



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Xospata (gilterytynib)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie nawrotowej lub odpornej ostrej białaczki
szpikowej gilterytynibem (ICD-10 C92.0)”**
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.11.2021

Data ukończenia: 19 maja 2021

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Astellas Pharma sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Astellas Pharma sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176) 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 Pharma sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176.) 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.

Wykaz wybranych skrótów

7+3	schemat leczenia: cytarabina + idarubicyna
ACR	aclarubicyna
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHS	Alberta Health Services
AKL	analiza kliniczna
AIAT	aminotransferaza alaninowa
allo-HCT	przeszczep allogenicznych komórek krwiotwórczych (allogeneic hematopoietic cell transplantation)
allo-HSCT	przeszczep allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)
ALP	fosfataza alkaliczna
AML	ostra białaczka szpikowa (ang. acute myeloid leukaemia)
AMSA	amsakryna
APL	ostra białaczka promielocytowa (ang. acute promyelocytic leukemia)
AR	analiza racjonalizacyjna
AraC	cytarabina (cytarabine; arabinofuranosyl cytidine; cytosine arabinoside)
AspAT	aminotransferaza asparaginowa
ATRA	kwask retinowy (all-trans retinoic acid)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AZA	azacytydyna
BOR	bortezomib
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
c.i.	ciągły wlew (continuous infusion)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCO	Cancer Care Ontario
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChR	chemioterapia ratunkowa
ChT	chemioterapia
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CIA	schemat leczenia: klofarabina, idarubicyna, cytarabina
CLAG-IDA	schemat leczenia: kladrybina + cytarabina + G-CSF ± idarubicyna
CLAG-M	schemat leczenia, na który składają się: mitoksantron, cytarabina, kladrybina, czynnik wzrostu kolonii granulocytów
CML	przewlekła białaczka szpikowa (chronic myeloid leukemia)
CPK	kinaza keratynowa, kinaza fosfokreatynowa

CR	odpowieź całkowita (ang. complete response)
CR/CRh	całkowita remisja i całkowita remisja z częściową regeneracją hematologiczną (complete remission and complete remission with partial hematological recovery)
CRc	złożona odpowiedź na leczenie, suma CR, CRi i CRp (composite complete remission)
CRh	całkowita remisja z częściową regeneracją hematologiczną (complete remission with partial hematological recovery)
CRi	całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną (complete remission with incomplete haematological recovery)
CRp	całkowita remisja z niepełną regeneracją płytek krwi (complete remission with incomplete platelet recovery)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CYT	cytarabina
CZN	cena zbytu netto
D-Clo	schemat leczenia: daunorubicyna + klofarabina
DDI	interakcje typu lek-lek (drug-drug interaction)
DGN	dolna granica normy
DLI	wlew limfocytów dawcy (donor lymphocyte infusion)
DLT	toksyczność limitująca dawkę (dose-limiting toxicity)
DNR	daunorubicyna
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EFS	przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń (niepowodzenia terapii/progresji choroby/zgonu) (ang. event-free survival)
ELN	European Leukemia Net
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EQ-5D-5L VAS	kwestionariusz oceniający jakość życia związaną ze zdrowiem u pacjentów z wykorzystaniem wizualnej skali analogowej (The European Quality of Life Group 5 Dimensions 5 Level Visual Analog Scale)
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETO	etopozyd
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FLAG	schemat leczenia: fludarabina + wysokie dawki cytarabiny + G-CSF
FLAG-IDA	schemat leczenia, na który składają się: idarubicyna, cytarabina w dużych dawkach, fludarabina, czynnik wzrostu kolonii granulocytów
FLAMSA-RIC	schemat leczenia: fludarabina, cytarabina, amsakryna + RIC-allo-HSCT
FLT3i	inhibitory FLT3
FLU	fludarabina
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
G-CSF	czynnik wzrostu kolonii granulocytów
GGN	górną granicę normy
GIL	gilterytynib
GM-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów-makrofagów (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)
GO	gemtuzumab ozogamycyny
GO-A-HAM	schemat leczenia: cytarabina + mitoksantron + GO + ATRA (doustnie)
GvHD	choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. Graft-versus-Host disease)

HAS	Haute Autorité de Santé
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B
HCT	przeszczep komórek krwiotwórczych (hematopoietic cell transplantation)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C
HiDAC, HDAC	cytarabina w dużych dawkach
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności
HMA	środki hipometylujące (hypomethylating agent)
HR	ryzyko względne (hazard ratio)
HSCT	transplantacja hematopoetycznych komórek macierzystych (ang. hematopoietic stem cell transplantation)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IDA	idarubicyna
IDAC	średnie dawki cytarabiny (intermediate-dose cytarabine)
IS	istotność statystyczna
ITD	wewnętrzna tandemowa duplikacja (ang. internal tandem duplication)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.)Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LFS	przeżycie wolne od białaczki (leukemia-free survival)
LoDAC/LDAC	cytarabina w niskich dawkach
MD	różnica średnich (mean difference)
MDS	zespół mielodysplastyczny (myelodysplastic syndrome)
MEC	schemat leczenia: mitoksantron + etopozyd + cytarabina
MEC-VEL	schemat leczenia, na który składają się: mitoksantron, etopozyd, cytarabina, bortezomib
MER	merkaptopuryna
MIDAM	schemat leczenia: cytarabina + mitoksantron + GO
mies.	miesiące
MIT	mitoksantron
MITO-FLAG	schemat leczenia: cytarabina + mitoksantron + fludarabina + G-CSF
MRD	zgodny dawca rodzinny (matched related donor)
MTD	maksymalna dawka tolerowana (maximum tolerated dose)
MTZ	mitoksantron (mitoxantrone)
MUD	zgodny dawca niespokrewniony (matched unrelated donor)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NE	nie oceniano (not evaluable)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health System
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NOVE	schemat leczenia: mitoksantron + etopozyd
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (New York Heart Association)
OR	iloraz szans (odds ratio)
ORR	odsetek odpowiedzi na leczenie (overall response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
p.o.	doustnie
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PO	poziom odpłatności
PR	częściowa odpowiedź (partial response/partial remission)
PRD	pierwotnie oporna choroba (primary refractory disease)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
QTcF	średnia z trzykrotnego odstępu QT z korekcją Fridericia (mean of triplicate Fridericia-corrected QT interval)
R/R	nawrotowa lub oporna (relapsed or refractory)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (risk difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
s.c.	podskórnice (łac. sub cutis, ang. subcutaneous)
SCT	transplantacja komórek krwiotwórczych (ang. stem cell transplantation)
SMC	Scottish Medicines Consortium
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (treatment emergent adverse events)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.)
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.)

WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
WM NHS	West Midland National Health System
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	8
1. Informacje o wniosku	10
2. Przedmiot i historia zlecenia	11
2.1. Korespondencja w sprawie	11
2.2. Kompletność dokumentacji	11
3. Problem decyzyjny	12
3.1. Technologia wnioskowana	12
3.1.1. Informacje podstawowe	12
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	12
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	17
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	17
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	17
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	18
3.2. Problem zdrowotny	19
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	20
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	20
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	20
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	25
3.5. Refundowane technologie medyczne	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	26
4. Ocena analizy klinicznej	27
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	34
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	34
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	34
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	34
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	39
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	50
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	50

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	50
4.3.	Komentarz Agencji	52
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	54
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	54
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	54
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	56
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	64
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	64
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	64
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	64
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	68
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	68
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	69
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	70
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	71
5.4.	Komentarz Agencji	71
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	73
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	73
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	73
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	73
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	76
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	77
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	78
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	79
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	80
6.4.	Komentarz Agencji	80
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	81
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	82
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	83
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	85
11.	Kluczowe informacje i wnioski	86
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	90
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	93
14.	Źródła.....	94
15.	Załączniki.....	97

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 15.03.2021
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1218.2020.10.AP

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Xospata (giliteritinibi fumaras), tabletki powlekane, 40 mg, 84 tabl., kod EAN: 05909991426460
 - Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie nawrotowej lub odpornej ostrej białaczki szpikowej gilterytytibem (ICD-10 C92.0)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Holandia

Wnioskodawca

Astellas Pharma sp. z o.o.
ul. Osmańska 14
02-823 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 15.03.2021, znak PLR.4500.1218.2020.10.AP (data wpływu do AOTMiT 15.03.2021), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Xospata (gilteritinibi fumaras), tabletki powlekane, 40 mg, 84 tabl., kod EAN: 05909991426460.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 8.04.2021, znak OT.4231.11.2021.AZ.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 29.04.2021 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Xospata stosowanego w programie lekowym „Leczenie nawrotowej lub odpornej ostrej białaczki szpikowej gilterytytibem (ICD-10 C92.0)”, [REDACTED], Warszawa, 2021 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Xospata stosowanego w programie lekowym „Leczenie nawrotowej lub odpornej ostrej białaczki szpikowej gilterytytibem (ICD-10 C92.0)”, [REDACTED], Warszawa, 2021 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku Xospata stosowanego w programie lekowym „Leczenie nawrotowej lub odpornej ostrej białaczki szpikowej gilterytytibem (ICD-10 C92.0)”, [REDACTED], Warszawa, 2021 r.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Xospata stosowanego w programie lekowym „Leczenie nawrotowej lub odpornej ostrej białaczki szpikowej gilterytytibem (ICD-10 C92.0)”, [REDACTED], Warszawa, 2020 r.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Xospata stosowanego w programie lekowym „Leczenie nawrotowej lub odpornej ostrej białaczki szpikowej gilterytytibem (ICD-10 C92.0)”, [REDACTED], Warszawa, 2021 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Xospata zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie nr OT.4231.11.2021.AZ.2

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Xospata, tabletki powlekane, 40 mg, 84 tabl., kod EAN: 05909991426460
Kod ATC	L01XE54
Substancja czynna	gilterytytib
Wnioskowane wskazanie	„Leczenie nawrotowej lub odpornej ostrej białaczki szpikowej gilterytytibem (ICD-10 C92.0)”
Dawkowanie	Zalecana dawka początkowa to 120mg gilterytytibu (trzy tabletki po 40mg) raz na dobę. Przed rozpoczęciem leczenia, w 15. dniu, a następnie co miesiąc przez cały czas trwania leczenia należy ocenić badania biochemiczne krwi, w tym aktywność fosfokinazy kreatynowej. Przed rozpoczęciem leczenia gilterytytibem, w 8. i 15. dniu pierwszego cyklu oraz przed rozpoczęciem każdego kolejnego miesiąca leczenia przez następne trzy miesiące należy wykonać badanie elektrokardiograficzne (EKG). Leczenie należy kontynuować do czasu, kiedy pacjent nie będzie już odnosił korzyści klinicznych z leczenia produktem Xospata lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. Odpowiedź na leczenie może być opóźniona, dlatego należy rozważyć kontynuowanie stosowania zalecanej dawki do 6 miesięcy, aby zapewnić czas na odpowiedź kliniczną. 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.
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Fumaran gilterytytibu 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.

Źródło: ChPL Xospata

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	24.10.2019 r., EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt Xospata jest wskazany w monoterapii nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczki szpikowej (ang. acute myeloid leukaemia, AML) z mutacją FLT3 u dorosłych pacjentów.
Status leku sierocego	Tak
Warunki dopuszczenia do obrotu	<i>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs). Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</i>

