonej chemioterapią ratunkową.

Dodatkowo w publikacji Perl 2019 przedstawiono wyniki dla wyszczególnionych podgrup pacjentów, które przedstawiono w poniższym wykresie.

B Subgroup Analysis of Overall Survival**Rys 2. Analiza całkowitego czasu przeżycia (OS) w podgrupach, badanie ADMIRAL (Perl 2019)****Bezpieczeństwo**

Mediana czasu trwania ekspozycji na gilterytynib 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 gilterytynibu.

Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego w grupie leczonej gilterytynibem 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 gilterytynibem. Częstość występowania skorygowanych o ekspozycję zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub wyższego wynosiła 19,34 zdarzeń na pacjentorok w grupie gilterytynibu i 42,44 zdarzeń na pacjentorok 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 gilterytynibem, wystąpiły u 11,0% pacjentów. Najczęstszymi zdarzeniami były podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej (1,6% pacjentów), podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (1,2%) i zapalenie płuc (1,2%). Przedłużone skorygowane odstępy QT obliczone według wzoru Fridericii (odstępy QTcF), które uznano za prawdopodobnie związane z leczeniem gilterytynibem, 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, w której oceniano bezpieczeństwo (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 i 60 dniach wynosiła odpowiednio 2,0% i 7,7% w grupie otrzymującej gilterytytib oraz odpowiednio 10,2% i 19,0% w grupie chemioterapii. Częstymi śmiertelnymi zdarzeniami niepożądanymi w obu grupach były progresja choroby: 12,2% w grupie gilterytytibu i 4,6% w grupie chemioterapii oraz zakażenie (odpowiednio: 11,4% w grupie gilterytytibu i 6,4% w grupie kontrolnej). Najczęstszymi śmiertelnymi zdarzeniami niepożądanymi, które badacz uznał za związane z leczeniem w grupie leczonej gilterytytibem, było zapalenie płuc (1,2%), perforacja jelita grubego (0,8%) i wstrząs septyczny (0,8%), w grupie chemioterapii była to posocznica (1,8%) i niewydolność oddechowa (1,8%).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa z badania ADMIRAL.

Tabela 5. Zdarzenia niepożądane (AEs), które wystąpiły u minimum 20% pacjentów w badaniu ADMIRAL (Perl 2019)

AEs	Gilterytytib N = 246			Chemioterapia N = 109		
	AEs ogółem n (%)	AEs ≥ 3. stopnia n (%)	ciężkie AEs n (%)	AEs ogółem n (%)	AEs ≥ 3. stopnia n (%)	ciężkie AEs n (%)
Gorączka neutropeniczna	115 (46,7)	113 (45,9)	76 (30,9)	40 (36,7)	40 (36,7)	9 (8,3)
Anemia	116 (47,2)	100 (40,7)	8 (3,3)	38 (34,9)	33 (30,3)	0
Gorączka	105 (42,7)	8 (3,3)	32 (13,0)	32 (29,4)	4 (3,7)	1 (0,9)
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	103 (41,9)	34 (13,8)	13 (5,3)	10 (9,2)	5 (4,6)	0
Biegunka	81 (32,9)	9 (3,7)	10 (4,1)	32 (29,4)	3 (2,8)	0
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	99 (40,2)	36 (14,6)	10 (4,1)	13 (11,9)	2 (1,8)	0
Hipokaliemia	71 (28,9)	32 (13,0)	0	34 (31,2)	12 (11,0)	1 (0,9)
Zaparcia	76 (30,9)	2 (0,8)	0	16 (14,7)	0	0
Zmęczenie	70 (28,5)	6 (2,4)	4 (1,6)	14 (12,8)	2 (1,8)	1 (0,9)
Zmniejszona liczba płytek krwi	56 (22,8)	54 (22,0)	5 (2,0)	28 (25,7)	27 (24,8)	0
Kaszel	72 (29,3)	1 (0,4)	2 (0,8)	11 (10,1)	0	0
Trombocytopenia	63 (25,6)	56 (22,8)	4 (1,6)	18 (16,5)	18 (16,5)	1 (0,9)
Ból głowy	64 (26,0)	3 (1,2)	5 (2,0)	16 (14,7)	0	0
Obrzęk obwodowy	59 (24,0)	1 (0,4)	0	13 (11,9)	0	0
Wymioty	53 (21,5)	1 (0,4)	1 (0,4)	15 (13,8)	0	0
Duszność	58 (23,6)	10 (4,1)	10 (4,1)	7 (6,4)	3 (2,8)	2 (1,8)
Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi	56 (22,8)	7 (2,8)	1 (0,4)	2 (1,8)	0	0