Źródło: ChPL Xospata

3.1.1.3. **Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii**

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p style="text-align: center;">Opinia Rady Przejrzystości nr 290/2020 z dnia 2.11.2020 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Xospata (gilterytyn b), tabletki á 40 mg, we wskazaniu: ostra białaczka szp kowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FLT3+) (ICD-10: C92.0) – wznowa po allotransplantacji.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u></p> <p>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. Pacjenci z obecnością mutacji typu ITD w genie FLT3 oraz NPM1 według klasyfikacji cytogenetyczno-molekularnej AML zaproponowanej przez European LeukemiaNet (ELN 2017) należą do grupy pośredniego ryzyka cytogenetycznego (Estey 2018). 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.</p> <p>Wniosek dotyczy pacjenta z rozpoznaniem wznowy AML FLT3+. Pacjent kwalifikowany wstępnie do ponownej procedury transplantacji komórek krwiotwórczych. W związku ze wznową molekularną AML po alloPBSCT włączono gilterytyn b (I opakowanie sprowadzono na import docelowy uzyskując zgodę Ministerstwa Zdrowia). Tolerancja leczenia była dobra</p>
<p style="text-align: center;">Opinia Prezesa AOTMiT nr 142/2020 z dnia 6.11.2020 r.</p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku 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.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u></p> <p>Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa gilterytynibu 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 FLT3w 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.</p> <p>Zgodnie z wynikami badania ADMIRAL w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang. <i>intent-to-treat</i>, ITT) leczenie gilterytynibem prowadziło do istotnego statystycznie wydłużenia całkowitego czasu przeżycia (OS)-mediana OS wyniosła odpowiednio 9,3 m-ca dla gilterytynibu i 5,6 m-ca dla grupy kontrolnej. Ponadto, w grupie leczonej gilterytynibem wskaźnik remisji całkowitej osiągnięto u 21,1% pacjentów, natomiast w grupie kontrolnej u 10,5% pacjentów. Całkowitą remisję z częściową regeneracją hematopoezy w grupie gilterytynibu 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 gilterytynibem. Odnosząc się do profilu bezpieczeństwa, wyniki badania wskazują, że zdarzeniami niepożądanymi, które prowadziły do zgonu były: progresja choroby (12,2% w grupie gilterytynibu i 4,6% w grupie chemioterapii) oraz zakażenie (odpowiednio 11,4% i 6,4%). Najczęstszymi zdarzeniami prowadzącymi do zgonu w grupie leczonej gilterytynibem 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 gilterytynibem była gorączka neutropeniczna (45,9%), niedokrwistość (40,7%) i trombocytopenia (22,8%).Mając na uwadze powyższe finansowanie wnioskowanej uznaje się za niezasadne.</p>
<p style="text-align: center;">Opinia Rady Przejrzystości nr 315/2020 z dnia 23.11.2020 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Xospata (gilterytynib), tabletki á 40mg, 84 tabletki w opakowaniu, we wskazaniu: ostra białaczka szp kowa wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne,FLT3+) (ICD10: C92.0) – leczenie chemiotowe do allotransplantacji, u pacjenta, u którego występują przeciwwskazania do zastosowania chemioterapii arabinozydem cytozyny.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u></p> <p>Wniosek dotyczy zastosowania leku Xospata (gilterytynib), u pacjentki lat 35 z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (18.06.2020 r.) kariotyp 46, mut. FLT3-ITD –nie wykryto, mut. FLT3-TKD –wykryto, NMPM1 – nie wykryto, BCR-ABL – nie wykryto, mut. MLL-PTD –nie wykryto, WT1 – wykryto – NCN 2741, 2040, wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne wg ELN. Chorej i rodzeństwu wykonano badania HLA, celem poszukiwania dawcy spokrewnionego - chora nie posiada zgodnego dawcy.</p> <p>Dotychczas zastosowane leczenie: indukujące (DA-60) podano bez odstępstw w dniach 08.07-14.07.2020 r. W 7 dobie po zakończeniu leczenia (21.07.2020 r.) 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</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Stevensa-Johnsona dołączono do terapii midostaurin (w ramach programu wczesnego dostępu). Pomimo stosowanego leczenia nie uzyskano regresji blastów w szpiku kostnym.</p> <p>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 szczytu 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.</p>
<p style="text-align: center;">Opinia Prezesa AOTMiT nr 156/2020 z dnia 27.11.2020 r.</p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku: Xospata (gilterytytib), tabletki á 40 mg, we wskazaniu: 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 cytozyną, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u></p> <p>Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa gilterytytibu przeprowadzono na podstawie badania RCT o akronimie ADMIRAL (Perl 2019), prowadzonego w populacji dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie AML z mutacją FLT3 w porównaniu ze standardową chemioterapią ratunkową. Ponadto w analizie uwzględniono retrospektywne badania: Yilmaz 2020 - dotyczące terapii sekwencyjnej inhibitorami FLT3 (w tym gilterytytibem) u dorosłych pacjentów z AML oraz Canaani 2016 -dotyczące zastosowania inhibitorów FLT3 u pacjentów z nawrotową / oporną na leczenie AML jako leczenia pomostowego do HCT (u6z 12pacjentów stosowanym inhibitorem FLT3 był gilterytytib).</p> <p>Należy podkreślić, że nie odnaleziono badań, w których gilterytytib był stosowany jako leczenie pomostowe do allotransplantacji, w tym w szczególności w odniesieniu do populacji z przeciwwskazaniami do zastosowania chemioterapii arabinozydem cytozyną. Jedyne dowody naukowe częściowo odpowiadający populacji docelowej jest opublikowany w postaci abstraktu(badanie Canaani 2016).W przypadku badania ADMIRAL i badania Yilmaz 2020populacja włączona do ww. badań również nie jest w pełni zgodna z populacją wnioskowaną. Powyższe kwestie stanowią główne ograniczenia przeprowadzonej oceny i wpływają na wiarygodność wnioskowania nt. skuteczności ocenianej technologii.</p> <p>Zgodnie z wynkami badania Canaani 2016 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. 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 opornej AML, każdy miał < 5% blastów przed HCT i otrzymał leczenie podtrzymujące inhibitorami FLT3 po HCT.</p> <p>Autorzy badania Canaani 2016 wnioskują, że 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-ITDoporni na początkowe leczenie indukcyjne.</p> <p>Zgodnie z wynikami badania ADMIRAL w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang. <i>intent-to-treat</i>, 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 gilterytytibu osiągnęło 13% pacjentów, natomiast w grupie kontrolnej 4,8 % pacjentów.</p> <p>Odnosząc się do profilu bezpieczeństwa, wyniki badania wskazują, że zdarzeniami niepożądanymi, które prowadziły do zgonu były: progresja choroby (12,2% w grupie gilterytytibu i 4,6% w grupie chemioterapii) oraz zakażenie (odpowiednio 11,4% i 6,4%). Najczęstszymi zdarzeniami prowadzącymi do zgonu w grupie leczonej gilterytytibem 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 gilterytytibem była gorączka neutropeniczna (45,9%), niedokrwistość (40,7%) i trombocytopenia (22,8%).</p> <p>Wynki dotyczące skuteczności praktycznej na podstawie badania Yilmaz 2020wskazują, że 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.</p> <p>Mając na uwadze powyższe oraz brak możliwości zastosowania schematów chemioterapii zawierających arabinozyd cytozyną ze względu na przeciwwskazania, finansowanie wnioskowanej uznaje się za zasadne.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p style="text-align: center;">Opinia Rady Przejrzystości nr 316/2020 z dnia 23.11.2020 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Xospata (gilterytynib), tabletki á 40mg, 84 tabletki w opakowaniu, we wskazaniu: ostra białaczka szp kowa 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).</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u></p> <p>Wniosek dotyczy zastosowania leku Xospata (gilterytynib), u pacjenta lat 23 z nowotową ostrą białaczką szpikową z obecnością mutacji FLT3-ITD.</p> <p>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 pow kłana zakrzepicą żyły odpromieniowej, pęknięciem żyłaka odbytu leczonych antybiotykoterapią (Ceftazydym + Wankomycyna).</p> <p>W badaniu immunofenotypowym aspiratu szpiku kostnego z 19.05.2020 r. w badanym aspiracie szp ku 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.</p> <p>W badaniu immunofenotypowym z 03.07.2020 r. w badanym aspiracie szp ku 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.</p> <p>Ostre białaczki szpikowe (AML) są nowotworami złośliwymi układu białokrwinkowego powstającymi wskutek proliferacji klonu komórek wywodzących się z wczesnych stadiów mielopozy. Nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 miesięcy od rozpoznania, najczęściej wśród objawów infekcji lub szczy 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.</p>
<p style="text-align: center;">Opinia Prezesa AOTMiT nr 157/2020 z dnia 27.11.2020 r.</p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku: Xospata (gilterytynib), tabletki á 40 mg, we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FL3+) (ICD-10: C92.0) – leczenie pomostowe do allotransplantacji (trzeci nawrót choroby po dwóch liniach leczenia indukującego i konsolidującego z wykorzystaniem standardowej chemioterapii), w populacji pacjentów po niepowodzeniu po zastosowaniu co najmniej 2 linii leczenia indukującego i konsolidującego z wykorzystaniem standardowej chemioterapii, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u></p> <p>Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa gilterytynibu przeprowadzono na podstawie badania RCT o akronimie ADMIRAL (Perl 2019), prowadzonego w populacji dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie AML z mutacją FLT3 w porównaniu ze standardową chemioterapią ratunkową. Ponadto w analizie uwzględniono retrospektywne badania: Yilmaz 2020 – dotyczące terapii sekwencyjnej inhibitorami FLT3 (w tym gilterytynibem) u dorosłych pacjentów z AML oraz Canaani 2016 – dotyczące zastosowania inhibitorów FLT3 u pacjentów z nawrotową / oporną na leczenie AML jako leczenia pomostowego do HCT (u 6 z 12 pacjentów stosowanym inhibitorem FLT3 był gilterytynib).</p> <p>Należy podkreślić, że nie odnaleziono badań, w których gilterytynib był stosowany jako leczenie pomostowe do allotransplantacji. Jedyny dowód naukowy odpowiadający populacji docelowej jest opublikowany w postaci abstraktu (badanie Canaani 2016). W przypadku badania ADMIRAL i badania Yilmaz 2020 populacja włączona do ww. badań nie jest w pełni zgodna z populacją wnioskowaną. Powyższe kwestie stanowią główne ograniczenia przeprowadzonej oceny i wpływają na wiarygodność wnioskowania nt. skuteczności ocenianej technologii.</p> <p>Zgodnie z wynkami badania Canaani 2016 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. 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 opornej AML, każdy miał < 5% blastów przed HCT i otrzymał leczenie podtrzymujące inhibitorami FLT3 po HCT.</p> <p>Autorzy badania Canaani 2016 wnioskują, że 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.</p> <p>Zgodnie z wynikami badania ADMIRAL w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang. <i>intent-to-treat</i>, ITT) leczenie gilterytynibem prowadziło do istotnego statystycznie wydłużenia całkowitego czasu przeżycia (OS) - mediana OS wyniosła odpowiednio 9,3 m-ca dla gilterytynibu i 5,6 m-ca dla grupy</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>kontrolnej. Ponadto, w grupie leczonej gilterytynibem wskaźnik remisji całkowitej osiągnięto u 21,1% pacjentów, natomiast w grupie kontrolnej u 10,5% pacjentów. Całkowitą remisję z częściową regeneracją hematopozy w grupie gilterytynibu osiągnęło 13% pacjentów, natomiast w grupie kontrolnej 4,8% pacjentów.</p> <p>Odnosząc się do profilu bezpieczeństwa, wyniki badania wskazują, że zdarzeniami niepożądanymi, które prowadziły do zgonu były: progresja choroby (12,2% w grupie gilterytynibu i 4,6% w grupie chemioterapii) oraz zakażenie (odpowiednio 11,4% i 6,4%). Najczęstszymi zdarzeniami prowadzącymi do zgonu w grupie leczonej gilterytynibem 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 gilterytynibem była gorączka neutropeniczna (45,9%), niedokrwistość (40,7%) i trombocytopenia (22,8%).</p> <p>Wyniki dotyczące skuteczności praktycznej na podstawie badania Yilmaz 2020 wskazują, że całkowitą remisję (CR) uzyskało 75% pacjentów leczonych gilterytynibem w ramach pierwszorazowego zastosowania inhibitorów FLT3, 37% pacjentów leczonych gilterytynibem w ramach drugiego zastosowania inhibitorów FLT3 oraz 100% pacjentów leczonych gilterytynibem w ramach III zastosowania inhibitorów FLT3.</p> <p>Mając na uwadze powyższe finansowanie wnioskowanej uznaje się za zasadne.</p>
<p style="text-align: center;">Opinia Rady Przejrzystości nr 317/2020 z dnia 23.11.2020 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Xospata (gilterytyn b), tabletki á 40mg, 84 tabletki w opakowaniu, we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FLT3+) (ICD10: C92.0) – leczenie pomostowe do allotransplantacji.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u></p> <p>Wniosek dotyczy zastosowania leku Xospata (gilterytyn b), u pacjenta 27-letniego z rozpoznaniem opornej ostrej białaczki szpikowej o wysokim ryzyku cytogenetyczno-molekularnym (FLT3+). Wcześniejsze leczenie: „chemioterapia: 3 x indukcja (DA, FLAG-M, FLAG-IDA) – na żadnym etapie nie uzyskano remisji. Procent blastów zmniejszył się o ok. 50% po zastosowaniu gilterytynibu, którego pierwsze opakowanie pacjent zakupił ze środków własnych. Na drugie opakowanie leku pacjent otrzymał indywidualną zgodę Ministerstwa Zdrowia w ramach importu docelowego. W kwietniu 2020 roku chory zakwalifikowany do ratunkowego alloprzeszczepienia komórek macierzystych układu krwiotwórczego (Hematopoietic Stem Cell Transplantation; HSCT). Z uwagi na brak zgodnego dawcy rodzinnego, zdecydowano o przeszczepieniu HSCT od matki. U ww. pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Kontynuacja gilterytynibu stwarza choremu szansę dalszej redukcji blastów i w konsekwencji lepsze przygotowanie do zaplanowanej transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.</p> <p>Ostre białaczki szpikowe (Acute Myeloid Leukemia; AML) są nowotworami złośliwymi układu białokrwinkowego. 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. Mutacja 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.</p>
<p style="text-align: center;">Opinia Prezesa AOTMiT nr 158/2020 z dnia 27.11.2020 r.</p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku: Xospata (gilterytynib), tabletki á 40 mg, we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FLT3+) (ICD-10: C92.0) – leczenie pomostowe do allotransplantacji, w populacji pacjentów po niepowodzeniu po zastosowaniu co najmniej 2 linii leczenia indukującego i konsolidującego z wykorzystaniem standardowej chemioterapii, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u></p> <p>Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa gilterytynibu przeprowadzono na podstawie badania RCT o akronimie ADMIRAL (Perl 2019), prowadzonego w populacji dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie AML z mutacją FLT3 w porównaniu ze standardową chemioterapią ratunkową. Ponadto w analizie uwzględniono retrospektywne badania: Yilmaz 2020 - dotyczące terapii sekwencyjnej inhibitorami FLT3 (w tym gilterytynibem) u dorosłych pacjentów z AML oraz Canaani 2016 - dotyczące zastosowania inhibitorów FLT3 u pacjentów z nawrotową / oporną na leczenie AML jako leczenia pomostowego do HCT (u 6 z 12 pacjentów stosowanym inhibitorem FLT3 był gilterytynib).</p> <p>Należy podkreślić, że nie odnaleziono badań, w których gilterytynib był stosowany jako leczenie pomostowe do allotransplantacji. Jedyne dowody naukowe odpowiadające populacji docelowej jest opublikowany w postaci abstraktu (badanie Canaani 2016). W przypadku badania ADMIRAL i badania Yilmaz 2020 populacja włączona do ww. badań nie jest w pełni zgodna z populacją wnioskowaną. Powyższe kwestie stanowią główne ograniczenia przeprowadzonej oceny i wpływają na wiarygodność wnioskowania nt. skuteczności ocenianej technologii.</p> <p>Zgodnie z wynikami badania Canaani 2016 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. W trakcie przeprowadzania analizy, 3/12 pacjentów (25%) chorzy 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 opornej AML, każdy miał < 5% blastów przed HCT i otrzymał leczenie podtrzymujące inhibitorami FLT3 po HCT.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Autorzy badania Canaani 2016 wnioskują, że 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.</p> <p>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 hematopojezy w grupie gilterytytibu osiągnęło 13% pacjentów, natomiast w grupie kontrolnej 4,8% pacjentów.</p> <p>Odnosząc się do profilu bezpieczeństwa, wyniki badania wskazują, że zdarzeniami niepożądanymi, które prowadziły do zgonu były: progresja choroby (12,2% w grupie gilterytytibu i 4,6% w grupie chemioterapii) oraz zakażenie (odpowiednio 11,4% i 6,4%). Najczęstszymi zdarzeniami prowadzącymi do zgonu w grupie leczonej gilterytytibem 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 gilterytytibem była gorączka neutropeniczna (45,9%), niedokrwistość (40,7%) i trombocytopenia (22,8%).</p> <p>Wyniki dotyczące skuteczności praktycznej na podstawie badania Yilmaz 2020 wskazują, że 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.</p> <p>Mając na uwadze powyższe oraz fakt, że po dotychczasowym zastosowaniu gilterytytibu uzyskano efekt zdrowotny w postaci redukcji blastów o ok. 50% finansowanie wnioskowanej uznaje się za uzasadnione.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatny
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie nawrotowej lub opornej ostrej białaczki szp kowej gilterytytibem (ICD-10 C92.0)
--	--

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[Redacted content]
Kryteria wykluczające udział w programie	[Redacted content]
Określenie czasu i skuteczności leczenia	[Redacted content]
Kryteria wyłączenia z programu	[Redacted content]

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z ChPL Xospata, gilterytytib jest wskazany w monoterapii nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczki szpikowej (ang. acute myeloid leukaemia, AML) z mutacją FLT3 u dorosłych pacjentów. Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym.

Grupa limitowa

Wnioskodawca wskazuje, że na podstawie art. 15 Ustawy o refundacji należy stwierdzić, że leku Xospata nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 Ustawy o refundacji ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu

Objęcie refundacją GIL może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Xospata do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 Ustawy o refundacji.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją, w przypadku wydania pozytywnej decyzji, produkt leczniczy Xospata ma być dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach nowego programu lekowego.

Instrument dzielenia ryzyka

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag w zakresie wnioskowanych warunków objęcia refundacją.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD10: C92.0 – Ostra białaczka szpikowa

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).

Źródło: OT.422.144.2020

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.

Źródło: OT.422.144.2020

Etiologia i patogenezą

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

Źródło: OT.422.137.2020

Obraz kliniczny

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

różnych narządach i tkankach (często o ciężkim przebiegu) oraz owrzodzenia neutropeniczne błon śluzowych jamy ustnej.

Do objawów klinicznych związanych z obecnością komórek białaczkowych we krwi obwodowej należy przede wszystkim zespół objawów chorobowych wynikających z leukostazy na skutek zaburzeń przepływu krwi w mikrokrążeniu ustrojowym z powodu jej nadmiernej lepkości (w przebiegu hiperleukocytozy). Należą do niego między innymi: niewydolność serca, zaburzenia czynności OUN (od splątania do utraty przytomności), zaburzenia widzenia, bóle głowy, objawy hipoksemii związane ze zmniejszonym przepływem krwi w naczyniach płucnych.

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

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

Źródło: 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).

Źródło: OT.422.144.2020

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie z danymi NFZ w latach 2018, 2019 i I. połowie 2020 roku odnotowano odpowiednio 3 814, 3 899, 2 719 pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: C92.0 ostra białaczka szpikowa.

Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ

Pacjenci wg rozpoznania ICD-10:	2018	2019	2020 (I. połowa)
Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym: C92.0 (ostra białaczka szpikowa)	3 814	3 899	2 719

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu, jednak do czasu zakończenia prac nad niniejszą AWA nie otrzymano opinii eksperckich.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>)

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (https://www.nccn.org/guidelines/category_1)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>)
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<http://onkologia.zalecenia.med.pl/>)
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>)
- European Leukemia Net (ELN) (<https://www.leukemia-net.org/>)
- RM Partners West London Cancer Alliance/NHS (<https://rmpartners.nhs.uk/>)
- West Midlands Cancer Alliance/NHS (<https://wmcanceralliance.nhs.uk/>)
- European Hematology Association (EHA) (<https://ehaweb.org/>)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) (<https://www.asco.org/>)
- Cancer Research UK (<https://www.cancerresearchuk.org/>)
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (<https://www.pthit.pl/>)
- Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych – Polish Adult Leukemia Group (PALG) (<https://palg.pl/>)

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 4-5.05.2021 r.

Odnaleziono 9 rekomendacji odnoszących się do leczenia AML. Wszystkie wytyczne zalecają przede wszystkim udział w badaniach klinicznych, jeżeli pacjent się do nich kwalifikuje. Stosowanie poszczególnych terapii jest uzależnione od stanu klinicznego pacjenta oraz stwierdzonych mutacji (np. przy mutacjach FLT-3 wskazane jest stosowanie inhibitorów FLT3, m.in. gilterytynibu). GIL został wymieniony w 5 wytycznych (NICE 2021, NCCN 2021, WM NHS 2021, ESMO 2020, ELM 2017), jedno (Pan London NHS 2020) wskazuje na stosowanie inhibitorów FLT3 do których zalicza się GIL. Do terapii intensywnych należą m.in. schematy: HiDAC ± idarubicyna lub daunorubicyna lub mitoksantron; klofarabina ± cytarabina ± idarubicyna; CLAG-M (kladrybina + cytarabina + G-CSF ± mitoksantron); CLAG-IDA (kladrybina + cytarabina + G-CSF ± idarubicyna); FLAG-IDA (fludarabina + cytarabina + G-CSF ± idarubicyna); MEC (etopozyd + cytarabina ± mitoksantron); FLAMSA-RIC (fludarabina, cytarabina, amsakryna + RIC-allo-HSCT); allo-HSCT. Do terapii mało intensywnych należą: środki hipometylujące (azacytydyna lub decytabina); LDAC; wenetoklaks + środki hipometylujące/LDAC. Jeżeli u pacjenta nie można zastosować innych terapii, należy stosować BSC, jeśli to możliwe z dodatkiem terapii cytoredukcyjnych.

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>NICE 2021 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>W leczeniu nawrotowej lub opornej na leczenie AML u dorosłych pacjentów można stosować gilterytynib w monoterapii (nie powinien być stosowany jako terapia podtrzymująca po HSCT). <i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p>NCCN 2021 (USA) <u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Opcje w przypadku potwierdzenia nawrotowej lub opornej na leczenie AML:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ udział w badaniach klinicznych ○ terapia celowana, następnie HCT (od zgodnego dawcy spokrewnionego lub nie) ○ chemioterapia, następnie HCT (od zgodnego dawcy spokrewnionego lub nie) ○ powtórzenie początkowo skutecznej terapii indukcyjnej, jeśli minęło od niej ≥12 mies. ○ BSC <p><u>Terapie zalecane w przypadku nawrotowej lub opornej na leczenie AML:</u></p> <p>Udział w badaniach klinicznych (terapię celowane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • AML z mutacją <i>FLT3-ITD</i> <ul style="list-style-type: none"> - gilterytynib (kat. 1) - środki hipometylujące (azacytydyna lub decytabina) + sorafenib • AML z mutacją <i>FLT3-TKD</i> <ul style="list-style-type: none"> - gilterytynib (kat. 1) • AML z mutacją <i>IDH2</i> <ul style="list-style-type: none"> - enasidenib

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje												
	<ul style="list-style-type: none"> • AML z mutacją <i>IDH1</i> <ul style="list-style-type: none"> – iwosydenib • AML CD33-pozytywna <ul style="list-style-type: none"> – gemtuzumab ozgamycyny <p>Agresywna terapia (dla kwalifikujących się pacjentów):</p> <ul style="list-style-type: none"> • kladrybina + cytarabina + G-CSF ± mitoksantron lub idarubicyna • HiDAC (jeżeli nie był podawany w poprzednich liniach) ± idarubicyna lub daunorubicyna lub mitoksantron • fludarabina + cytarabina + G-CSF ± idarubicyna • etopozyd + cytarabina ± mitoksantron • klofarabina ± cytarabina ± idarubicyna <p>Mniej agresywna terapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • środki hipometylujące (azacytydyna lub decytabina) • LDAC (kat. 2B) • wenetoklaks + środki hipometylujące/LDAC <p><i>Kategorie dowodów i konsensus NCCN:</i></p> <p>1 – rekomendacja oparta o dowody wysokiej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji</p> <p>2A – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji</p> <p>2B – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus co do słuszności interwencji</p> <p>3 – rekomendacja oparta o dowody każdej jakości, brak konsensusu co do słuszności interwencji</p> <p>Jeśli nie podano inaczej wszystkie rekomendacje mają poziom 2A.</p>												
<p>WM NHS 2021 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Zalecane terapie AML z mutacją FLT3:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • midostauryna (AML FLT3 ITD/TKD) <p><u>Terapie nawrotowej AML:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • FLAG-Ida (fludarabina + cytarabina + G-CSF ± idarubicyna) • FLAG (fludarabina + cytarabina + G-CSF) • HiDAC • inhibitory Flt3 (gilterytynib, quizartinib – tylko AML FLT3-ITD) • inhibitory IDH (iwosydenib, enasymydenib) <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>												
<p>PTOK 2020 (2017) (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Postępowanie w przypadku choroby opornej i nawrotowej:</u></p> <table border="1" data-bbox="376 1272 1445 1697"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="376 1272 911 1312">AML < 60. rż.</th> <th colspan="2" data-bbox="911 1272 1445 1312">AML > 60. rż.</th> </tr> <tr> <th data-bbox="376 1312 644 1379">PRD lub nawrót < 12 mies.</th> <th data-bbox="644 1312 911 1379">nawrót > 12 mies.</th> <th data-bbox="911 1312 1179 1379">PRD lub nawrót < 12 mies.</th> <th data-bbox="1179 1312 1445 1379">nawrót > 12 mies.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="376 1379 644 1697"> <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne lub • ChT „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD lub dawca alternatywny) </td> <td data-bbox="644 1379 911 1697"> <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne lub • ChT „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD lub dawca alternatywny) lub • ChT indukująca 1. linii* + allo-HSCT (MRD lub MUD lub dawca alternatywny) </td> <td data-bbox="911 1379 1179 1697"> <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne lub • ChT „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD lub dawca alternatywny)[#] lub • BSC </td> <td data-bbox="1179 1379 1445 1697"> <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne lub • ChT indukująca 1. linii* + allo-HSCT (MRD lub MUD lub dawca alternatywny)[#] lub • BSC </td> </tr> </tbody> </table> <p>*powtórzenie cyklu, za pomocą którego uzyskano 1. CR</p> <p>[#]wskazania do przeszczepienia należy rozważyć u chorych w 2. CR, w pozostałych przypadkach pozostaje procedura transplantacyjna w ramach badań klinicznych</p> <p>Schematy terapii ratunkowych dla chorych kwalifikujących się do intensywnej ChT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CLAG-M (kladrybina + cytarabina + G-CSF ± mitoksantron) • CLAG-IDA (kladrybina + cytarabina + G-CSF ± idarubicyna) • FLAG-IDA (fludarabina + cytarabina + G-CSF ± idarubicyna) • MEC (etopozyd + cytarabina ± mitoksantron) • FLAMSA-RIC (fludarabina, cytarabina, amsakryna + RIC-allo-HSCT) • allo-HSCT (u chorych opornych na leczenie, którzy nie uzyskali CR) 	AML < 60. rż.		AML > 60. rż.		PRD lub nawrót < 12 mies.	nawrót > 12 mies.	PRD lub nawrót < 12 mies.	nawrót > 12 mies.	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne lub • ChT „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD lub dawca alternatywny) 	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne lub • ChT „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD lub dawca alternatywny) lub • ChT indukująca 1. linii* + allo-HSCT (MRD lub MUD lub dawca alternatywny) 	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne lub • ChT „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD lub dawca alternatywny)[#] lub • BSC 	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne lub • ChT indukująca 1. linii* + allo-HSCT (MRD lub MUD lub dawca alternatywny)[#] lub • BSC
AML < 60. rż.		AML > 60. rż.											
PRD lub nawrót < 12 mies.	nawrót > 12 mies.	PRD lub nawrót < 12 mies.	nawrót > 12 mies.										
<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne lub • ChT „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD lub dawca alternatywny) 	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne lub • ChT „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD lub dawca alternatywny) lub • ChT indukująca 1. linii* + allo-HSCT (MRD lub MUD lub dawca alternatywny) 	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne lub • ChT „ratunkowa” + allo-HSCT (MRD lub MUD lub dawca alternatywny)[#] lub • BSC 	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne lub • ChT indukująca 1. linii* + allo-HSCT (MRD lub MUD lub dawca alternatywny)[#] lub • BSC 										

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ESMO 2020 (Europa) Konflikt interesów: część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p> <p><u>Postępowanie w przypadku choroby opornej i nawrotowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ustalenie możliwości zastosowania intensywnej ChT, allo-HCT, analiza mutacji • udział w badaniach klinicznych • PRD, pacjenci kwalifikujący się do ChT: pierwszy allo-HCT lub drugi allo-HCT lub DLI [III, B] • nawrót, pacjenci kwalifikujący się do ChT: cytarabina + antracyklina ± analogi puryn [III, B] → (CR/CRi/PR) → pierwszy allo-HCT lub drugi allo-HCT lub DLI [III, B] • pozostali pacjenci: <ul style="list-style-type: none"> - HMA lub LDAC ± wenetoklaks [IV, B] - gilterytynib (mutacje FLT-3-ITD., FLT3-TKD) [I, A] - iwosydenib, enasidenib (mutacje IDH1/2) - melfalan [V, C] - BSC [IV, B] • schematy intensywnej ChT: <ul style="list-style-type: none"> - AMSA + AraC (cytarabina + amsakryna) - MEC (cytarabina + mitoxantrone + etoposide) - FLAG-Ida (cytarabina + fludarabine + idarubicin + G-CSF) - MITO-FLAG (cytarabina + mitoxantrone + fludarabine + G-CSF) - CLAG-M (cytarabina + cytarabine + mitoxantrone + G-CSF) - CLA-Ida (cytarabina + cytarabine + idarubicin) - MIDAM (cytarabina + mitoxantrone + GO) - GO-A-HAM (cytarabina + mitoksantron + GO + ATRA oral) - klofarabina + cytarabina <p><i>Poziom dowodów naukowych:</i></p> <p><i>I – dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II – małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością.</i></p> <p><i>III – badania kohortowe prospektywne</i></p> <p><i>IV – badania kohortowe retrospektywne lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V – badania bez grup kontrolnych, opisy przypadków, opinie ekspertów</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>A – silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja.</i></p> <p><i>B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowany</i></p> <p><i>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty, itp.), rekomendacja opcjonalna</i></p>
<p>Pan London NHS 2020 (Wielka Brytania) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><u>Postępowanie w przypadku choroby opornej i nawrotowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ustalenie możliwości wykonania przeszczepu • udział w badaniach klinicznych • re-indukcja (FLAG±Ida, HiDAC, CIA, D-Clo, CLAG±Ida, MEC) + allo-HSCT • s.c./ c.i. ARA-C (cytarabina) • ACE (A220, quizartinib, inne inhibitory FLT3) • EZ (etopozyd, idarubicyna) • BSC ± ChT cytoredukcyjna (hydroksymocznik/ etopozyd/ mitoksantron) • BSC + mało intensywna terapia (azacytydyna, s.c. ARA-C, ACE, EZ, hydroksymocznik) <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p>AHS 2019 (Kanada) Konflikt interesów: część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Pacjenci z mutacją FLT3:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne z inhibitorem FLT3 • midosaturyna dodana do terapii indukcyjnej/konsolidacyjnej <p><u>Nawrót:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • udział w badaniach klinicznych • re-indukcja (jeśli remisja trwała > 12 mies. można powtórzyć terapię 7+3; jeśli nie należy wprowadzić inną terapię: FLAG-Ida/ NOVE/ NOVE-HiDAC/ HiDAC) • HSCT

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Terapia paliatywna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • LDAC • azacytydyna • BSC + hydroksymocznik <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p>ELN 2017 (międzynarodowe)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Postępowanie w przypadku choroby opornej i nawrotowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • udział w badaniach klinicznych • u pacjentów, u których można zastosować intensywną terapię: <ul style="list-style-type: none"> - HiDAC (PRD) - IDAC ± antracyklina - FLAG-Ida - MEC (etopozyd + cytarabina + mitoksantron) - allo-HCT • u pacjentów, którzy nie mogą przyjąć intensywnej terapii: <ul style="list-style-type: none"> - azacytydyna lub decytabina - LDAC - BSC <p><u>Pacjenci z mutacją FLT3:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory FLT-3 <ul style="list-style-type: none"> - pierwszej generacji: tandutinib, sunitinib, lestaurtinib, sorafenib, midostauryna - drugiej generacji: quizartinib, crenolanib, gilterytynib <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p>CCO 2016 (Kanada)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Postępowanie w przypadku choroby opornej i nawrotowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • celem leczenia (u kwalifikujących się pacjentów) jest przygotowanie do HSCT • zalecane jest leczenie intensywne i bez oporności krzyżowej (o ile pacjent się kwalifikuje) • zalecane terapie ze skutecznością potwierdzoną w badaniach RCT: <ul style="list-style-type: none"> - HDAC + MTZ - AraC + MTZ + etopozyd ± GM-CSF - AraC + DNR + etopozyd - niska dawka CAG: AraC + ACR + G-CSF ± etopozyd - jeśli konieczne są dodatkowe lub alternatywne leki, należy rozważyć: klofarabinę, fludarabinę (FLAG, FLAG-Ida) i kładrybinę <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>

Skróty: 7+3 – schemat leczenia: cytarabina + idarubicyna; ACR – aclarubicyna; AHS – Alberta Health Services; alloHCT – (ang. allogeneic hematopoietic cell transplantation) przeszczep allogenicznych komórek krwiotwórczych; allo-HSCT – (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) przeszczep allogenicznych komórek macierzystych; AML – (ang. Acute Myeloid Leukaemia) ostra białaczka szpikowa; AMSA – amsakryna; AraC – (ang. cytarabine; arabinofuranosyl cytidine; cytosine arabinoside) cytarabina; ATRA – (ang. all-trans retinoic acid) kwas retinowy; BSC – (ang. best supportive care) najlepsze leczenie wspomagające; c.i. – (ang. continuous infusion) ciągły wlew; CCO – Cancer Care Ontario; ChT – (ang. chemotherapy) chemioterapia; CIA – schemat leczenia: klofarabina, idarubicyna, cytarabina; FLAG-IDA – schemat leczenia: kładrybina + cytarabina + G-CSF ± idarubicyna; FLAG-M – schemat leczenia: kładrybina + cytarabina + G-CSF ± mitoksantron; FLAG-Ida – schemat leczenia: kładrybina + cytarabina + idarubicyna; CR – (ang. complete remission) całkowita remisja; CRi – (ang. complete remission with incomplete haematological recovery) całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną; D-Clo – schemat leczenia: daunorubicyna + klofarabina; DLI – (ang. donor lymphocyte infusion) wlew limfocytów dawcy; DNR – daunorubicyna; ELN – European Leukemia Net; ESMO – European Society for Medical Oncology; FLAG – schemat leczenia: fludarabina + wysokie dawki cytarabiny + G-CSF; FLAMSA-RIC – schemat leczenia: fludarabina, cytarabina, amsakryna + RIC-allo-HSCT; G-CSF – (ang. granulocyte colony-stimulating factor) czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów; GM-CSF – (ang. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów-makrofagów; GO – (ang. gemtuzumab ozogamicin) gemtuzumab ozogamicyn; GO-A-HAM – schemat leczenia: cytarabina + mitoksantron + GO + ATRA (doustnie); HCT – (ang. hematopoietic cell transplantation) przeszczep komórek krwiotwórczych; HDAC, HiDAC – (ang. High dose Cytarabine) wysokie dawki cytarabiny; HMA – (ang. hypomethylating agent) środki hipometylujące; HSCT – (ang. haematopoietic stem cell transplant) przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; IDA – idarubicyna; IDAC – (ang. intermediate-dose cytarabine) średnie dawki cytarabiny; LDAC – (ang. low-dose cytarabine) niskie dawki cytarabiny; MEC – schemat leczenia: mitoksantron + etopozyd + cytarabina; MIDAM – schemat leczenia: cytarabina + mitoksantron + GO; MITO-FLAG – schemat leczenia: cytarabina + mitoksantron + fludarabina + G-CSF; MRD – (ang. matched related donor) zgodny dawca rodzinny; MTZ – (ang. mitoxantrone) mitoksantron; MUD – (ang. matched unrelated donor) zgodny dawca niespokrewniony; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; NHS – National Health System; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; NOVE – schemat leczenia: mitoksantron + etopozyd; PR – (ang. partial response/partial remission) częściowa odpowiedź; PRD – (ang. primary refractory disease) pierwotnie oporna choroba; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; s.c. – (łac. sub cutis, ang. subcutaneous) podskórnie; WM NHS – West Midland National Health System

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Do czasu zakończenia prac nad raportem nie otrzymano żadnej opinii.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 32) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ostra białaczka szpikowa (ICD10 - C92.0), są następujące substancje czynne: bleomycyna, busulfan, cisplatyna, cyklofosamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, hydroksykarbamid, idarubicyna, ifosfamid, karboplatyna, kladrybina, melfalan (tabl.), merkaptopuryna, metotreksat, pegaspargaza, tioguanina, tretynoina, winkrystyna oraz klofarabina¹, azacytydyna² i posakonazol³ (część C załącznika do obwieszczenia MZ).

Od 1 maja 2021 r. refundacją objęto także midostaurynę w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10 C92.0)”. Do programu kwalifikowani są dorośli pacjenci z noworozpoznaną ostrą białaczką szpikową z udokumentowaną obecnością mutacji genu FLT3, kwalifikujący się do intensywnej chemioterapii indukującej

Zgodnie z wykazem substancji czynnych zawartych w lekach sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonych w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo Farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r. poz. 944, z późn. zm.) z rozpoznaniem według ICD-10, stanowiącym Załącznik nr 2 do Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz. U. z 2021 r. poz. 290 z późn. zm.) we wskazaniu ostra białaczka szpikowa (ICD10 - C92.0) refundowane są także: daunorubicyna, lomustyna, melfalan (inj.), mitoksantron, prokarbazyna i windezyna.

Przeszczepienie komórek krwiotwórczych finansowane jest w ramach systemu JGP: S21 – przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych, S22 – przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA, S23 – przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego (zgodnie z Załącznikiem nr 1a do Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 55/2021/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne).

¹ We wskazaniu: ostra białaczka szpikowa u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których zdiagnozowano pierwotnie oporną ostrą białaczkę szpikową lub jej pierwszą wznowę oporną na leczenie II linii oraz u dzieci i młodzieży do ukończenia 18 roku życia, u których stwierdzono drugą wznowę ostrej białaczki szpikowej.

² We wskazaniu: ostra białaczka szpikowa z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO, u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

³ We wskazaniu: nawrót ostrej białaczki szpikowej u dzieci poniżej 18 roku życia.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	(...) leczenie chorych na AML nie jest oparte o jeden schemat terapeutyczny, a uzależnione jest od wielu czynników (m.in. wieku chorego). Najczęściej jednak w celu indukcji remisji stosuje się tzw. schemat „7 + 3”, tj. cytarabina stosowana w dniach 1.-7. w skojarzeniu z antybiotykiem antracyklinowym (daunorubicyną lub idarubicyną) stosowanymi w dniach 1.-3. Do schematu możliwe jest dodanie kładrybiny lub leku ukierunkowanego na zmiany molekularne (w tym schemat 7 + 3 w skojarzeniu z midostauryną w przypadku chorych na AML z mutacją FLT3). Natomiast podstawą leczenia konsolidacyjnego jest chemioterapia z zastosowaniem wysokich dawek cytarabiny (tzw. HiDAC lub HDAC) z ewentualnymi modyfikacjami. Możliwe jest także powtórne zastosowanie schematów zalecanych w ramach leczenia indukującego lub przeprowadzenie allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Dotychczas nie opracowano jednego powszechnie stosowanego schematu postępowania terapeutycznego u chorych na AML z nawrotem choroby lub opornością na leczenie.	
FLAG-IDA (cytarabina + fludarabina + G-CSF + idarubicyna)		Wybór komparatorów uznano za prawidłowy.
MEC (mitoksantron + etopozyd + cytarabina)		
LDAC (niskie dawki cytarabiny)		
Azacetydyna		
CLAG-M (kładrybina + cytarabina + G-CSF + mitoksantron)		
	Na podstawie powyżej przedstawionych informacji przyjęto, że potencjalnymi komparatorami dla gilterytyribu w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, są: <ul style="list-style-type: none"> – FLAG-IDA (cytarabina + fludarabina + G-CSF + idarubicyna); – MEC (mitoksantron + etopozyd + cytarabina); – LDAC (niskie dawki cytarabiny); – Azacetydyna. – CLAG-M (kładrybina + cytarabina + G-CSF + mitoksantron). 	

Zgodnie z aktualnie obowiązującym obwieszczeniem MZ z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, od 1 maja 2021 r. zaczął obowiązywać nowy program lekowy B.114 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10 C92.0)”, w ramach którego finansowana jest midostauryna. Zgodnie z kryteriami włączenia, do programu kwalifikują się pacjenci z **noworozpoznaną** ostrą białaczką szpikową (ang. acute myeloid leukaemia – AML) z udokumentowaną obecnością mutacji genu FLT3 (wewnątrzrandemowej duplikacji [ITD] lub mutacji w obrębie domeny kinazy tyrozynowej [TKD]). Biorąc pod uwagę powyższe, należy uznać że midostauryna nie stanowi komparatora dla gilterytyribu, gdyż obejmuje inną populację docelową, tj. pacjentów z noworozpoznaną ostrą białaczką szpikową, nie zaś oporną na leczenie lub nawrotową AML.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa leku Xospata (gilterytytib) stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową z mutacją genu FLT3 z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kryteriów selekcji badań zastosowanych w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z: <ul style="list-style-type: none"> • ostrą białaczką szpikową; • opornością na leczenie lub nawrotem AML; • potwierdzoną mutacją FLT3. 	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. populacja pediatryczna, chorzy na APL, chorzy wcześniej nieleczeni.	-
Interwencja	Gilterytytib stosowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Xospata, tj. p.o. w dawce początkowej – 120mg (trzy tabletki po 40mg) raz na dobę stosowany przez 28 dni (pełny cykl leczenia). Leczenie należy kontynuować do czasu, kiedy chory nie będzie już odnosił korzyści klinicznych lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.	Inna niż wymieniona, np. GIL stosowany w innych dawkach/schematach terapeutycznych.	Należy zwrócić uwagę, iż zgodnie z ChPL Xospata, dawkowanie gilterytytibu można zmniejszyć do 80 mg na dobę, a także zwiększyć do 200 mg na dobę, w zależności od uzyskiwanej odpowiedzi na leczenie czy też występujących działań niepożądanych.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • LoDAC - niskie dawki cytarabiny; 40 mg (2x 20mg) s.c. lub i.v. przez 10 dni; • Azacytydyna w dawce 75 mg/m² s.c. lub i.v. przez 7 dni. • MEC: <ul style="list-style-type: none"> - Mitoksantron 8 mg/m² i.v. przez 5 dni; - Etopozyd 100 mg/m² i.v. przez 5 dni; - Cytarabina 1000 mg/m² i.v. przez 5 dni. • FLAG-IDA: <ul style="list-style-type: none"> - Idarubicyna 10 mg/m² i.v. przez 3 dni; - Cytarabina 2000 mg/m², i.v. przez 5 dni; - Fludarabina 30 mg/m² i.v. przez 5 dni; - G-CSF 300 µg/m² s.c. lub i.v. przez 5 dni. • CLAG-M <ul style="list-style-type: none"> - Mitoksantron 10 mg/m² i.v. przez 3 dni; - Cytarabina 2000 mg/m², i.v. przez 5 dni; - Kladyrybina 5 mg/m² i.v. przez 5 dni; - G-CSF 300 µg/m² s.c. lub i.v. przez 6 dni. 	Niezgodny z założeniami.	-
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparatory włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.	nie dotyczy	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	nie dotyczy	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń (niepowodzenia terapii/progresji choroby/zgonu; EFS, ang. <i>event-free survival</i>); • przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>); • odpowiedź na leczenie (m.in. remisja, nawrót choroby, obecność choroby resztkowej); • jakość życia związana ze zdrowiem; • profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założeniami, np. dotyczące farmakokinetyki.	-
	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki	-
	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). • Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji). • Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. 	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe. Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora.	-
	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założeniami.	-
	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.	-
Inne kryteria	Publikacje pełnotekstowe Komentarz: Do analizy włączano również materiały konferencyjne, w przypadku, gdy zawierały dodatkowe dane względem publikacji pełnotekstowej.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście	-
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid), Cochrane Library, rejestrach badań klinicznych (National Institutes of Health, EU Clinical Trials Register). Ponadto przeszukano strony urzędów i instytucji zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (m.in. EMA, FDA, URPL) oraz bibliografie publikacji włączonych do przeglądu po selekcji abstraktów. Jako datę wyszukiwania podano 12.04.2021 r.

Selekcja badań została przeprowadzona niezależnie przez dwie osoby, w przypadku braku zgodności decyzję podejmowano na drodze konsensusu z udziałem trzeciego analityka.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia oraz metodyki selekcji abstraktów.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji, wskazanych komparatorów oraz wnioskowanego wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 05.05.2021 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- jedno badanie pierwotne z randomizacją (RCT), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo gilterytynibu (GIL) oraz chemioterapii ratunkowej (ADMIRAL, opisane na podstawie 8 publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy systematycznej – publikacji pełnotekstowych oraz abstraktów konferencyjnych);
- jedno badanie jednoramienne I/II fazy oceniające bezpieczeństwo i tolerancję GIL (CHRYSALIS, opisane na podstawie 4 publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy systematycznej – publikacji pełnotekstowych oraz abstraktów konferencyjnych),
- jedno retrospektywne badanie obserwacyjne (Yilmaz 2020).
- dwa opracowania wtórne: Majothi 2020 – przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający różne inhibitory FLT3 stosowane w leczeniu AML oraz Megias-Vericat 2020 – przegląd systematyczny opisujący interakcje typu lek-lek inhibitorów małocząsteczkowych stosowanych w leczeniu AML.