Yilmaz 2020

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

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Wyniki skuteczności – remisja całkowita (CR), kohorta 2. [Yilmaz 2020]

Punkt końcowy		Gilterytytib n/N (%)		
		ogółem	w monoterapii	w skojarzeniu z LIT
CR%	I zastosowanie inhibitora FLT3	3/4 (75%)	2/3 (67%)	1/1 (100%)
	II zastosowanie inh bitora FLT3	3/8 (37%)	3/7 (43%)	0/1 (0%)
	III zastosowanie inhibitora FLT3	1/1 (100%)	1/1 (100%)	nie dotyczy

3.2. Dodatkowe informacje

Canaani 2016 (abstrakt)

W publikacji opisano retrospektywne badanie dotyczące zastosowania inhibitorów FLT3 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 gilterytytib (ASP2215). Przed terapią inhibitorami FLT3 7/12 pacjentów (58%) wykazało oporność na wcześniejsze leczenie indukcyjne (5 pacjentów z pierwotną opornością, 5 pacjentów z opornością na leczenie indukcyjne i ratunkowe, 2 pacjentów z nieleczonym nawrotem choroby).

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 6/12 pacjentów (50%), ale 10/12 pacjentów (83%) miało przetrwałe FLT3-ITD w PCR. U 11/12 pacjentów (92%) przeszczepienie miało charakter mieloablacyjny (**komentarz analityka Agencji:** W zależności od leczenia zastosowanego przed transplantacją, przeszczepienie może mieć charakter mieloablacyjny lub niemieloablacyjny. W przypadku mieloablacji przed przeszczepieniem niszczy się całkowicie szpik chorego: zniszczeniu ulegają zarówno komórki nowotworowe, jak i zdrowe.⁸). Ostra GVHD stopnia 3.-4. po HCT wystąpiła u 1/12 (8%). Sześciu pacjentów otrzymało leczenie podtrzymujące inhibitorem FLT3 po przeszczepieniu: 3 z użyciem tego samego inhibitora FLT3 sprzed HCT, a u 3 zastosowano sorafenib. Jeden pacjent zmarł bez nawrotu choroby, natomiast u 9 doszło do nawrotu choroby po 61 dniach (mediana; zakres: 38-144) po HCT. Mediana przeżycia po HCT wyniosła 112 dni (zakres: 44-564 dni).

W trakcie przeprowadzania analizy, 3/12 pacjentów (25%) chorych żyło i znajdowało się w remisji z niewykrywalnym FLT3-ITD, ocenianym kolejno w 150, 411 i 564 dniu po HCT. Wszyscy trzej pacjenci, którzy przeżyli, otrzymali inhibitory FLT3 z powodu pierwotnej odpornej AML, każdy miał < 5% blastów przed HCT i otrzymał leczenie podtrzymujące inhibitorami FLT3 po HCT.

Wnioski autorów badania: stosowanie inhibitorów FLT3 może być bezpiecznym leczeniem pomostowym do HCT pacjentów z AML, jednakże przeżycie tych pacjentów pozostaje słabe ze względu na wysokie wskaźniki nawrotów choroby po HCT. Ocena, czy same inhibitory FLT3 są skutecznym leczeniem pomostowym do przeszczepienia u pacjentów z nawrotem AML, wymaga dalszych badań. 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.

Informacje na podstawie ChPL

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu leczniczego Xospata (gilterytytib) należą:

- zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy;
- zaburzenia naczyniowe: niedociśnienie tętnicze;
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: kaszel, duszność;
- zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, nudności, zaparcia;
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;

⁸ Źródło: <https://www.dkms.pl/pl/przeszczepienie-szpiku-kostnego-podstawowe-informacje>

- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, ból kończyny, ból stawów, ból mięśni;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: zmęczenie, obrzęki obwodowe, astenia.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Xospata (gilterytynib) jest wskazany w monoterapii nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczki szpikowej (ang. acute myeloid leukaemia, 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 przedłużyła 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 Europejska Agencja Leków zdecydowała, że korzyści płynące ze stosowania preparatu Xospata przewyższają ryzyko i może on zostać dopuszczony do stosowania w UE.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 10.11.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej we wskazaniu: leczenie ostrej białaczki szpikowej (ang. acute myeloid leukaemia, AML) z mutacją FLT3. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): <https://ptok.pl/>;
 - Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT): <http://pthit.pl/>;
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society of Medical Oncology (ESMO): <https://www.esmo.org/>;
 - European LeukemiaNet (ELN): <https://www.leukemia-net.org/>;
 - European School of Hematology (ESH): <https://www.esh.org/>;
- światowe:
 - International Society of Hematology (ISH): <https://www.ishworld.org/>;
- Trip Medical Database: <https://www.tripdatabase.com/>.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne: polskie z 2020 r. (PTOK 2020) oraz dwie rekomendacje europejskie z 2020 r i z 2017 r. (ESMO 2020, ELN 2017).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2020 (Polska)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą ostrej białaczki szpikowej</u></p> <p>Dla chorych na AML z grupy wysokiego i niekorzystnego ryzyka allo-HSCT jest najlepszą metodą leczenia, związaną z najmniejszym ryzykiem nawrotu. U chorych z grupy wysokiego ryzyka, którzy nie mają dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego zgodnego w zakresie ludzkich antygenów leukocytarnych (ang. human leukocyte antigens, HLA), rozważa się allo-HSCT od dawcy alternatywnego, czyli od dawcy haploidentycznego, lub komórek macierzystych pochodzących z krwi pępowinowej.</p> <p><u>Choroba oporna i nawrotowa</u></p> <p>Mimo istotnego postępu w leczeniu chorych na AML 20–40% z nich nie uzyskuje remisji po 1. cyklu standardowej chemioterapii (CTH) indukującej. U chorych w częściowej remisji (ang. partial remission, PR) po 1. cyklu indukującym zaleca się powtórzenie tego samego cyklu leczenia. U chorych bez odpowiedzi na 1 lub 2 cykle indukujące celowe jest podanie chemioterapii drugiej linii, tak zwanej CTH ratunkowej, zawierającej duże (2–3 g/m²) lub pośrednie (1–1,5 g/m²) dawki Ara-C.</p> <p>W przypadku nawrotu AML czas trwania pierwszej remisji, grupa ryzyka cytogenetycznego w chwili rozpoznania, wiek oraz allo-HSCT w pierwszej remisji są najważniejszymi czynnikami rokowniczymi dla uzyskania drugiej remisji i przeżycia chorych. U chorych pierwotnie opornych na standardową CTH oraz chorych z wczesnym nawrotem (< 6 mies.) rokowanie jest gorsze niż u chorych, u których pierwsza remisja trwała dłużej. Wyniki badań wskazują, allo-HSCT po uzyskaniu całkowitej remisji (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. Postępowanie takie pozwala uzyskać CR po transplantacji u około 42% chorych i stwarza szansę długiego przeżycia u 9–22% chorych. Inną alternatywą jest podanie krótkiego kursu CTH (FLAMSA) z następowym RIC-allo-HSCT (tzw. FLAMSA-RIC).</p> <p>Dotychczas nie ma standardowego postępowania u chorych z oporną i nawrotową AML, dlatego rekomenduje się leczenie w ramach badań klinicznych z wykorzystaniem nowych leków. Najczęściej stosowane schematy leczenia ratunkowego przedstawiono w tabeli poniżej.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																		
	<p>Tabela 8. Schematy leczenia ratunkowego stosowane u chorych z oporną lub nawrotową AML kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii</p> <table border="1" data-bbox="411 324 1449 622"> <thead> <tr> <th>Schemat</th> <th>Stosowane leki</th> <th>Poziom rekomendacji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CLAG-M, CLAG-IDA</td> <td>kladrybina + cytarabina + G-CSF ± mitoksantron lub idarubicyna</td> <td>IIB</td> </tr> <tr> <td>FLAG-IDA</td> <td>fludarabina + cytarabina + G-CSF ± idarubicyna</td> <td>IIB</td> </tr> <tr> <td>MEC</td> <td>etopozyd + cytarabina ± mitoksantron</td> <td>IIB</td> </tr> <tr> <td>FLAMSA-RIC*</td> <td>fludarabina, cytarabina, amsakryna + RIC-allo-HSCT</td> <td>IIB</td> </tr> <tr> <td>allo-HSCT*</td> <td></td> <td>IIIB</td> </tr> </tbody> </table> <p>*U