W ramach niniejszej AKL szczegółowo zaprezentowano wyniki pochodzące z badania ADMIRAL, natomiast wyniki pochodzące z badań CHRYSALIS oraz Yilmaz 2020 zostały przedstawione skrótowo. Badanie CHRYSALIS jest badaniem I/II fazy i stanowi uzupełnienie do głównego badania włączonego do AKL, natomiast badanie Yilmaz jest badaniem z niższego poziomu dowodów naukowych (badanie obserwacyjne).

Włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy opracowania wtórne (Majothi 2020 oraz Megias-Vericat 2020) są badaniami o niskiej jakości (rozdz. 4.1.3.2.), w związku z czym w niniejszej AKL przedstawiono wyłącznie główne wnioski pochodzące z ww. publikacji (rozdz. 4.3).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących lub pozwalających na porównanie pośrednie wnioskowanej interwencji z jednym z komparatorów – CLAG-M. Biorąc jednak pod uwagę fakt, iż jest to jedna z technologii alternatywnych postanowiono w ramach niniejszej AKL przedstawić skrótowo wyniki pochodzące z metaanalizy Zhou 2019, w której analizowano skuteczność i profil bezpieczeństwa kladrybiny w populacji pacjentów z nawrotową ostrą białaczką szpikową (szczegóły w rozdz. 4.3).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 10. Skrótowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
ADMIRAL (NCT02421939; publikacje: EMA 2019, Perl 2019 abstrakty konferencyjne: Levis 2020, Perl 2020, Perl 2020a, Cella 2019, Cella 2019a) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Astellas Pharma	- międzynarodowe, wielośrodkowe badanie (107 ośrodków w 14 krajach); - badanie III fazy; - badanie otwarte; - randomizowane w stosunku 2:1 (GIL, ChT ratunkowa), randomizację stratyfikowano wg odpowiedzi na poprzednią terapię i wybraną ChT; - interwencje: GIL 120 mg intensywna ChT: MEC, FLAG-IDA mało intensywna ChT: niskie dawki cytarabiny, azacytydyna - 28-dniowe cykle: kwalifikacja do oceny odpowiedzi przy intensywnej ChT w/po 15 dniu – czy potrzebny kolejny cykl – ocena 1 dnia 2 cyklu; GIL i mało intensywna ChT kontynuowana do momentu	<u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli ≥ 18 r.; - pierwotna lub wtórna AML (po MDS); - AML z opornością po 1-2 cyklach ChT indukcyjnej (zawierającej antracyklinę) lub nawrót choroby po uzyskaniu remisji; - jeśli pacjent nie mógł przyjmować leczenia opartego o antracyklinę, mógł zostać włączony do badania pod warunkiem przyjęcia co najmniej jednego cyklu leczenia inną terapią standardową, która została oceniona przez badaczy za właściwą w celu indukowania remisji; - ECOG PS ≤ 2 ; - na etapie włączania badano szpik i krew pod kątem mutacji FLT3 (ITD, TKD D835 lub I836) w laboratorium centralnym (włączenie na podstawie lokalnej diagnozy było możliwe wyłącznie dla pacjentów z chorobą szybko proliferującą); - dozwolone było wcześniejsze stosowanie sorafenibu lub midostaurynu jako terapii indukcyjnej w pierwszej linii, konsolidacyjnej lub podtrzymującej;	<u>Pierwszorzędowy:</u> - OS; - odsetek pacjentów, którzy uzyskali CR z pełną lub częściową odpowiedzią hematologiczną <u>Pozostałe (wybrane):</u> - EFS (definiowany jako brak niepowodzenia – nawrót lub brak remisji – lub zgon); - odsetek pacjentów z CR; - bezpieczeństwo (AEs, parametry życiowe, wyniki testów laboratoryjnych) - wyniki raportowane przez pacjentów (EQ- 5D-5L)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>stwierdzenia braku klinicznych korzyści lub efektów toksycznych lub innych kryteriów przerwania leczenia – ocena 1 dnia 2 i 3 cyklu, następnie co 2-3 cykle;</p> <p>- nie dozwolone było przechodzenie do innych grup;</p> <p>- jeśli pacjent z grupy GIL nie uzyskał CRc przy dawce 120 mg, można było ją zwiększyć do 200 mg;</p> <p>- jeśli pacjent uzyskał odpowiedź i został zakwalifikowany do przeszczepu, terapię GIL w ramach badania można było wznowić 30-90 dni po przeszczepie (o ile nie doszło do odrzucenia lub niekontrolowanych komplikacji);</p> <p>- czas obserwacji: 20 października 2015 – 20 lutego 2018</p> <p>- mediana okresu obserwacji: 17,8 m-ca</p> <p>- otrzymanie wcześniejszego HCT nie wpływało na przypisanie pacjentów do schematów ChT;</p>	<p>- pacjenci musieli kwalifikować się do wybranej wcześniej ChT ratunkowej;</p> <p>- stężenie AlAT i AspAT w surowicy $\leq 2,5x$ większe od GGN;</p> <p>- bilirubina całkowita $\leq 1,5x$ większe od GGN;</p> <p>- stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5x$ większe od GGN lub szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego $>50\text{ml/min.}$;</p> <p>- pacjenci musieli być w stanie przyjmować lek doustnie;</p> <p>- kobiety w okresie menopauzy lub po zabiegu ubezpłodnienia;</p> <p>- należy stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie badania i 180 po ostatnim przyjęciu terapii;</p> <p>- negatywny test ciążowy podczas badania przesiewowego;</p> <p>- nie karmić piersią w trakcie badania i 60 dni po ostatnim przyjęciu terapii;</p> <p>- nie wolno oddawać komórek jakowych/nasienia w trakcie badania i 180/120 dni po ostatnim przyjęciu terapii;</p> <p>- pacjent nie może uczestniczyć w innym interwencyjnym badaniu klinicznym podczas przyjmowania terapii</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- APL;</p> <p>- CML w przełomie blastycznym (BCR-ABL dodatnia);</p> <p>- wtórna AML (wynikająca z innych nowotworów – poza MDS);</p> <p>- pacjent ma drugi lub kolejny nawrót hematologiczny lub przeszedł terapię ratującą z powodu choroby opornej;</p> <p>- aktywna klinicznie białaczka OUN;</p> <p>- nowotwór złośliwy (poza pacjentami wolnymi od choroby ≥ 5 lat), pacjenci z nowotworami skóry innymi niż czerniak, rakiem in situ lub śródnowotworową neoplazją szyjki macicy kwalifikowali się do badania niezależnie od czasu trwania choroby, o ile ostateczne leczenie zostało zakończone, pacjenci z lokalnym rakiem prostaty bez oznak nawrotu lub progresji, kwalifikowali się do badania, jeśli rozpoczęto terapię hormonalną, nowotwór został usunięty chirurgicznie lub rozpoczęto ostateczną radioterapię;</p> <p>- wcześniejsze stosowanie ASP2215 lub innymi FLT3i (poza sorafenibem i midostauryną, jw.);</p> <p>- istotne klinicznie nieprawidłowości krzepnięcia (np. rozlane wykrzepianie wewnątrzmaciczne);</p> <p>- poważna operacja w ciągu 4 tyg. przed podaniem pierwszej dawki,</p> <p>- zastoinowa niewydolność serca klasy 3/4 wg NYHA,</p> <p>- zastoinowa niewydolność serca klasy 3/4 wg NYHA w historii, chyba, że przesiewowe badanie echokardiograficzne wykonane w ciągu 3 mies. przed włączeniem do badania wykazało frakcję wyrzutową lewej komory $\geq 45\%$;</p> <p>- pacjent wymaga leczenia silnymi induktorami cytochromu P450 (CYP) A;</p> <p>- pacjenci ze średnią QTcF > 450 ms podczas badań przesiewowych;</p> <p>- zespół długiego odcinka QT podczas badań przesiewowych;</p>	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> - hipokaliemia i hipomagnezemia (poniżej DGN) podczas badań przesiewowych; - przyjmowanie silnych inhibitorów glikoproteiny P (P-gp) – z wyjątkiem koniecznych w opiece; - przyjmowanie leków ukierunkowanych na serotoninowy receptor 5-hydroksytryptaminowy 1 (5HT1R) lub receptor 5-hydroksytryptaminowy 2B (5HT2BR) lub nieswoisty receptor sigma – z wyjątkiem koniecznych w opiece; - aktywne, niekontrolowane zakażenia (w tym HBV, HCV, HIV) - inne przyczyny uniemożliwiające udział w badaniu; - aktywna, klinicznie istotna GVHD lub leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami z powodu GVHD; - mutacja FLT3 inna niż: FLT3-ITD, FLT3-TKD/D835 lub FLT3-TKD/I836 <p><u>Liczba pacjentów:</u> 371 GIL: 247 ChT: 124 60,6% nawrotowa AML 39,4% oporna AML</p>	
<p>CHRYSALIS (publikacje: Altman 2021, EMA 2019, Perl 2017 abstrakty konferencyjne: Perl 2020) <u>Źródło finansowania:</u> Astellas Pharma, Associazione Italiana Ricerca sul Cancro</p>	<ul style="list-style-type: none"> - międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie (28 ośrodków w USA, Francji, Niemczech i we Włoszech), - badanie I/II fazy, z eskalacją dawki, - okres obserwacji: październik 2013 – listopad 2015, - badanie niezaślepiione, nierandomizowane, - dawka: 20-450 mg GIL p.o., - 7 kohort przyjmujących różne dawki GIL (20-450 mg), ≥ 3 pacjentów w każdej grupie (przeniesienie do grupy z większą dawką zależało od decyzji komisji, dawkę można było stopniowo zwiększać do zaobserwowania ≥ 2 DLT w kohorcie 3-6 pacjentów) 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dorośli ≥ 18 r.; - pierwotna lub wtórna AML; - ECOG PS ≤ 2; - oporność po ≥ 1 cyklu ChT indukcyjnej lub nawrót choroby po uzyskaniu remisji po wcześniejszym leczeniu; - obecność mutacji FLT3 nie była konieczna do włączenia, ale ≥ 10 pacjentów z lokalnie potwierdzonymi mutacjami (ITD lub aktywująca mutacja punktowa) musiało zostać włączonych do kohort na każdym poziomie dawki; - stężenie AlAT i AspAT w surowicy $\leq 2,5x$ większe od GGN; - stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5x$ większe od GGN lub szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego >50ml/min. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zastoinowa niewydolność serca klasy 3/4 wg NYHA, - zastoinowa niewydolność serca klasy 3/4 wg NYHA w historii, chyba, że przesiewowe badanie echokardiograficzne wykonane w ciągu 3 mies. przed włączeniem do badania wykazało frakcję wyrzutową lewej komory $\geq 45\%$; - zespół długiego odcinka QTc podczas badań przesiewowych; - aktywne, niekontrolowane zakażenia (w tym HBV, HCV, HIV) <p><u>Liczba pacjentów:</u> 252 194 z mutacjami FLT3</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - bezpieczeństwo (gdy ≥ 2 DLT wystąpiło na poziomie określonej dawki, niższa dawka była uznawana za MTD); - tolerancja; - farmakokinetyka <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeciwbiałaczkowe działanie GIL; - ocena interakcji typu lek-lek (DDI); - aktywność przeciwnowotworowa GIL w odniesieniu do mutacji FLT3, C-CBL, AXL
<p>Yilmaz 2020 <u>Źródło finansowania:</u> MD Anderson Cancer Center Support Grant (CCSG) CA016672, MD Anderson Cancer</p>	<ul style="list-style-type: none"> - badanie obserwacyjne, retrospektywne - jednośrodkowe (MD Anderson Cancer Center na Uniwersytecie w Teksasie, USA) - okres zbierania danych: listopad 2006 – grudzień 2019 - stosowane terapie: 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dorośli ≥ 18 r.; - nowozdiagnozowana lub R/R AML z mutacją FLT3-ITD lub FLT3-D835; - pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną terapię opartą na FLT3i 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - CRc i przeżycie (OS, EFS) przy sekwencyjnym stosowaniu terapii opartych na FLT3i - porównanie częstości CRc, OS, EFS między grupami stosującymi

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Center Leukemia SPORE CA100632, Charif Souki Cancer Research Fund, MD Anderson Moon Shots Program	monoterapia FLT3i; FLT3i w skojarzeniu z intensywną chemioterapią cytotoksyczną lub mało intensywną terapią (FLT3i: sorafen b, midostaurin, quizartin b, gilteritinib, crenolanib, pojedyncze przypadki zastosowania innych substancji: AP24534, CEP701, E6201, FLX925, KW2449, SAR103168, SEL25, TG02)	- leczeni w MD Anderson Cancer Center na Uniwersytecie w Teksasie między 11.2006 a 12.2019 <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd <u>Liczba pacjentów:</u> 239 Kohorta 1: pacjenci, którzy otrzymali FLT3i w pierwszej linii leczenia, po której następowały terapie ratunkowe (56) Kohorta 2: pacjenci, którzy otrzymywali FLT3i w ramach terapii ratunkowej (183)	FLT3i w monoterapii lub w skojarzeniu

Skróty: AIAT – aminotransferaza alaninowa; AML – (ang. Acute Myeloid Leukaemia) ostra białaczka szpikowa; APL – (ang. acute promyelocytic leukemia) ostra białaczka promielocytowa; AspAT – aminotransferaza asparaginowa; ChT – (ang. chemotherapy) chemioterapia; CI – (ang. confidence interval) przedział ufności; CML – (ang. chronic myeloid leukemia) przewlekła białaczka szpikowa; CR – (ang. complete remission) całkowita remisja; CR/CRh – (ang. complete remission and complete remission with partial hematological recovery) całkowita remisja i całkowita remisja z częściową regeneracją hematologiczną; CRc – (ang. composite complete remission) złożona odpowiedź na leczenie, suma CR, CRi i CRp; CRh – (ang. complete remission with partial hematological recovery) całkowita remisja z częściową regeneracją hematologiczną; CRi – (ang. complete remission with incomplete hematologic recovery) całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną; CRp – (ang. complete remission with incomplete platelet recovery) całkowita remisja z niepełną regeneracją płytek krwi; DDI – (ang. drug-drug interaction) interakcje typu lek-lek; DGN – dolna granica normy; DLT – (ang. dose-limiting toxicity) toksyczność limitująca dawkę; ECOG PS – Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EFS – (ang. event-free survival) przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń; EMA – (ang. European Medicines Agency) Europejska Agencja Leków; EQ-5D-5L VAS – (ang. The European Quality of Life Group 5 Dimensions 5 Level Visual Analog Scale) kwestionariusz oceniający jakość życia związaną ze zdrowiem u pacjentów z wykorzystaniem wizualnej skali analogowej; FLAG – schemat leczenia: fludarabina + wysokie dawki cytarabiny + G-CSF; FLT3i – inh bityry FLT3; GGN – górna granica normy; GIL – gilterytynib; GVHD – (ang. Graft-Versus-Host Disease) choroba przeszczep przeciw gospodarzowi; HBV – wirus zapalenia wątroby typu B; HCT – (ang. hematopoietic cell transplantation) przeszczep komórek krwiotwórczych; HCV – wirus zapalenia wątroby typu C; HIV – ludzki wirus niedoboru odporności; HR – (ang. hazard ratio) ryzyko względne; HSCT – (ang. haematopoietic stem cell transplant) przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; IDA – idarubicyna; LFS – (ang. leukemia-free survival) przeżycie wolne od białaczki; MDS – (ang. myelodysplastic syndrome) zespół mielodysplastyczny; MEC – schemat leczenia: mitoksantron + etopozyd + cytarabina; mies. – miesiące; MTD – (ang. maximum tolerated dose) maksymalna dawka tolerowana; NE – (ang. not evaluable) nie oceniano; NNH – (ang. number needed to harm) liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego; NYHA – (ang. New York Heart Association) Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; OR – (ang. odds ratio) iloraz szans; ORR – (ang. overall response rate) odsetek odpowiedzi na leczenie; OS – (ang. overall survival) przeżycie całkowite; OUN – ośrodkowy układ nerwowy; p.o. – doustnie; PR – (ang. partial response/partial remission) częściowa odpowiedź; QTcF – (ang. mean of triplicate Fridericia-corrected QT interval) średnia z trzykrotnego odstępu QT z korekcją Fridericia; R/R – (ang. relapsed or refractory) nawrotowa lub oporna; RD – (ang. risk difference) różnica ryzyka; TEAE – (ang. treatment emergent adverse events) zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach 3.6., 7.6., 7.8. AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę wiarygodności randomizowanego badania ADMIRAL przeprowadzonego zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*. Zgodnie z tą oceną badanie ADMIRAL charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich ocenianych domenach. Ocena przeprowadzona przez wnioskodawcę jest niezgodna z oceną analityków Agencji, gdyż biorąc pod uwagę brak zaślepienia w badaniu ADMIRAL, dla domen „zaślepienie badaczy i pacjentów” oraz „zaślepienie oceny efektów” zasadnym wydaje się wskazanie, iż ryzyko błędu jest niejasne.

Tabela 11. Ocena ryzyka błędu badania ADMIRAL na podstawie narzędzia RoB 2

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne rodzaje błędów
ADMIRAL	niskie	niskie	niejasne	niejasne	niskie	niskie	niskie

Ponadto badanie ADMIRAL oceniono w skali Jadad, oceniając je na 3/5, wskazując, że badanie nie było zaślepienie (*brak zaślepienia, brak opisu zaślepienia*).

Badanie jednoramienne (CHRYSALIS) oceniono zgodnie ze skalą NICE na 7/8 (*brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno*).

Badanie obserwacyjne (Yilmaz 2020) oceniono w skali NOS dla badań kohortowych. Przyznano 4 gwiazdki w zakresie doboru próby, dwie w zakresie porównywalności oraz jedną w zakresie oceny efektów zdrowotnych.

Opracowania wtórne oceniono w skali AMSTAR 2, zgodnie z którą jakość publikacji Majothi 2020 oceniono jako niską, zaś publikacji Megias-Vericat 2020 jako bardzo niską.