chorych opornych na leczenie, którzy nie uzyskali całkowitej remisji; G-CSF (ang. granulocyte colony-stimulating factor) — czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów; allo-HSCT (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) — przeszczepienie allogenicznym krwiotwórczym komórek macierzystych</p> <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie wskazano wyjaśnienia zastosowanej skali</i></p>	Schemat	Stosowane leki	Poziom rekomendacji	CLAG-M, CLAG-IDA	kladrybina + cytarabina + G-CSF ± mitoksantron lub idarubicyna	IIB	FLAG-IDA	fludarabina + cytarabina + G-CSF ± idarubicyna	IIB	MEC	etopozyd + cytarabina ± mitoksantron	IIB	FLAMSA-RIC*	fludarabina, cytarabina, amsakryna + RIC-allo-HSCT	IIB	allo-HSCT*		IIIB
Schemat	Stosowane leki	Poziom rekomendacji																	
CLAG-M, CLAG-IDA	kladrybina + cytarabina + G-CSF ± mitoksantron lub idarubicyna	IIB																	
FLAG-IDA	fludarabina + cytarabina + G-CSF ± idarubicyna	IIB																	
MEC	etopozyd + cytarabina ± mitoksantron	IIB																	
FLAMSA-RIC*	fludarabina, cytarabina, amsakryna + RIC-allo-HSCT	IIB																	
allo-HSCT*		IIIB																	
<p>ESMO 2020 (Europa)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą diagnozy, leczenia i obserwacji dorosłych pacjentów z ostrą białaczką szpikową</u></p> <p><u>Leczenie pierwotnie nawrotowego i opornego AML:</u></p> <p>W postępowaniu terapeutycznym u chorych z oporną lub nawrotową AML przede wszystkim należy rozważyć intensywną CHT i alloHCT.</p> <p>W Europie i Stanach Zjednoczonych w leczeniu nawrotów u pacjentów z mutacją FLT3-ITD i FLT3-TKD został zatwierdzony gilterytynib, w związku z tym, u pacjentów z nawrotem choroby należy powtarzać analizę mutacji FLT3.</p> <p><u>Leczenie pierwotnie nawrotowego i opornego AML u pacjentów kwalifikujących się do ChT i alloHCT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wyniki leczenia pacjentów z pierwotnie oporną na leczenie AML są złe, bez realistycznej perspektywy długoterminowego przeżycia po ratunkowej ChT; w związku z tym alloHCT jest najskuteczniejszą opcją leczenia, zapewniającą długoterminowe przeżycie u 20% - 30% pacjentów [III, B] • Wyniki u pacjentów z pierwotnie oporną na leczenie AML mogą być lepsze w przypadku zastosowania sekwencyjnego schematu kondycjonującego przeszczepu (ang. sequential transplant conditioning regimen), w którym po skojarzeniu cytarabiny / amsakryny ChT stosuje się schemat RIC oparty na fludarabinie (FLAMSA-RIC) [III, C] • Jeśli krewny lub niespokrewniony dawca nie jest natychmiast dostępny, należy niezwłocznie zaproponować alloHCT dawcy haploidentycznego lub alloHCT. W przypadku sprawnych pacjentów z nawrotową AML zalecanym leczeniem jest ratunkowa ChT, a następnie alloHCT [III, B] • Ze względu na ograniczone długoterminowe efekty leczenia zdecydowanie zaleca się udział w badaniach klinicznych. Autorzy zalecają protokół ratunkowy oparty na wysokiej lub średniej dawce cytarabiny w połączeniu z antracykliną i opcjonalnie analogiem puryny (np. FLAG-Ida) [II, B] • Pacjenci z późnym nawrotem choroby (≥ 12 miesięcy po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu) również mogą odnieść korzyść z ponownego leczenia z wcześniej skutecznym schematem indukcji. • AlloHCT należy rozważyć u wszystkich sprawnych, kwalifikujących się pacjentów, którzy przeszli do drugiej CR [III, B], ponieważ stanowi on jedyną szansę na długoterminowe przeżycie. <p><u>Leczenie pierwotnie nawrotowego i opornego AML u pacjentów niekwalifikujących się do standardowej ChT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z mutacją FLT3 zalecane jest 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] • kwizartinib wykazał również korzyści w zakresie przeżycia u pacjentów z nawrotem / opornością na leczenie oraz mutacją FLT3-ITD, ale nie został zarejestrowany w Europie (mOS 6,2 w porównaniu z 4,7 miesiąca). • Jeśli pacjent zostanie uznany za niekwalifikującego się, należy zastosować azacytydynę lub decytabinę, jeśli podano LDAC w pierwszej linii, a LDAC można zastosować u pacjentów z korzystnym i umiarkowanego ryzyka, jeśli początkowo podano HMA [IV, B] • Jeśli jest dostępny, wenetoklaks w połączeniu z HMA lub LDAC jest obiecującym leczeniem drugiego rzutu z całkowitym odsetkiem odpowiedzi na poziomie 21%-43%. • Starsi pacjenci ze szpikiem skąpokomórkowym (ang. hypocellular marrow) mogą odnieść korzyści z doustnego melfalanu w małej dawce [V, C] • Najlepszą opiekę wspomagającą z leczeniem cytoredukcyjnym (hydroksykarbamid, 6-merkaptopuryna) należy zaoferować pacjentom, którzy nie tolerują innych metod leczenia lub którzy odrzucają inne metody leczenia. 																		