Oceny badań CHRYSALIS, Yilmaz 2020 oraz opracowań wtórnych przeprowadzone przez wnioskodawcę są zgodne z ocenami analityków Agencji.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- W badaniu ADMIRAL w ramach chemioterapii ratunkowej (ChR) wysokiej intensywności choroby stosowali FLAG-IDA lub MEC, natomiast w przypadku chemioterapii niskiej intensywności choroby otrzymywali LoDAC lub azacytydynę. Należy zauważyć, iż w badaniu przedstawiono porównanie GIL względem ChR dla wszystkich chorych łącznie, niezależnie od zastosowanej chemioterapii ratunkowej.
- W badaniu ADMIRAL jedną z mierzonych odpowiedzi na leczenie stanowiła całkowita remisja z niepełną regeneracją płytek krwi (CRp), której nie zdefiniowano w wytycznych IWG [Cheson 2013]. Ponadto wytyczne IWG są bardziej rygorystyczne w definicji CRi w stosunku do tej przedstawionej w badaniu. Zgodnie z wytycznymi CRi to kryteria CR, z przetrwałą neutropenią ($<1,0 \times 10^9/L$) lub ewentualną niepełną regeneracją płytek. Podczas, gdy w badaniu definicja CRi obejmuje kryteria CR, z utrzymującą się neutropenią ($<1,0 \times 10^9/L$) i z niepełną regeneracją płytek lub bez niej. Przy zastosowaniu definicji wg IWG obserwowany jest spadek częstości występowania CRi zarówno w grupie stosującej GIL jak i ChR (z 54% na 34% w ramieniu GIL oraz z 22% na 13% w ramieniu ChR). W opinii EMA 2019 bazując na tych danych nie jest jasne czy zmodyfikowane kryteria CRi są lepsze do oceny skuteczności gilterytynibu.
- W abstraktach konferencyjnych (ab. konf. Cella 2019, ab. konf. Cella 2019a) do badania ADMIRAL przedstawiono ocenę jakości życia jedynie dla grupy stosującej gilterytynibu.
- Do analizy włączono badanie jednoramienne CHRYSALIS fazy I/II, którego głównym celem była ocena bezpieczeństwa i tolerancji, w tym określenie maksymalnej dawki tolerowanej (MTD) gilterytynibu u chorych z nawrotową lub oporną na leczenie AML oraz określenie parametrów farmakokinetycznych leku. Analiza skuteczności stanowiła natomiast eksploracyjny punkt końcowy.
- Mutacja genu FLT3 nie stanowiła kryterium włączenia do badania CHRYSALIS, jednak metodyka badania zakładała włączenie ≥ 10 chorych z lokalnie potwierdzonymi mutacjami FLT3 do każdej z grup leczonych inną dawką GIL. Ponadto grupa stosująca dawkę GIL 120 mg została tak utworzona, aby obejmowała wyłącznie chorych z mutacją genu FLT3.
- Ocenę bezpieczeństwa gilterytynibu na podstawie badania CHRYSALIS przedstawiono dla wszystkich grup łącznie, czyli chorych stosujących GIL w różnych dawkach tj. 20, 40, 80, 120, 200, 300 i 450 mg.
- W badaniu ADMIRAL nie zastosowano zaślepienia, co potencjalnie może stanowić ograniczenie analizy, gdyż zwiększa ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z późniejszą oceną punktów końcowych (ang. detection bias).
- Zgodnie z informacją podaną przez autorów publikacji Perl 2019 mała liczebność wyodrębnionych podgrup oraz porównania wielokrotnie ograniczają moc statystyczną i rozstrzygalność analiz w podgrupach.
- Przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń (EFS) zdefiniowane jest jako czas od randomizacji do wystąpienia udokumentowanego nawrotu choroby (z wykluczeniem nawrotu po częściowej remisji), niepowodzenia leczenia lub zgonu w czasie 30 dni od podania ostatniej dawki leku, w zależności co nastąpiło pierwsze. W grupie stosującej chemioterapię niskiej intensywności częstość występowania CRc (CR/CRi/CRp) wyniosła jedynie 4%, zatem EFS w grupie ChR dotyczyło głównie chorych stosujących chemioterapię ratunkową wysokiej intensywności. Nawrót choroby określano na podstawie biopsji szpiku kostnego wykonanej przez laboratorium centralne. Istotnym jest, iż w przypadku chorych, u których nie stwierdzono nawrotu choroby, niepowodzenia leczenia lub zgonu – EFS zostało ocenzone w dniu ostatniej oceny. Chorzy z grupy ChR wysokiej intensywności mogli stosować interwencję przez 1-2 cykli. Zatem w przypadku wszystkich chorych którzy stosowali ChR wysokiej intensywności i odnotowali odpowiedź na leczenie oraz rozpoczęli okres przedłużonej obserwacji ich dane do EFS po 1 i 2 miesiącach po randomizacji zostały ocenzone. Ogranicza to użyteczność EFS zdefiniowanego na poziomie protokołu.
- Zgodnie z założeniem badania ADMIRAL chorych określano jako opornych na leczenie po otrzymaniu 1 cyklu terapii indukcyjnej, natomiast zgodnie z wytycznymi ELN są to chorzy po 2 cyklach terapii indukcyjnej.
- W badaniu Yilmaz 2020 nie określono dawkowania gilterytynibu.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Nie odnaleziono badań obserwacyjnych umożliwiających ocenę praktycznej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji.
- Nie odnaleziono przeglądów spełniających kryteria systematyczności.
- Nie zidentyfikowano badań pozwalających na porównanie pośrednie z CLAG-M, w związku z czym podjęto próbę porównania pośredniego z tym komparatorem, w wyniku przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono jednak badań pozwalających na wykonanie takiego porównania.

Komentarz analityka Agencji:

Wnioskodawca nie uwzględnił schematu CLAG-M, który był wymieniany wśród terapii stosowanych w Polsce przez ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę: w opinii 3 spośród 6 ekspertów schemat CLAG-M stosowany jest u 35-45% pacjentów, w związku z czym jego pominięcie w analizie klinicznej wydaje się być znacznym ograniczeniem. Jednakże nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących lub pozwalających na porównanie pośrednie wnioskowanej interwencji ze schematem CLAG-M. Biorąc pod uwagę, iż jest to jeden z wybranych komparatorów, w ramach niniejszej AKL postanowiono przedstawić poglądowo wyniki pochodzące z metaanalizy Zhou 2019, w której analizowano skuteczność i profil bezpieczeństwa kładrybiny w populacji pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową (szczegóły w rozdz. 4.3).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Badanie ADMIRAL

Pierwszorzędowe punkty końcowe – przeżycie całkowite oraz odpowiedź na leczenie

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi było przeżycie całkowite oraz odsetek pacjentów, którzy uzyskali CR z pełną lub częściową odpowiedzią hematologiczną.

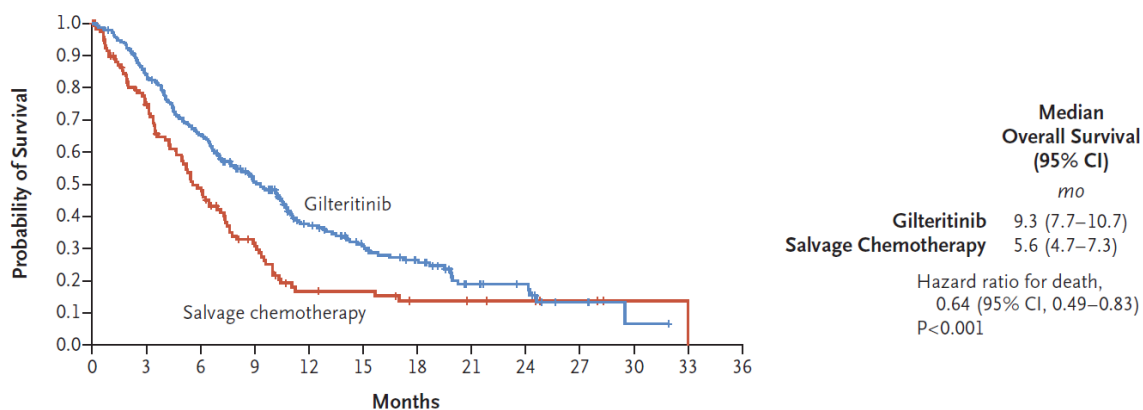
Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności dla porównania GIL vs ChT ratunkowa w zakresie OS

Punkt końcowy	Publikacja	Okres obserwacji (mediana) [mies.]	GIL		ChT ratunkowa		HR (95% CI) wartość p
			N	mediana (95% CI) [mies.]	N	mediana (95% CI) [mies.]	
Analiza bez cenzurowania							
OS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Perl 2019	17,8	247	9,3 (7,7; 10,7)	124	5,6 (4,7; 7,3)	0,64 (0,49; 0,83) p<0,001
Analiza z cenzurowaniem[§]							
OS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Perl 2019	17,8	247	8,3 (6,7; 10,2)	124	5,3 (4,3; 6,1)	0,58 (0,43; 0,76) p≤0,0001

§ cenzurowanie chorych poddanych HSCT

Skróty: ChT – (ang. chemotherapy) chemioterapia; CI – (ang. confidence interval) przedział ufności; GIL – gilterytytib; HR – (ang. hazard ratio) ryzyko względne; OS – (ang. overall survival) przeżycie całkowite

A Overall Survival



No. at Risk

Gilteritinib	247	206	157	106	64	44	31	14	11	4	1	0	0
Salvage chemotherapy	124	84	52	29	13	12	8	7	5	3	1	0	0

Rysunek 1. Wykres Kaplana-Meyera dla OS dla GIL i ChT ratunkowej z badania ADMIRAL

W grupie przyjmującej gilterytytib w porównaniu do grupy przyjmującej chemioterapię ratunkową wykazano statystycznie istotne dłuższe przeżycie całkowite (OS), zarówno przed jak i po cenzurowaniu pacjentów poddanych HSCT.

Tabela 13. Prawdopodobieństwo osiągnięcia OS w grupie GIL vs ChT ratunkowa

Punkt końcowy	Publikacja	Okres obserwacji (mediana) [mies.]	GIL		ChT ratunkowa		Różnica % (95% CI)
			N	% (95% CI) [%]	N	% (95% CI) [%]	
Analiza bez cenzurowania							
prawdopodobieństwo 6-mies. OS							
	EMA 2019	17,8	247	65,5 (59,2; 71,1)	124	48,9 (39,3; 57,8)	16,60 (b/d; b/d)
prawdopodobieństwo 12-mies. OS							
	EMA 2019	17,8	247	37,1 (30,7; 43,6)	124	16,7 (9,9; 25,0)	20,40 (b/d; b/d)
prawdopodobieństwo 24-mies. OS							
	EMA 2019	17,8	247	19,0 (12,8; 26,0)	124	13,8 (7,5; 22,0)	5,20 (b/d; b/d)
Analiza z cenzurowaniem[§]							
prawdopodobieństwo 6-mies. OS	EMA 2019	17,8	247	62,1 (55,1; 68,4)	124	43,5 (33,2; 53,4)	18,60 (b/d; b/d)
prawdopodobieństwo 12-mies. OS			247	30,5 (23,2; 38,0)	124	8,7 (3,6; 16,5)	21,80 (b/d; b/d)
prawdopodobieństwo 24-mies. OS			247	13,2 (7,3; 20,9)	124	5,4 (1,6; 12,6)	7,80 (b/d; b/d)

Skróty: ChT – (ang. chemotherapy) chemioterapia; CI – (ang. confidence interval) przedział ufności; EMA – (ang. European Medicines Agency) Europejska Agencja Leków; GIL – gilterytytib; OS – (ang. overall survival) przeżycie całkowite

Prawdopodobieństwo osiągnięcia 6-, 12- i 24-miesięcznego OS przedstawione w publikacji EMA 2019 jest większe w grupie stosującej GIL, przy czym największą różnicę między GIL a ChT ratunkową odnotowano dla 12-miesięcznego OS (20,4 mies. w analizie bez cenzurowania oraz 21,80 mies. z cenzurowaniem). Dla populacji bez cenzurowania

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności dla porównania GIL vs ChT ratunkowa dla punktów końcowych związanych z odpowiedzią na leczenie

Punkt końcowy	Publikacja	Okres obserwacji (mediana) [mies.]	n/N (%)		OR (95% CI) p	RD (95% CI) p
			GIL	ChR		
CRc	Perl 2019	17,8	134/247 (54,3)	27/124 (21,8)	4,26 (2,60; 6,99) p<0,001	0,32 (0,23; 0,42) p<0,001
CR/CRh	Perl 2019		84/247 (34,0)	19/124 (15,3)	2,85 (1,63; 4,96) p<0,001	0,19 (0,10; 0,27) p<0,001
CR	Perl 2019		52/247 (21,1)	13/124 (10,5)	2,28 (1,19; 4,37) p=0,013	0,11 (0,03; 0,18) p=0,005
CRh	Perl 2019		32/247 (13,0)	6/124 (4,8)	2,93 (1,19; 7,20) p=0,019	0,08 (0,02; 0,14) p=0,005
CRi	Perl 2019		63/247 (25,5)	14/124 (11,3)	2,69 (1,44; 5,03) p=0,002	0,14 (0,06; 0,22) p<0,001
CRp	Perl 2019		19/247 (7,7)	0/124 (0,0)	21,25 (1,27; 354,9) p=0,033	0,08 (0,04; 0,11) p<0,001
PR	EMA 2019		33/247 (13,4)	5/124 (4,0)	3,67 (1,40; 9,65) p=0,008	0,09 (0,04; 0,15) p<0,001
ORR (CRc/PR)	Perl 2019		167/247 (67,6)	32/124 (25,8)	6,00 (3,70; 9,72) p<0,001	0,42 (0,32; 0,51) p<0,001
Brak odpowiedzi	Perl 2019		66/247 (26,7)	43/124 (34,7)	0,69 (0,43; 1,09) p=0,113	-0,08 (-0,18; 0,02) p=0,12

Skróty: ChT – (ang. chemotherapy) chemioterapia; CI – (ang. confidence interval) przedział ufności; CR – (ang. complete remission) całkowita remisja; CR/CRh – (ang. complete remission and complete remission with partial hematological recovery) całkowita remisja i całkowita remisja z częściową regeneracją hematologiczną; CRc – (ang. composite complete remission) złożona odpowiedź na leczenie, suma CR, CRi i CRp; CRh – (ang. complete remission with partial hematological recovery) całkowita remisja z częściową regeneracją hematologiczną; CRi – (ang. complete remission with incomplete hematologic recovery) całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną; CRp – (ang. complete remission with incomplete platelet recovery) całkowita remisja z niepełną regeneracją płytek krwi; EMA – (ang. European Medicines Agency) Europejska Agencja Leków; GIL – gilterytytib; OR – (ang. odds ratio) iloraz szans; ORR – (ang. overall response rate) odsetek odpowiedzi na leczenie; PR – (ang. partial response/partial remission) częściowa odpowiedź; RD – (ang. risk difference) różnica ryzyka

Złożoną całkowitą remisję, całkowitą remisję z pełną lub częściową odpowiedzią hematologiczną (łącznie i osobno), całkowitą remisję z niepełną regeneracją hematologiczną, całkowitą remisję z niepełną regeneracją płytek krwi oraz częściową odpowiedź osiągnęło statystycznie istotnie więcej pacjentów w grupie GIL względem grupy ChT ratunkowej. Odnotowano również istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w grupie GIL względem ChT ratunkowej. Dla punktu końcowego jakim jest brak odpowiedzi na leczenie nie wykazano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami, aczkolwiek w grupie GIL względem grupy ChT odnotowano niższy odsetek pacjentów nie odpowiadających na leczenie.

Drugorzędowe punkty końcowe – przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń oraz przeżycie wolne od białaczki

Drugorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń, definiowane jako brak niepowodzenia, takiego jak nawrót, brak remisji lub zgon, a także przeżycie wolne od białaczki definiowane jako czas od pierwszego wystąpienia odpowiedzi na leczenie do udokumentowanego nawrotu choroby (z wykluczeniem nawrotu po remisji częściowej) lub zgonu.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności dla porównania GIL vs ChT ratunkowa dla drugorzędowych punktów końcowych (przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń, przeżycie wolne od białaczki)

Punkt końcowy	Publikacja	Okres obserwacji (mediana) [mies.]	GIL		ChT		HR (95% CI) wartość p
			N	Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	
EFS [mies.]							
EFS	EMA 2019	17,8	247	2,8 (1,4, 3,7)	124	0,7 (0,2; NE)	0,79 (0,58; 1,09) p=0,08
Czas przeżycia wolnego od białaczki [mies.]							
LFS	Perl 2019	17,8	134	4,4 (3,6; 5,2)	27	6,7 (2,1; 8,5)	NE (NE; NE)

Skróty: ChT – (ang. chemotherapy) chemioterapia; EFS – (ang. event-free survival) przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń; GIL – gilterytytib; HR – (ang. hazard ratio) ryzyko względne; LFS – (ang. leukemia-free survival) przeżycie wolne od białaczki; NE – nie oceniano (not evaluable)

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w długości przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń między grupą stosującą GIL a ChT ratunkową, aczkolwiek mediana EFS była dłuższa w grupie stosującej GIL względem ChT. Mediana czasu przeżycia wolnego od białaczki była krótsza w grupie GIL względem ChT.

Tabela 16. Prawdopodobieństwo osiągnięcia EFS w grupie GIL vs ChT ratunkowa

Punkt końcowy	Publikacja	Okres obserwacji (mediana) [mies.]	GIL		ChT ratunkowa	
			N	% (95% CI)	N	% (95% CI)
prawdopodobieństwo 6-mies. EFS	EMA 2019	17,8	247	33,2 (27,2; 39,3)	124	27,1 (8,2; 50,6)
prawdopodobieństwo 12-mies. EFS			247	19,8 (14,6; 25,7)	124	NE (NE; NE)
prawdopodobieństwo 24-mies. EFS			247	12,2 (6,7; 19,6)	124	NE (NE; NE)

Skróty: ChT – (ang. chemotherapy) chemioterapia; EFS – (ang. event-free survival) przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń; EMA – (ang. European Medicines Agency) Europejska Agencja Leków; GIL – gilterytytib

Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń było zbliżone w obu grupach, natomiast dla 12- i 18-miesięcznego EFS nie raportowano odsetków w grupie stosującej ChT ratunkową.

Pozostałe punkty końcowe

Pozostałymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu były: częstość występowania zgonów, wskaźnik transplantacji, czas trwania odpowiedzi na leczenie, wskaźnik transfuzji, jakość życia.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności dla porównania GIL vs ChT ratunkowa dla pozostałych punktów końcowych (częstość występowania zgonów dla analiz z/bez cenzurowaniem, wskaźnik transplantacji)

Punkt końcowy	Publikacja	Okres obserwacji (mediana) [mies.]	n/N (%)		OR (95% CI) p	RD (95% CI) p
			GIL	ChT ratunkowa		
Analiza bez cenzurowania						
częstość występowania zgonów						
	Perl 2019	17,8	171/247 (69,2)	90/124 (72,6)	0,85 (0,53; 1,37) p=0,505	-0,03 (-0,13; 0,06) p=0,5
wskaźnik transplantacji	EMA 2019	17,8	63/247 (25,5)	19/124 (15,3)	1,89 (1,07; 3,33) p=0,027	0,10 (0,02; 0,19) p=0,017

Punkt końcowy	Publikacja	Okres obserwacji (mediana) [mies.]	n/N (%)		OR (95% CI) p	RD (95% CI) p
			GIL	ChT ratunkowa		
Analiza z cenzurowaniem[§]						
częstość występowania zgonów						
	EMA 2019	17,8	142/247 (57,5)	84/124 (67,7)	0,64 (0,41; 1,01) p=0,057	-0,10 (-0,21; 0,00) p=0,051

Skróty: ChT – (ang. chemotherapy) chemioterapia; EMA – (ang. European Medicines Agency) Europejska Agencja Leków; GIL – gilterytytib; OR – (ang. odds ratio) iloraz szans; RD – (ang. risk difference) różnica ryzyka

Odnotowano istotnie statystycznie większą szansę przeszczepu w grupie GIL względem ChT ratunkowej. W publikacji EMA 2019 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zgonów między grupami, aczkolwiek występowały one rzadziej w grupie GIL.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności dla porównania GIL vs ChT ratunkowa dla pozostałych punktów końcowych (czas trwania odpowiedzi na leczenie w grupach z całkowitą remisją (CR) lub całkowitą remisją z częściową regeneracją hematologiczną (CR/CRh))

Punkt końcowy	Publikacja	Okres obserwacji (mediana) [mies.]	GIL		ChT		HR (95% CI)	IS
			N	Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)		
Czas trwania odpowiedzi na leczenie [mies.]								
CR/CRh	EMA 2019	17,8	247	11,0 (NE; NE)	124	1,8 (NE; NE)	b/d (b/d; b/d)	b/d
CR	EMA 2019		247	14,8 (11,0, NE)	124	1,8 (NE; NE)	b/d (b/d; b/d)	TAK p=0,12*

* Log-Rank test P-value = 0,1189

Skróty: ChT – (ang. chemotherapy) chemioterapia; CR – (ang. complete remission) całkowita remisja; CR/CRh – (ang. complete remission and complete remission with partial hematological recovery) całkowita remisja i całkowita remisja z częściową regeneracją hematologiczną; EMA – (ang. European Medicines Agency) Europejska Agencja Leków; GIL – gilterytytib; HR – (ang. hazard ratio) ryzyko względne; IS – istotność statystyczna; NE – (ang. not evaluable) nie oceniano

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była dłuższa w grupie GIL względem ChT, przy czym istotnie statystycznie dłuższą medianę osiągnięto dla czasu trwania odpowiedzi na leczenie w grupie z całkowitą remisją.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności dla porównania GIL vs ChT ratunkowa dla pozostałych punktów końcowych (wskaźnik transfuzji)

Punkt końcowy	Publikacja	Okres obserwacji (mediana) [mies.]	GIL		ChT	
			N	% (95%)	N	% (95%)
Wskaźnik transfuzji						
Wskaźnik utrzymania transfuzji	EMA 2019	17,8	247	59,2 (44,2; 73,0)	b/d	b/d (b/d; b/d)
Wskaźnik konwersji transfuzji			247	34,5 (27,9; 41,6)	b/d	b/d (b/d; b/d)

Skróty: ChT – (ang. chemotherapy) chemioterapia; EMA – (ang. European Medicines Agency) Europejska Agencja Leków; GIL – gilterytytib

Wskaźniki transfuzji oceniano wyłącznie w grupie stosującej GIL. Wśród 246 pacjentów włączonych do badania 49 było niezależnych od transfuzji (czerwonych krwinek i/lub płytek krwi), natomiast 197 było zależnych. Dla grupy pacjentów niezależnych od transfuzji obliczono wskaźnik utrzymania transfuzji (definiowany jako stosunek liczby chorych, którzy nie wymagali transfuzji po rozpoczęciu badania, do liczby chorych, którzy nie wymagali transfuzji na początku badania) – 59,2%, co oznacza, że 29 osób nadal nie potrzebowało przetoczeń. Natomiast w grupie pacjentów zależnych od transfuzji na początku badania obliczono wskaźnik konwersji transfuzji (definiowany jako stosunek liczby chorych, którzy nie wymagali transfuzji po rozpoczęciu badania, do liczby chorych, którzy wymagali transfuzji na początku badania) – 34,5%, co oznacza, że 68 pacjentów uniezależniło się od przetoczeń.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności dla porównania GIL vs ChT ratunkowa dla pozostałych punktów końcowych (jakość życia)

Punkt końcowy	Publikacja	Okres obserwacji (mediana) [mies.]	GIL		ChR		Różnica median
			N	Mediana zmiany	N	Mediana zmiany	
Zmiana wyniku w kwestionariuszu EQ-5D-5L							
Jakość życia wg EQ-5D-5L w skali VAS	EMA 2019	17,8	247	0	124	-3,0	3

Skróty: ChT – (ang. chemotherapy) chemioterapia; EMA – (ang. European Medicines Agency) Europejska Agencja Leków; EQ-5D-5L VAS – (ang. The European Quality of Life Group 5 Dimensions 5 Level Visual Analog Scale) kwestionariusz oceniający jakość życia związaną ze zdrowiem u pacjentów z wykorzystaniem wizualnej skali analogowej; GIL – gilterytyn b

Dla jakości życia wg EQ 5D 5L mierzonej w skali VAS nie odnotowano zmian w grupie stosującej GIL, natomiast odnotowano spadek jakości życia o 3 pkt w grupie stosującej ChT ratunkową.

Badanie CHRYSALIS (na podst. AKL wnioskodawcy, rozdz. 5)

Mediana czasu przeżycia chorych w badaniu CHRYSALIS wyniosła 246 dni (ok. 8 mies.). Częstość występowania zgonów ogółem wyniosła 43 (76,8%). W podgrupie chorych, którzy wcześniej stosowali 1 linię leczenia odnotowano 12 (85,7%) zgonów, natomiast w podgrupie chorych stosujących wcześniej więcej niż 1 linię leczenia zaobserwowano 31 (73,8%) zgonów.

Prawdopodobieństwo 8-, 12-, 26- i 52-tygodniowego przeżycia wyniosło odpowiednio 87,5%, 82,1%, 65,7% i 31,0% dla chorych z pozytywnym wynikiem mutacji FLT3. Wśród 14 (25%) chorych, którzy uprzednio stosowali 1 linię leczenia prawdopodobieństwo 6-, 12-, 24- i 32- miesięcznego przeżycia wyniosło kolejno 78,6%, 42,9%, 14,3% i 14,3%. Natomiast wśród 42 (75%) chorych, którzy stosowali >1 linię leczenia prawdopodobieństwo 6-, 12-, 24- i 32- miesięcznego przeżycia wyniosło odpowiednio 61,3%, 26,8%, 21,4% i 21,4%.

U chorych z pozytywnym wynikiem na obecność mutacji FLT3 wskaźnik całkowitej odpowiedzi na leczenie wynosił 55,4%, w tym u 12,5% chorych odnotowano całkowitą remisję. W przypadku chorych z mutacją FLT3 typu dzikiego wskaźnik ORR wynosił jedynie 14,3%, a całkowitej remisji nie wykazano u żadnego chorego. Remisję częściową odnotowano w badaniu u zbliżonego odetka chorych w obu rozpatrywanych podgrupach (odpowiednio u 8,9% i 7,1% chorych).

Badanie Yilmaz 2020 (na podst. AKL wnioskodawcy, rozdz. 3.13)

Złożoną odpowiedź na leczenie (CRc) odnotowano u 54,5 % chorych leczonych pierwszym inhibitorem FLT3 w ramach terapii ratunkowej. Wśród chorych stosujących GIL jako 1. inhibitor FLT3, 2. inhibitor FLT3 oraz 3. inhibitor FLT3 odpowiedź złożoną raportowano odpowiednio u 66,7%, 42,9% oraz 100,0% chorych.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badanie ADMIRAL

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla głównych punktów końcowych

Punkt końcowy	Publikacja	Stopień	n/N (%)		OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNH (95% CI)
			GIL	ChT ratunkowa			
Zgon	EMA 2019	-	170/246 (69,1)	81/109 (74,3)	0,77 (0,47; 1,28) p=0,321	-0,05 (-0,15; 0,05) p=0,309	-
Ciężkie TEAE prawdopodobnie związane z badanym lekiem prowadzące do zgonu		-	10/246 (4,1)	5/109 (4,6)	0,88 (0,29; 2,64) p=0,822	-0,01 (-0,05; 0,04) p=0,825	-
Ciężkie TEAE prawdopodobnie związane z badanym lekiem		-	88/246 (35,8)	16/109 (14,7)	3,24 (1,79; 5,85) p<0,001	0,21 (0,12; 0,30) p<0,001	5 (4; 9)

Punkt końcowy	Publikacja	Stopień	n/N (%)		OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNH (95% CI)
			GIL	ChT ratunkowa			
TEAE prawdopodobnie związane z badanym lekiem prowadzące do wycofania terapii		-	27/246 (11,0)	5/109 (4,6)	2,56 (0,96; 6,85) p=0,06	0,06 (0,01; 0,12) p=0,024	16 (9; 118)
TEAE prawdopodobnie związane z badanym lekiem							
TEAE prawdopodobnie związane z badanym lekiem	EMA 2019	Dowolny	206/246 (83,7)	71/109 (65,1)	2,76 (1,64; 4,63) p<0,001	0,19 (0,09; 0,29) p<0,001	6 (4; 12)
		≥3	153/246 (62,2)	57/109 (52,3)	1,50 (0,95; 2,37) p=0,081	0,10 (-0,01; 0,21) p=0,082	-
Prowadzące do redukcji dawki leku		Dowolny	31/246 (12,6)	0/109 (0,0)	32,01 (1,94; 528,0) p=0,015	0,13 (0,08; 0,17) p<0,001	8 (6; 13)
Prowadzące do przerwania terapii		Dowolny	79/246 (32,1)	3/109 (2,8)	16,71 (5,14; 54,30) p<0,001	0,29 (0,23; 0,36) p<0,001	4 (3; 5)
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)							
Ogółem	EMA 2019	Dowolny	246/246 (100,0)	107/109 (98,2)	11,47 (0,55; 240,83)	0,02 (-0,01; 0,05) p=0,153	-
		≥3	236/246 (95,9)	94/109 (86,2)	3,77 (1,63; 8,68) p=0,002	0,10 (0,03; 0,17) p=0,006	11 (7; 37)
Prowadzącego do zgonu		Dowolny	71/246 (28,9)	16/109 (14,7)	2,36 (1,30; 4,29) p=0,005	0,14 (0,05; 0,23) p=0,001	8 (5; 19)
Prowadzące do wycofania leczenia		Dowolny	58/246 (23,6)	13/109 (11,9)	2,28 (1,19; 4,36) p=0,013	0,12 (0,04; 0,20) p=0,005	9 (6; 28)
Prowadzące do redukcji dawki leku		Dowolny	35/246 (14,2)	1/109 (0,9)	17,91 (2,42; 132,54) p=0,005	0,13 (0,09; 0,18) p<0,001	8 (6; 12)
Prowadzące do przerwania terapii		Dowolny	112/246 (45,5)	5/109 (4,6)	17,39 (6,85; 44,14) p<0,001	0,41 (0,34; 0,48) p<0,001	3 (3; 3)
Występujące podczas HSCT		Dowolny	31/246 (12,6)	0/109 (0,0)	32,01 (1,94; 528,0) p=0,015	0,13 (0,08; 0,17) p<0,001	8 (6; 13)

Skróty: ChT – (ang. chemotherapy) chemioterapia; EMA – (ang. European Medicines Agency) Europejska Agencja Leków; GIL – gilterytytib; HSCT – (ang. haematopoietic stem cell transplant) przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; NNH – (ang. number needed to harm) liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego; OR – (ang. odds ratio) iloraz szans; RD – (ang. risk difference) różnica ryzyka; TEAE – (ang. treatment emergent adverse events) zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) odnotowano u wszystkich pacjentów w grupie GIL oraz u znacznej większości pacjentów w grupie ChT ratunkowej. W grupie GIL względem grupy ChT ratunkowej istotnie statystycznie częściej występowały ciężkie TEAE prawdopodobnie związane z badanym lekiem, TEAE prawdopodobnie związane z badanym lekiem prowadzących do wycofania terapii, TEAE prawdopodobnie związane z badanym lekiem: w stopniu dowolnym, prowadzące do redukcji dawki leku oraz prowadzące do przerwania terapii. Ponadto istotnie statystycznie częściej w grupie GIL względem grupy ChT ratunkowej występowały zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) w stopniu ≥3, prowadzące do zgonu, prowadzące do wycofania leczenia, prowadzące do redukcji dawki leku, prowadzące do przerwania terapii oraz występujące podczas HSCT.

W poniższej tabeli zaprezentowano zdarzenia niepożądane odnotowane w badanych grupach z podziałem na stopnie (dowolny – wszystkie zdarzenia niepożądane oraz ≥ 3 – ciężkie zdarzenia niepożądane).

Tabela 22. Zdarzenia niepożądane odnotowane podczas całego okresu obserwacji w badaniu ADMIRAL

Punkt końcowy	Publikacja	Stopień	n/N (%)		OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNH (95% CI)
			GIL	ChT			
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze							
Ogółem	EMA 2019	Dowolny	199/246 (80,9)	56/109 (51,4)	4,01 (2,45; 6,55) p<0,001	0,30 (0,19; 0,40) p<0,001	4 (3; 6)
		≥ 3	133/246 (54,1)	25/109 (22,9)	3,95 (2,37; 6,60) p<0,001	0,31 (0,21; 0,41) p<0,001	4 (3; 5)
Zapalenie płuc	Perl 2019	Dowolny	43/246 (17,5)	8/109 (7,3)	2,67 (1,21; 5,90) p=0,015	0,10 (0,03; 0,17) p=0,004	10 (6; 31)
		≥ 3	29/246 (11,8)	5/109 (4,6)	2,78 (1,05; 7,39) p=0,04	0,07 (0,02; 0,13) p=0,012	14 (8; 64)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)							
Ogółem	EMA 2019	Dowolny	57/246 (23,2)	11/109 (10,1)	2,69 (1,35; 5,36) p=0,005	0,13 (0,05; 0,21) p<0,001	8 (5; 19)
		≥ 3	44/246 (17,9)	5/109 (4,6)	4,53 (1,74; 11,77) p=0,002	0,13 (0,07; 0,19) p<0,001	8 (6; 15)
AML	Perl 2019	Dowolny	33/246 (13,4)	4/109 (3,7)	4,07 (1,40; 11,78) p=0,01	0,10 (0,04; 0,15) p<0,001	11 (7; 24)
		≥ 3	33/246 (13,4)	4/109 (3,7)	4,07 (1,40; 11,78) p=0,01	0,10 (0,04; 0,15) p<0,001	11 (7; 24)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego							
Ogółem	EMA 2019	Dowolny	189/246 (76,8)	78/109 (71,6)	1,32 (0,79; 2,20) p=0,29	0,05 (-0,05; 0,15) p=0,301	-
		≥ 3	176/246 (71,5)	75/109 (68,8)	1,14 (0,70; 1,86) p=0,601	0,03 (-0,08; 0,13) p=0,605	-
Niedokrwistość	Perl 2019	Dowolny	116/246 (47,2)	38/109 (34,9)	1,67 (1,05; 2,66) p=0,032	0,12 (0,01; 0,23) p=0,027	9 (5; 73)
		≥ 3	100/246 (40,7)	33/109 (30,3)	1,58 (0,97; 2,55) p=0,063	0,10 (-0,00; 0,21) p=0,055	-
Małopłytkowość	Perl 2019	Dowolny	63/246 (25,6)	18/109 (16,5)	1,74 (0,97; 3,11) p=0,062	0,09 (0,003; 0,18) p=0,044	11 (6; 408)
		≥ 3	56/246 (22,8)	18/109 (16,5)	1,49 (0,83; 2,68) p=0,183	0,06 (-0,02; 0,15) p=0,16	-
Gorączka neutropeniczna	Perl 2019	Dowolny	115/246 (46,7)	40/109 (36,7)	1,51 (0,95; 2,41) p=0,079	0,10 (-0,01; 0,21) p=0,073	-

Punkt końcowy	Publikacja	Stopień	n/N (%)		OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNH (95% CI)
			GIL	ChT			
Neutropenia		≥3	113/246 (45,9)	40/109 (36,7)	1,47 (0,92; 2,33) p=0,106	0,09 (-0,02; 0,20) p=0,099	-
		Dowolny	33/246 (13,4)	16/109 (14,7)	0,90 (0,47; 1,72) p=0,75	-0,01 (-0,09; 0,07) p=0,754	-
		≥3	33/246 (13,4)	15/109 (13,8)	0,97 (0,50; 1,87) p=0,93	-0,00 (-0,08; 0,07) p=0,93	-
Zaburzenia układu immunologicznego							
Ogółem	EMA 2019	Dowolny	35/246 (14,2)	3/109 (2,8)	5,86 (1,76; 19,50) p=0,004	0,11 (0,06; 0,17) p<0,001	9 (6; 17)
		≥3	13/246 (5,3)	1/109 (0,9)	6,03 (0,78; 46,65) p=0,085	0,04 (0,01; 0,08) p=0,01	23 (14; 96)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania							
Ogółem	EMA 2019	Dowolny	165/246 (67,1)	58/109 (53,2)	1,79 (1,13; 2,84) p=0,013	0,14 (0,03; 0,25) p=0,014	8 (5; 36)
		≥3	85/246 (34,6)	35/109 (32,1)	1,12 (0,69; 1,80) p=0,654	0,02 (-0,08; 0,13) p=0,651	-
Hipokaliemia		Dowolny	71/246 (28,9)	34/109 (31,2)	0,89 (0,55; 1,46) p=0,657	-0,02 (-0,13; 0,08) p=0,66	-
		≥3	32/246 (13,0)	12/109 (11,0)	1,21 (0,60; 2,45) p=0,598	0,02 (-0,05; 0,09) p=0,588	-
Hipokalcemia		Dowolny	47/246 (19,1)	6/109 (5,5)	4,05 (1,68; 9,80) p=0,002	0,14 (0,07; 0,20) p<0,001	8 (5; 15)
		≥3	12/246 (4,9)	1/109 (0,9)	5,54 (0,71; 43,14) p=0,102	0,04 (0,01; 0,07) p=0,016	26 (14; 138)
Spadek apetytu	Perl 2019	Dowolny	44/246 (17,9)	20/109 (18,3)	0,97 (0,54; 1,74) p=0,917	-0,00 (-0,09; 0,08) p=0,917	-
		≥3	5/246 (2,0)	5/109 (4,6)	0,43 (0,12; 1,52) p=0,191	-0,03 (-0,07; 0,02) p=0,245	-
Hiperglikemia		Dowolny	36/246 (14,6)	14/109 (12,8)	1,16 (0,60; 2,26) p=0,655	0,02 (-0,06; 0,09) p=0,648	-
		≥3	18/246 (7,3)	9/109 (8,3)	0,88 (0,38; 2,02) p=0,758	-0,01 (-0,07; 0,05) p=0,763	-
Hipomagnezemia		Dowolny	39/246 (15,9)	12/109 (11,0)	1,52 (0,76; 3,04) p=0,232	0,05 (-0,03; 0,12) p=0,202	-
		≥3	0/246 (0,0)	0/109 (0,0)	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	-