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<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.</i></p> <p><i>Stopnie rekomendacji: 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>
<p>ELN 2017 (Europa)</p>	<p><u>Wytyczne stanowią rekomendacje międzynarodowego panelu ekspertów dot. diagnozy i leczenia AML u dorosłych pacjentów</u></p> <p>Oporna i nawrotowa choroba – leczenie ratunkowe:</p> <p>Nie ma ustalonego standardu leczenia. Dlatego włączenie takich pacjentów do badania klinicznego powinno być priorytetem, jeśli jest możliwe. U młodych dorosłych (16-49 lat) drugie CR może być osiągnięte po zastosowaniu intensywnej terapii ratunkowej. 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.</p> <p><i>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie wskazano</i></p>

PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; ESMO – European Society of Medical Oncology; ELN – European LeukemiaNet

Odnalezione wytyczne (PTOK 2020, ELN 2017) kliniczne wskazują, iż dotychczas nie ma standardowego postępowania u chorych z oporną i nawrotową AML, dlatego rekomenduje się leczenie w ramach badań klinicznych z wykorzystaniem nowych leków. W polskich wytycznych wskazano możliwe do zastosowania schematy postępowania u chorych z oporną i nawrotową AML. U pacjentów z nawrotową / oporną na leczenie AML można zastosować ratunkową chemioterapię lub HSCT (lub allo-HSCT) (PTOK 2020, ESMO 2020, ELN 2017). Ponadto, w polskich wytycznych (PTOK 2020) wskazano, iż dla chorych na AML z grupy wysokiego i niekorzystnego ryzyka allo-HSCT jest najlepszą metodą leczenia, związaną z najmniejszym ryzykiem nawrotu. Natomiast w najnowszych europejskich wytycznych (ESMO 2020) u pacjentów z mutacją FLT3 z oporną i nawrotową AML zalecane jest leczenie gilteritinibem.

W żadnych z odnalezionych wytycznych klinicznych nie odniesiono się do leczenia pomostowego do allotransplantacji u pacjentów z AML z obecnością mutacji FLT3.

Wskazane w polskich wytycznych schematy chemioterapii są aktualnie finansowane w Polsce ze środków publicznych.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią 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.

6. Konkurencyjność cenowa

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych – zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach.

Biorąc pod uwagę powyższy zapis oraz wytyczne kliniczne można stwierdzić, iż brak jest obecnie alternatywnych opcji leczenia (patrz. rozdz. 5. niniejszego opracowania).

W załączonych do zleceń wnioskach wskazano wartość brutto 3 miesięcy / 3 cykli terapii gilterytytibem (3 miesiące terapii odpowiadają 3 cyklom). Dawkowanie wg wszystkich wniosków obejmuje 120 mg (tj. 3 tabletki á 40 mg) podawane raz na dobę. Wnioskowany sposób dawkowania odpowiada dawkowaniu zalecanemu w ChPL⁹ (ostra białaczka szpikowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FL3+) – leczenie pomostowe do allotransplantacji jest wskazaniem węższym niż zarejestrowane, patrz. rozdz. 2.3. oraz 4. niniejszego opracowania). W dwóch wnioskach dołączonych do zleceń MZ (pismo znak PLD.4530.2537.2020.1.AK oraz pismo znak PLD.4530.3259.2020.1.AK wskazano, że wnioskowana ilość tabletek wynosi 252, co odpowiada 3 opakowaniom á 84 tabletki i pokrywa zapotrzebowanie na 3 miesiące / 3 cykle terapii. Natomiast w jednym z wniosków dołączonych do zleceń MZ (pismo znak PLD.4530.2967.2020.1.AK) wskazano, że ilość wnioskowanych tabletek to 336 sztuk – wskazana ilość odpowiada 4 opakowaniom produktu leczniczego Xospata (gilterytytib) i 4 miesiącom terapii. W związku z tym, w obliczeniach uwzględniono liczbę tabletek potrzebną do przeprowadzenia 3 miesięcznej terapii, zgodnie z wnioskowanym sposobem dawkowania (tj. 120 mg (3 tabletki) na dobę x 28 dni).

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ (z dnia 21.10.2020 r.) produkt leczniczy Xospata (gilterytytib) nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych.

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej.

Tabela 9. Ceny i koszty produktu leczniczego Xospata (gilterytytib)

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt brutto 3 mies. / 3 cykli terapii [PLN]
wniosek dołączony do zlecenia MZ PLD.4530.2967.2020.1.AK*	██████████ ^A	██████████ ^A
wniosek dołączony do zlecenia MZ PLD.4530.2537.2020.1.AK		
wniosek dołączony do zlecenia MZ PLD.4530.3259.2020.1.AK		

* W tabeli uwzględniono koszt wnioskowanej 3 miesięcznej terapii gilterytytibem oszacowany na podstawie wskazanej we wniosku ceny brutto za opakowanie jednostkowe leku Xospata oraz wnioskowanego sposobu dawkowania. Wskazany we wniosku koszt 3 mies. terapii wynosi ██████████ PLN brutto.

^A podana we wniosku wartość brutto terapii

Koszt 3 miesięcy / 3 cykli terapii gilterytytibem, według wniosków załączonych do zleceń MZ wynosi ██████████ PLN brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistych cen leków (w tym RSS).

⁹ „Zalecana dawka początkowa to 120 mg gilterytytibu (trzy tabletki po 40 mg) raz na dobę.”

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Brak jest danych dotyczących liczby pacjentów ze wznową AML zakwalifikowanych do allotransplantacji, a także liczby pacjentów ze wznową AML zakwalifikowanych do allotransplantacji, u których występują przeciwwskazania do zastosowania chemioterapii arabinozydem cytozyny.

Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6. niniejszego opracowania.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

Canaani 2016	Canaani J., et al.: Use of FLT3 inhibitors to bridge relapse / refractory AML patients to an allogeneic stem cell transplant. Abstracts / Biol Blood Marrow Transplant 2016; 22; S19eS481
Gorcea 2018	Gorcea C.M., Burthem J., Tholouli E.: ASP2215 in the treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukemia with FLT3 mutation: background and design of the ADMIRAL trial. Future Oncol. 2018 Aug;14(20):1995-2004. doi: 10.2217/fon-2017-0582. Epub 2018 Mar 2. PMID: 29498296.
Perl 2019	Perl A.E., et al.: Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. N Engl J Med. 2019 Oct 31;381(18):1728-1740. doi: 10.1056/NEJMoa1902688. PMID: 31665578.
Yilmaz 2020	Yilmaz M., et al.: Outcomes with sequential FLT3-inhibitor-based therapies in patients with AML. J Hematol Oncol 2020; 13:132 https://doi.org/10.1186/s13045-020-00964-5

Rekomendacje kliniczne

ELN 2017	Döhner H., et al.: Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129(4):424-447. doi:10.1182/blood-2016-08-733196
ESMO 2020	Heuser M., et al.: ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org . Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020 Mar 17:S0923-7534(20)36079-8. https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)36079-8/pdf [dostęp: 10.11.2020 r.]
PTOK 2020	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2013 rok. Agnieszka Wierzbowska. Ostra białaczka szpikowa. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_1.10.Ostra_bialaczka_szpikowa_20_0520.pdf [dostęp: 10.11.2020 r.]

Pozostałe publikacje

ChPL Xospata	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xospata (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 8.11.2019 r.)
ORP 290/2020	Opinia 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.
OT.422.137.2020	Xospata (gilterytynib) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (FLT3+) (ICD10: C92.0). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Nr OT.422.137.2020 – Zlecenie nr 255/2020 w BIP AOTMiT.

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 10.11.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#5	Search: (((("gilteritinib" [Supplementary Concept]) OR (gilteritinib[Title/Abstract])) OR (Xospata[Title/Abstract])) OR (((ASP2215[Title/Abstract]) OR (ASP 2215[Title/Abstract])) OR (ASP-2215[Title/Abstract]))	115
#4	Search: ((ASP2215[Title/Abstract]) OR (ASP 2215[Title/Abstract])) OR (ASP-2215[Title/Abstract])	7
#3	Search: Xospata[Title/Abstract]	5
#2	Search: gilteritinib[Title/Abstract]	107
#1	Search: "gilteritinib" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	38