Punkt końcowy	Publikacja	Stopień	n/N (%)		OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNH (95% CI)
			GIL	ChT			
Hipofosfatemia		Dowolny	41/246 (16,7)	5/109 (4,6)	4,16 (1,60; 10,84) p=0,004	0,12 (0,06; 0,18) p<0,001	9 (6; 17)
		≥3	20/246 (8,1)	4/109 (3,7)	2,32 (0,77; 6,97) p=0,133	0,04 (-0,00; 0,09) p=0,075	-
Hiponatremia		Dowolny	33/246 (13,4)	6/109 (5,5)	2,66 (1,08; 6,55) p=0,033	0,08 (0,02; 0,14) p=0,01	13 (8; 54)
		≥3	16/246 (6,5)	3/109 (2,8)	2,46 (0,70; 8,62) p=0,16	0,04 (-0,01; 0,08) p=0,091	-
Hipoalbuminemia		Dowolny	32/246 (13,0)	7/109 (6,4)	2,18 (0,93; 5,10) p=0,073	0,07 (0,004; 0,13) p=0,038	16 (8; 284)
		≥3	3/246 (1,2)	2/109 (1,8)	0,66 (0,11; 4,01) p=0,652	-0,01 (-0,03; 0,02) p=0,674	-
Zaburzenia psychiczne							
Ogółem	EMA 2019	Dowolny	76/246 (30,9)	18/109 (16,5)	2,26 (1,27; 4,01) p=0,005	0,14 (0,05; 0,23) p=0,002	7 (5; 19)
		≥3	8/246 (3,3)	2/109 (1,8)	1,80 (0,38; 8,61) p=0,463	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,408	-
Bezsenność	Perl 2019	Dowolny	40/246 (16,3)	6/109 (5,5)	3,33 (1,37; 8,12) p=0,008	0,11 (0,04; 0,17) p<0,001	10 (6; 23)
		≥3	0/246 (0,0)	0/109 (0,0)	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	-
Zaburzenia układu nerwowego							
Ogółem	EMA 2019	Dowolny	135/246 (54,9)	30/109 (27,5)	3,20 (1,96; 5,23) p<0,001	0,27 (0,17; 0,38) p<0,001	4 (3; 6)
		≥3	30/246 (12,2)	5/109 (4,6)	2,89 (1,09; 7,66) p=0,033	0,08 (0,02; 0,13) p=0,009	14 (8; 52)
Ból głowy		Dowolny	64/246 (26,0)	16/109 (14,7)	2,04 (1,12; 3,73) p=0,02	0,11 (0,03; 0,20) p=0,01	9 (6; 37)
		≥3	3/246 (1,2)	0/109 (0,0)	3,15 (0,16; 61,47) p=0,449	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,217	-
Zawroty głowy	Perl 2019	Dowolny	48/246 (19,5)	2/109 (1,8)	12,97 (3,09; 54,41) p<0,001	0,18 (0,12; 0,23) p<0,001	6 (5; 9)
		≥3	1/246 (0,4)	0/109 (0,0)	1,34 (0,05; 33,11) p=0,859	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,616	-
Zaburzenia smaku		Dowolny	25/246 (10,2)	5/109 (4,6)	2,35 (0,88; 6,32) p=0,09	0,06 (0,001; 0,11) p=0,045	18 (10; 786)

Punkt końcowy	Publikacja	Stopień	n/N (%)		OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNH (95% CI)
			GIL	ChT			
		≥3	0/246 (0,0)	0/109 (0,0)	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	-
Zaburzenia w obrębie oka							
Ogółem	EMA 2019	Dowolny	97/246 (39,4)	12/109 (11,0)	5,26 (2,74; 10,10) p<0,001	0,28 (0,20; 0,37) p<0,001	4 (3; 6)
		≥3	5/246 (2,0)	0/109 (0,0)	4,99 (0,27; 90,99) p=0,278	0,02 (-0,00; 0,04) p=0,074	-
Suche oko		Dowolny	24/246 (9,8)	3/109 (2,8)	3,82 (1,13; 12,97) p=0,032	0,07 (0,02; 0,12) p=0,004	15 (9; 46)
		≥3	1/246 (0,4)	0/109 (0,0)	1,34 (0,05; 33,11) p=0,859	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,616	-
Zaburzenia serca							
Ogółem	EMA 2019	Dowolny	67/246 (27,2)	17/109 (15,6)	2,03 (1,12; 3,65) p=0,019	0,12 (0,03; 0,20) p=0,009	9 (5; 36)
		≥3	25/246 (10,2)	4/109 (3,7)	2,97 (1,01; 8,75) p=0,048	0,06 (0,01; 0,12) p=0,014	16 (9; 76)
Zaburzenia naczyniowe							
Ogółem	EMA 2019	Dowolny	106/246 (43,1)	25/109 (22,9)	2,54 (1,52; 4,25) p<0,001	0,20 (0,10; 0,30) p<0,001	5 (4; 10)
		≥3	46/246 (18,7)	7/109 (6,4)	3,35 (1,46; 7,69) p=0,004	0,12 (0,06; 0,19) p<0,001	9 (6; 18)
Niedociśnienie	Perl 2019	Dowolny	43/246 (17,5)	8/109 (7,3)	2,67 (1,21; 5,90) p=0,015	0,10 (0,03; 0,17) p=0,004	10 (6; 31)
		≥3	19/246 (7,7)	3/109 (2,8)	2,96 (0,86; 10,21) p=0,086	0,05 (0,004; 0,10) p=0,032	21 (11; 229)
Nadciśnienie		Dowolny	34/246 (13,8)	10/109 (9,2)	1,59 (0,75; 3,34) p=0,223	0,05 (-0,02; 0,12) p=0,188	-
		≥3	20/246 (8,1)	4/109 (3,7)	2,32 (0,77; 6,97) p=0,133	0,04 (-0,00; 0,09) p=0,075	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia							
Ogółem	EMA 2019	Dowolny	163/246 (66,3)	38/109 (34,9)	3,67 (2,28; 5,90) p<0,001	0,31 (0,21; 0,42) p<0,001	4 (3; 5)
		≥3	46/246 (18,7)	12/109 (11,0)	1,86 (0,94; 3,67) p=0,074	0,08 (0,0006; 0,15) p=0,048	14 (7; 1765)
Kaszel	Perl 2019	Dowolny	72/246 (29,3)	11/109 (10,1)	3,69 (1,87; 7,28) p<0,001	0,19 (0,11; 0,27) p<0,001	6 (4; 9)

Punkt końcowy	Publikacja	Stopień	n/N (%)		OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNH (95% CI)
			GIL	ChT			
		≥3	1/246 (0,4)	0/109 (0,0)	1,34 (0,05; 33,11) p=0,859	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,616	-
Duszności		Dowolny	58/246 (23,6)	7/109 (6,4)	4,50 (1,98; 10,21) p<0,001	0,17 (0,10; 0,24) p<0,001	6 (5; 10)
		≥3	10/246 (4,1)	3/109 (2,8)	1,50 (0,40; 5,55) p=0,546	0,01 (-0,03; 0,05) p=0,514	-
Krwawienie z nosa		Dowolny	42/246 (17,1)	8/109 (7,3)	2,60 (1,18; 5,74) p=0,018	0,10 (0,03; 0,17) p=0,005	11 (7; 34)
		≥3	2/246 (0,8)	1/109 (0,9)	0,89 (0,08; 9,87) p=0,921	-0,00 (-0,02; 0,02) p=0,923	-
Zaburzenia żołądka i jelit							
Ogółem	EMA 2019	Dowolny	192/246 (78,0)	80/109 (73,4)	1,29 (0,77; 2,17) p=0,34	0,05 (-0,05; 0,14) p=0,351	-
		≥3	48/246 (19,5)	9/109 (8,3)	2,69 (1,27; 5,71) p=0,01	0,11 (0,04; 0,18) p=0,002	9 (6; 25)
Biegunka		Dowolny	81/246 (32,9)	32/109 (29,4)	1,18 (0,72; 1,93) p=0,506	0,04 (-0,07; 0,14) p=0,5	-
		≥3	9/246 (3,7)	3/109 (2,8)	1,34 (0,36; 5,06) p=0,664	0,01 (-0,03; 0,05) p=0,646	-
Zaparcia		Dowolny	76/246 (30,9)	16/109 (14,7)	2,60 (1,43; 4,71) p=0,002	0,16 (0,07; 0,25) p<0,001	7 (4; 14)
		≥3	2/246 (0,8)	0/109 (0,0)	2,24 (0,11; 47,03) p=0,604	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,368	-
Wymioty	Perl 2019	Dowolny	53/246 (21,5)	15/109 (13,8)	1,72 (0,92; 3,21) p=0,088	0,08 (-0,00; 0,16) p=0,065	-
		≥3	1/246 (0,4)	0/109 (0,0)	1,34 (0,05; 33,11) p=0,859	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,616	-
Nudności		Dowolny	79/246 (32,1)	36/109 (33,0)	0,96 (0,59; 1,55) p=0,865	-0,01 (-0,11; 0,10) p=0,866	-
		≥3	0/246 (0,0)*	5/109 (1,4)*	0,04 (0,00; 0,25) p=0,028*	-0,05 (-0,09; -0,005) p=0,029*	NNT* 22 (12; 211)
Ból brzucha		Dowolny	37/246 (15,0)	16/109 (14,7)	1,03 (0,55; 1,94) p=0,93	0,00 (-0,08; 0,08) p=0,929	-
		≥3	5/246 (2,0)	0/109 (0,0)	4,99 (0,27; 90,99) p=0,278	0,02 (-0,00; 0,04) p=0,074	-

Punkt końcowy	Publikacja	Stopień	n/N (%)		OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNH (95% CI)
			GIL	ChT			
Zapalenie jamy ustnej		Dowolny	34/246 (13,8)	16/109 (14,7)	0,93 (0,49; 1,77) p=0,83	-0,01 (-0,09; 0,07) p=0,832	-
		≥3	6/246 (2,4)	4/109 (3,7)	0,66 (0,18; 2,37) p=0,521	-0,01 (-0,05; 0,03) p=0,549	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych							
Ogółem	EMA 2019	Dowolny	31/246 (13,4)	4/109 (3,7)	3,78 (1,30; 11,00) p=0,014	0,09 (0,03; 0,14) p=0,001	12 (7; 29)
		≥3	13/246 (5,3)	1/109 (0,9)	6,03 (0,78; 46,65) p=0,085	0,04 (0,01; 0,08) p=0,01	23 (14; 96)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej							
Ogółem	EMA 2019	Dowolny	133/246 (54,1)	43/109 (39,4)	1,81 (1,14; 2,86) p=0,012	0,15 (0,04; 0,26) p=0,01	7 (4; 29)
		≥3	18/246 (7,3)	7/109 (6,4)	1,15 (0,47; 2,84) p=0,761	0,01 (-0,05; 0,07) p=0,756	-
Wysypka	Perl 2019	Dowolny	36/246 (14,6)	10/109 (9,2)	1,70 (0,81; 3,56) p=0,161	0,05 (-0,02; 0,12) p=0,126	-
		≥3	1/246 (0,4)	1/109 (0,9)	0,44 (0,03; 7,11) p=0,564	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,609	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej							
Ogółem	EMA 2019	Dowolny	136/246 (55,3)	35/109 (32,1)	2,61 (1,63; 4,20) p<0,001	0,23 (0,12; 0,34) p<0,001	5 (3; 9)
		≥3	17/246 (6,9)	5/109 (4,6)	1,54 (0,55; 4,30) p=0,406	0,02 (-0,03; 0,07) p=0,367	-
Ból kończyn		Dowolny	36/246 (14,6)	8/109 (7,3)	2,16 (0,97; 4,83) p=0,059	0,07 (0,01; 0,14) p=0,03	14 (8; 143)
		≥3	2/246 (0,8)	1/109 (0,9)	0,89 (0,08; 9,87) p=0,921	-0,00 (-0,02; 0,02) p=0,923	-
Ból pleców	Perl 2019	Dowolny	29/246 (11,8)	13/109 (11,9)	0,99 (0,49; 1,98) p=0,97	-0,00 (-0,07; 0,07) p=0,97	-
		≥3	2/246 (0,8)	1/109 (0,9)	0,89 (0,08; 9,87) p=0,921	-0,00 (-0,02; 0,02) p=0,923	-
Ból mięśni		Dowolny	35/246 (14,2)	4/109 (3,7)	4,35 (1,51; 12,58) p=0,007	0,11 (0,05; 0,16) p<0,001	10 (7; 21)
		≥3	1/246 (0,4)	0/109 (0,0)	1,34 (0,05; 33,11) p=0,859	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,616	-

Punkt końcowy	Publikacja	Stopień	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
			GIL	ChT	p	p	
Ból stawów		Dowolny	28/246 (11,4)	6/109 (5,5)	2,20 (0,89; 5,49) p=0,089	0,06 (0,0004; 0,12) p=0,048	18 (9; 2533)
		≥3	4/246 (1,6)	1/109 (0,9)	1,79 (0,20; 16,16) p=0,606	0,01 (-0,02; 0,03) p=0,561	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych							
Ogółem	EMA 2019	Dowolny	70/246 (28,5)	14/109 (12,8)	2,70 (1,44; 5,05) p=0,002	0,16 (0,07; 0,24) p<0,001	7 (5; 14)
		≥3	12/246 (4,9)	3/109 (2,8)	1,81 (0,50; 6,55) p=0,365	0,02 (-0,02; 0,06) p=0,308	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi							
Ogółem	EMA 2019	Dowolny	24/246 (9,8)	8/109 (7,3)	1,36 (0,59; 3,14) p=0,465	0,02 (-0,04; 0,09) p=0,441	-
		≥3	2/246 (0,8)	0/109 (0,0)	2,24 (0,11; 47,03) p=0,604	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,368	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania							
Ogółem	EMA 2019	Dowolny	198/246 (80,5)	61/109 (56,0)	3,25 (1,98; 5,31) p<0,001	0,25 (0,14; 0,35) p<0,001	5 (3; 8)
		≥3	33/246 (13,4)	10/109 (9,2)	1,53 (0,73; 3,24) p=0,261	0,04 (-0,03; 0,11) p=0,228	-
Gorączka		Dowolny	105/246 (42,7)	32/109 (29,4)	1,79 (1,10; 2,91) p=0,018	0,13 (0,03; 0,24) p=0,013	8 (5; 37)
		≥3	8/246 (3,3)	4/109 (3,7)	0,88 (0,26; 2,99) p=0,841	-0,00 (-0,05; 0,04) p=0,844	-
Zmęczenie		Dowolny	70/246 (28,5)	14/109 (12,8)	2,70 (1,44; 5,05) p=0,002	0,16 (0,07; 0,24) p<0,001	7 (5; 14)
		≥3	6/246 (2,4)	2/109 (1,8)	1,34 (0,27; 6,73) p=0,724	0,01 (-0,03; 0,04) p=0,709	-
Przewlekłe zmęczenie	Perl 2019	Dowolny	38/246 (15,4)	10/109 (9,2)	1,81 (0,87; 3,78) p=0,115	0,06 (-0,01; 0,13) p=0,081	-
		≥3	6/246 (2,4)	2/109 (1,8)	1,34 (0,27; 6,73) p=0,724	0,01 (-0,03; 0,04) p=0,709	-
Obrzęk obwodowy		Dowolny	59/246 (24,0)	13/109 (11,9)	2,33 (1,22; 4,46) p=0,011	0,12 (0,04; 0,20) p=0,003	9 (5; 26)
		≥3	1/246 (0,4)	0/109 (0,0)	1,34 (0,05; 33,11) p=0,859	0,00 (-0,01; 0,02) p=0,616	-

Punkt końcowy	Publikacja	Stopień	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
			GIL	ChT	p	p	
Badania diagnostyczne							
Ogółem	EMA 2019	Dowolny	191/246 (77,6)	59/109 (54,1)	2,94 (1,82; 4,76) p<0,001	0,24 (0,13; 0,34) p<0,001	5 (3; 8)
		≥3	129/246 (52,4)	47/109 (43,1)	1,45 (0,92; 2,29) p=0,106	0,09 (-0,02; 0,21) p=0,103	-
Wzrost ALAT		Dowolny	103/246 (41,9)	10/109 (9,2)	7,13 (3,55; 14,33) p<0,001	0,33 (0,24; 0,41) p<0,001	4 (3; 5)
		≥3	34/246 (13,8)	5/109 (4,6)	3,34 (1,27; 8,78) p=0,015	0,09 (0,03; 0,15) p=0,002	11 (7; 30)
Wzrost AspAT		Dowolny	99/246 (40,2)	13/109 (11,9)	4,97 (2,64; 9,36) p<0,001	0,28 (0,20; 0,37) p<0,001	4 (3; 6)
		≥3	36/246 (14,6)	2/109 (1,8)	9,17 (2,17; 38,82) p=0,003	0,13 (0,08; 0,18) p<0,001	8 (6; 13)
Obniżenie liczby płytek krwi		Dowolny	56/246 (22,8)	28/109 (25,7)	0,85 (0,51; 1,44) p=0,55	-0,03 (-0,13; 0,07) p=0,556	-
		≥3	54/246 (22,0)	27/109 (24,8)	0,85 (0,50; 1,45) p=0,56	-0,03 (-0,12; 0,07) p=0,565	-
Wzrost ALP we krwi	Perl 2019	Dowolny	56/246 (22,8)	2/109 (1,8)	15,77 (3,77; 65,90) p<0,001	0,21 (0,15; 0,27) p<0,001	5 (4; 7)
		≥3	7/246 (2,8)	0/109 (0,0)	6,86 (0,39; 121,15) p=0,189	0,03 (0,00; 0,05) p=0,025	36 (19; 275)
Obniżenie liczby neutrofilii		Dowolny	42/246 (17,1)	12/109 (11,0)	1,66 (0,84; 3,30) p=0,145	0,06 (-0,01; 0,14) p=0,114	-
		≥3	42/246 (17,1)	12/109 (11,0)	1,66 (0,84; 3,30) p=0,145	0,06 (-0,01; 0,14) p=0,114	-
Obniżenie liczby leukocytów		Dowolny	34/246 (13,8)	19/109 (17,4)	0,76 (0,41; 1,40) p=0,38	-0,04 (-0,12; 0,05) p=0,395	-
		≥3	32/246 (13,0)	19/109 (17,4)	0,71 (0,38; 1,32) p=0,275	-0,04 (-0,13; 0,04) p=0,295	-
Wzrost CPK we krwi		Dowolny	33/246 (13,4)	0/109 (0,0)	34,36 (2,09; 566,1) p=0,013	0,13 (0,09; 0,18) p<0,001	8 (6; 12)
		≥3	13/246 (2,4)	0/109 (0,0)	12,66 (0,75; 214,9) p=0,079	0,05 (0,02; 0,08) p<0,001	19 (12; 46)
Wzrost kreatyniny we krwi		Dowolny	29/246 (11,8)	4/109 (3,7)	3,51 (1,20; 10,24) p=0,022	0,08 (0,03; 0,13) p=0,003	13 (8; 27)

Punkt końcowy	Publikacja	Stopień	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
			GIL	ChT	p	p	
		≥3	3/246 (1,2)	0/109 (0,0)	3,15 (0,16; 61,47) p=0,449	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,217	-
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach							
Ogółem	EMA 2019	Dowolny	85/246 (34,6)	23/109 (21,1)	1,97 (1,16; 3,35) p=0,012	0,13 (0,04; 0,23) p=0,007	8 (5; 27)
		≥3	13/246 (5,3)	3/109 (2,8)	1,97 (0,55; 7,06) p=0,297	0,03 (-0,02; 0,07) p=0,232	-
Upadek	EMA 2019	Dowolny	21/246 (8,5)	2/109 (1,8)	4,99 (1,15; 21,69) p=0,032	0,07 (0,02; 0,11) p=0,002	15 (10; 42)
		≥3	5/246 (2,0)	1/109 (0,9)	2,24 (0,26; 19,41) p=0,464	0,01 (-0,01; 0,04) p=0,384	-

* zgodnie z dokumentem EMA 2019 zdarzenie wystąpiło w grupie GIL, zaś nie wystąpiło w grupie ChT – w takiej sytuacji wyn k nieistotny statystycznie

Skróty: AIAT – aminotransferaza alaninowa; ALP – fosfataza alkaliczna; AspAT – aminotransferaza asparaginowa; ChT – (ang. chemotherapy) chemioterapia; CPK – kinaza keratynowa, kinaza fosfokreatynowa; EMA – (ang. European Medicines Agency) Europejska Agencja Leków; GIL – gilterytytib; HSCT – (ang. haematopoietic stem cell transplant) przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; NNH – (ang. number needed to harm) liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego; OR – (ang. odds ratio) iloraz szans; RD – (ang. risk difference) różnica ryzyka; TEAE – (ang. treatment emergent adverse events) zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

W grupie GIL względem grupy ChT ratunkowej istotnie statystycznie częściej występowały:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: ogółem, w stopniu dowolnym i ciężkim, w tym zapalenie płuc, w stopniu dowolnym i ciężkim;
- nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy): ogółem, w stopniu dowolnym i ciężkim, w tym AML, w stopniu dowolnym i ciężkim;
- zaburzenia krwi i układu chłonnego: w tym niedokrwistość i małopłytkowość w stopniu dowolnym;
- zaburzenia układu immunologicznego: ogółem w stopniu dowolnym i ciężkim;
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: ogółem w stopniu dowolnym, w tym hipokalcemia w stopniu dowolnym i ciężkim, hipofosfatemia, hiponatremia, hiponatremia i hipoalbuminemia w stopniu dowolnym;
- zaburzenia psychiczne: ogółem, w stopniu dowolnym, w tym bezsenność w stopniu dowolnym;
- zaburzenia układu nerwowego: ogółem, w stopniu dowolnym i ciężkim, w tym ból głowy, zawroty głowy i zaburzenia smaku w stopniu dowolnym;
- zaburzenia w obrębie oka: ogółem, w stopniu dowolnym, w tym suche oko w stopniu dowolnym;
- zaburzenia serca: ogółem, w stopniu dowolnym i ciężkim;
- zaburzenia naczyniowe: ogółem, w stopniu dowolnym i ciężkim, w tym niedociśnienie w stopniu dowolnym i ciężkim;
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: ogółem, w stopniu dowolnym i ciężkim, w tym kaszel, duszności i krwawienie z nosa w stopniu dowolnym;
- zaburzenia żołądka i jelit: ogółem, w stopniu ciężkim, w tym zaparcia w stopniu dowolnym;
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: ogółem, w stopniu dowolnym i ciężkim;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: ogółem, w stopniu dowolnym;
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: ogółem, w stopniu dowolnym, w tym ból kończyn, ból mięśni i ból stawów w stopniu dowolnym;

- zaburzenia nerek i dróg moczowych: ogółem, w stopniu dowolnym;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: ogółem, w stopniu dowolnym, w tym gorączka, zmęczenie i obrzęk obwodowy w stopniu dowolnym;
- zmiany w badaniach diagnostycznych: ogółem, w stopniu dowolnym, w tym wzrost ALAT, wzrost AspAT, wzrost ALP we krwi i wzrost CPK we krwi w stopniu dowolnym i ciężkim oraz wzrost kreatyniny we krwi w stopniu dowolnym;
- urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach: ogółem, w stopniu dowolnym, w tym upadek w stopniu dowolnym.

Badanie CHRYSALIS (na podst. AKL wnioskodawcy, rozdz. 5)

W badaniu CHRYSALIS zgon ogółem odnotowano u 37,7% chorych, w tym u 2,8% chorych odnotowano zgon z powodu zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem a u 1,6% chorych wystąpił zgon z powodu toksyczności limitującej dawkę.

Ciężkie działania niepożądane odnotowano u pojedynczych chorych stosujących GIL. Najczęściej występowała gorączka neutropeniczna i ostra niewydolność nerek (u 2,0% chorych). Pozostałe zdarzenia występowały nie częściej niż u 1,2% chorych.

Wśród działań niepożądanych w badaniu CHRYSALIS w grupie badanej odnotowano biegunkę (16,3% chorych), zmęczenie (u 14,7% chorych), zwiększone stężenie AspAT (13,1%) i zwiększone stężenie ALAT (9,5% chorych).

Do ciężkich zdarzeń niepożądane należały gorączka neutropeniczna (31,0% chorych), progresja choroby (17,1% chorych), posocznica (14,3% chorych), zapalenie płuc (10,7% chorych). Pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane u chorych stosujących GIL występowały nie częściej niż u 9,9% chorych.

W badaniu CHRYSALIS wśród TEAE w ramach kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze, u chorych stosujących GIL w badaniu CHRYSALIS najczęściej występowały posocznica o 4. stopniu nasilenia (9,1% chorych), bakteriemia o 3. stopniu nasilenia (5,2% chorych), zakażenie dróg moczowych o 3. stopniu nasilenia (4,8% chorych) i grzybicze zapalenie płuc o 3. stopniu nasilenia (4,4% chorych). Najczęstsze TEAE obejmowały zdarzenia z kategorii: zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń żołądka i jelit oraz zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych. Niedokrwistość o 3. stopniu nasilenia (21,8%), biegunka o 1. stopniu nasilenia (18,7%) oraz progresywna AML o 5. stopniu nasilenia (16,3%) wystąpiły u największego odsetka chorych.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa.

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

Dodatkowe informacje na podstawie ChPL Xospata

Tabela 23. Wykaz działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) i często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Grupa zaburzeń	Kategoria częstości	Niepożądane działanie leku
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy
Zaburzenia serca	Często	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie Wysiłek osierdziowy Zapalenie osierdza Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel Duszność
	Często	Zespół różnicowania

Grupa zaburzeń	Kategoria częstości	Niepożądane działanie leku
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka Nudności Zaparcia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi Zwiększenie aktywności fosfatazy a kalicznej we krwi Ból kończyny Ból stawów Ból mięśni
	Często	Ból mięśniowo-szkieletowy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Ostre uszkodzenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie Obrzęki obwodowe Astenia
	Często	Złe samopoczucie

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zespół różnicowania

Stosowanie gilterytynibu wiązało się z występowaniem zespołu różnicowania. Zespół różnicowania polega na szybkiej proliferacji i różnicowaniu komórek mieloidalnych. Nieleczony może zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Objawy podmiotowe i stan kliniczny w zespole różnicowania obejmują gorączkę, duszność, wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy, obrzęk płuc, niedociśnienie tętnicze, szybki przyrost masy ciała, obrzęk obwodowy, wysypkę i zaburzenia czynności nerek.

W przypadku podejrzenia zespołu różnicowania należy rozpocząć leczenie kortykosteroidami wraz z monitorowaniem hemodynamicznym, aż do ustąpienia objawów podmiotowych. Jeśli ciężkie objawy przedmiotowe i/lub podmiotowe utrzymują się przez ponad 48 godzin po rozpoczęciu stosowania kortykosteroidów, należy przerwać stosowanie produktu Xospata do czasu ustąpienia ciężkiego nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych.

Dawkę kortykosteroidów można zmniejszyć po ustąpieniu objawów podmiotowych i podawać je przez minimum 3 dni. Przedwczesne zakończenie leczenia kortykosteroidami może spowodować nawrót podmiotowych objawów zespołu różnicowania.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii

Zgłaszano występowanie zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Xospata. PRES to rzadkie, odwracalne zaburzenie neurologiczne, które może manifestować się szybko rozwijającymi się objawami podmiotowymi obejmującymi drgawki, ból głowy, stan splątania, zaburzenia widzenia i zaburzenia neurologiczne z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami stanu psychicznego lub bez nich. W przypadku podejrzenia PRES, należy to potwierdzić radiologicznym badaniem obrazowym mózgu, najlepiej metodą rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging*, MRI). Zaleca się zaprzestanie leczenia produktem Xospata u pacjentów, u których wystąpił PRES.

Wydłużony odstęp QT

Stosowanie gilterytynibu wiązało się z wydłużeniem czasu repolarizacji komór serca (odstępu QT). Wydłużenie odstępu QT można zaobserwować w pierwszych dwóch miesiącach leczenia gilterytynibem. Dlatego też przed rozpoczęciem leczenia, w 8. i 15. dniu pierwszego cyklu i przed rozpoczęciem każdego kolejnego miesiąca leczenia, przez następne trzy miesiące należy wykonać badanie elektrokardiograficzne (EKG). Należy zachować ostrożność u pacjentów z istotnym wywiadem kardiologicznym. Hipokaliemia lub hipomagnezemia mogą zwiększać ryzyko wydłużenia odstępu QT. Dlatego też przed rozpoczęciem leczenia produktem Xospata i w jego trakcie należy wyrównać hipokaliemię lub hipomagnezemię.

Należy przerwać stosowanie produktu Xospata u pacjentów, u których odstęp QTcF >500 ms.

Decyzję o wznowieniu leczenia gilterytynibem po wystąpieniu wydłużenia odstępu QT należy podjąć po dokładnej ocenie korzyści i ryzyka. Jeżeli stosowanie produktu Xospata wznowia się w zmniejszonej dawce, po 15 dniach dawkowania i przed rozpoczęciem każdego kolejnego miesiąca leczenia, przez następne trzy miesiące należy

wykonać badanie EKG. W badaniach klinicznych 12 pacjentów miało odstęp QTcF > 500 ms. Trzech pacjentów przerwało i ponownie rozpoczęło leczenie bez nawrotu wydłużenia odstępu QT.

Zapalenie trzustki

Zgłaszano przypadki zapalenia trzustki. Należy badać i monitorować pacjentów, u których wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe sugerujące zapalenie trzustki. Należy przerwać stosowanie produktu Xospata, ale można je wznowić podając zmniejszoną dawkę, gdy ustąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia trzustki.

Interakcje

Jednoczesne podawanie leków indukujących CYP3A/P-gp może prowadzić do zmniejszonej ekspozycji na gilterytyrib i, w konsekwencji, ryzyka braku skuteczności. Dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania gilterytyribu z silnymi induktorami CYP3A4/P-gp.

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego przepisywania gilterytyribu z produktami leczniczymi, które są silnymi inhibitorami CYP3A i/lub P-gp (takimi jak, między innymi: worykonazol, itrakonazol, pozakonazol i klarytromycyna), ponieważ mogą one zwiększać ekspozycję na gilterytyrib. Należy rozważyć zastosowanie alternatywnych produktów leczniczych, które nie hamują silnie aktywności CYP3A i/lub P-gp. W sytuacjach, gdy nie istnieją zadowalające alternatywy terapeutyczne, pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem wystąpienia toksyczności w trakcie podawania gilterytyribu.

Gilterytyrib może zmniejszyć działanie produktów leczniczych, dla których receptorem docelowym jest receptor 5HT_{2B} lub nieswoiste receptory sigma. Dlatego też należy unikać równoczesnego stosowania gilterytyribu z tymi produktami, chyba że jego stosowanie uznaje się za niezbędne dla pacjenta.

Działanie toksyczne na zarodek lub płód i antykoncepcja

Należy poinformować kobiety w ciąży o potencjalnym ryzyku dla płodu. Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić wykonanie testu ciążyowego w ciągu siedmiu dni przed rozpoczęciem leczenia produktem Xospata i stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia produktem Xospata i przez co najmniej 6 miesięcy od zakończenia leczenia. Kobiety stosujące antykoncepcję hormonalną powinny dodatkowo stosować antykoncepcję barierową. Mężczyznom, których partnerki są w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 4 miesiące od przyjęcia ostatniej dawki produktu Xospata.

4.3. Komentarz Agencji

Do AKL włączono trzy badania: główne badanie RCT III fazy ADMIRAL porównujące skuteczność i bezpieczeństwo gilterytyribu względem chemioterapii ratunkowej, badanie I/II fazy CHRYSALIS, będące wstępnym badaniem dla warunków stosowania i bezpieczeństwa gilterytyribu oraz badanie obserwacyjne Yilmaz 2020.

W głównym badaniu ADMIRAL wykazano statystycznie istotne dłuższe przeżycie całkowite (OS) w grupie przyjmującej gilterytyrib w porównaniu do grupy przyjmującej chemioterapię ratunkową (mediana: 9,3 vs 5,6 mies., HR=0,64; 95% CI: 0,49; 0,83 w analizie bez cenzurowania oraz 8,3 vs 5,3 mies., HR=0,58; 95% CI: 0,43; 0,76 w analizie z cenzurowaniem). Wykazano również większe prawdopodobieństwo osiągnięcia 6-, 12- i 24-miesięcznego OS w grupie stosującej GIL, przy czym największą różnicę między GIL a ChT ratunkową odnotowano dla 12-miesięcznego OS (20,4 mies. w analizie bez cenzurowania oraz 21,80 mies. z cenzurowaniem).

Dla punktów końcowych związanych z odpowiedzią na leczenie stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść gilterytyribu względem chemioterapii ratunkowej dla: złożonej całkowitej remisji (54,3% vs 21,8%, OR=4,26; 95% CI: 2,60; 6,99), całkowitej remisji z pełną lub częściową odpowiedzią hematologiczną (34,0% vs 15,3%, OR=2,85 95% CI: 1,63; 4,96), całkowitej remisji (21,1% vs 10,5%, OR=2,28 95%; CI: 1,19; 4,37), całkowitej remisji z częściową regeneracją hematologiczną (13,0% vs 4,8%, OR=2,93; 95% CI: 1,19; 7,20), całkowitej remisji z niepełną regeneracją hematologiczną (25,5% vs 11,3%, OR=2,69; 95% CI: 1,44; 5,03), całkowitej remisji z niepełną regeneracją płytek krwi (7,7% vs 0,0%, OR=21,25; 95% CI: 1,27; 354,9), częściową odpowiedzi (13,4% vs 4,0%, OR=3,67; 95% CI: 1,40; 9,65). Odnotowano również istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w grupie GIL względem ChT ratunkowej (67,6% vs 25,8%, OR=6,00; 95% CI: 3,70; 9,72). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w dla braku odpowiedzi na leczenie, długości przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (EFS) oraz przeżycia wolnego od białaczki (LFS) między grupą stosującą GIL a ChT ratunkową. Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń było zbliżone w obu grupach (33,2% vs 27,1%), natomiast dla 12- i 18-miesięcznego EFS nie raportowano odsetków w grupie stosującej ChT ratunkową.

Zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (TEAE) odnotowano u wszystkich pacjentów w grupie GIL (100%) oraz u znacznej większości pacjentów w grupie ChT ratunkowej (98,2%). W grupie GIL względem grupy ChT ratunkowej istotnie statystycznie częściej występowały ciężkie TEAE prawdopodobnie związane z badanym lekiem (35,8% vs 14,7%, NNH=5; 95% CI: 4; 9), TEAE prawdopodobnie związane z badanym lekiem prowadzących do wycofania terapii (11,0% vs 4,6%, NNH=16; 95% CI: 9; 118), TEAE prawdopodobnie związane z badanym lekiem: w stopniu dowolnym (83,7% vs 65,1%, NNH=6; 95% CI 4; 12), prowadzące do redukcji dawki leku (12,6% vs 0,0%, NNH=8; 95% CI: 6; 13) oraz prowadzące do przerwania terapii (32,1% vs 2,8%, NNH=4; 95% CI: 3; 5). Ponadto istotnie statystycznie częściej w grupie GIL względem grupy ChT ratunkowej występowały zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (TEAE) w stopniu ≥ 3 (95,9% vs 86,2%, NNH=11; 95% CI: 7; 37), prowadzące do zgonu (28,9% vs 14,7%, NNH=8; 95% CI: 5; 19), prowadzące do wycofania leczenia (23,6% vs 11,9%, NNH=9; 95% CI: 6; 28), prowadzące do redukcji dawki leku (14,2% vs 0,9%, NNH=8; 95% CI: 6; 12), prowadzące do przerwania terapii (45,5% vs 4,6%, NNH=3; 95% CI: 3; 3) oraz występujące podczas HSCT (12,6% vs 0,0%, NNH=8; 95% CI: 6; 13).

Wnioskodawca odnalazł także 2 opracowania wtórne spełniające kryteria włączenia: Megías-Vericat 2020 i Majothi 2020. W przeglądzie Majothi 2020 oceniano skuteczność stosowania różnych inhibitorów FLT3 w leczeniu AML, natomiast w publikacji Megías-Vericat 2020 przeprowadzono analizę interakcji nowo zatwierdzonych inhibitorów drobnocząsteczkowych w leczeniu AML. Publikacja ta odnosiła się wyłącznie do parametrów farmakokinetycznych, w związku z czym odstąpiono od przedstawiania jej wyników. Do przeglądu Majothi 2020 włączono łącznie 8 badań RTC oceniających sorafenib, lestaurynib i midostaurynę (inhibitory FLT3 I. generacji) oraz gilterytytib i quizartynib (inhibitory FLT3 II. generacji) wśród chorych nowo zdiagnozowanych oraz chorych z wtórną AML. Grupę kontrolną w badaniach stanowiła standardowa chemioterapia oraz chemioterapia ratunkowa. Zbiorcza analiza OS dla wszystkich badań wykazała 17%, istotną statystycznie korzyść z leczenia inhibitorami FLT3 w zakresie czasu przeżycia w porównaniu z grupą kontrolną. Leczenie gilterytytibem wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia u chorych z R/R AML względem chemioterapii (HR=0,64; 95% CI: 0,49; 0,83; p=0,0009). Zbiorcza analiza z 7 badań (w tym z badania ADMIRAL) wykazała na istotne statystycznie wydłużenie EFS w grupie leczonej inhibitorami FLT3 w porównaniu z grupą kontrolną (HR=0,85; 95% CI: 0,77; 0,94; p = 0,002). Stwierdzono, że w przypadku inhibitorów II. generacji istnieje ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowych, a w szczególności wzrostu odstępu QT, co może prowadzić do arytmii czy nagłego zgonu. (źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 7.6)

Jednym z głównych ograniczeń AKL jest brak porównania z CLAG-M, aczkolwiek, jak wcześniej wspomniano, brak jest możliwości zestawienia wyników GIL ze schematem CLAG-M. Biorąc jednak pod uwagę fakt, iż jest to jeden z komparatorów, a jego koszty uwzględniane zostały w ramach AWB, postanowiono przedstawić poglądowo wyniki pochodzące z metaanalizy Zhou 2019, w której analizowano skuteczność i profil bezpieczeństwa kładrybiny w populacji pacjentów z nawrotową ostrą białaczką szpikową. Do metaanalizy włączono 10 badań klinicznych łącznie opisujących 422 pacjentów z nawrotową AML. Żadne z badań włączonych do metaanalizy Zhou 2019 nie mogło posłużyć do porównania pośredniego z GIL, gdyż w większości badań uczestniczyli pacjenci bez potwierdzonej mutacji FLT3, natomiast w badaniach w których taka subpopulacja była włączana do badania stanowiła mniejszość. Zestawienie wyników z ww. badań z wynikami badania ADMIRAL wiązałoby się ze znacznymi ograniczeniami, a wnioskowanie na tej podstawie byłoby mało wiarygodne. W publikacji Zhou 2019 przeprowadzona metaanaliza wykazała, że ogólny odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie kładrybiną (CR) wyniósł 42,2% (95% CI: 31,0; 54,3%). Wskaźnik całkowitej odpowiedzi na leczenie (ORR) w siedmiu badaniach obejmujących 235 pacjentów wyniósł 49,7% (95% CI: 33,5; 66,0%). Ogólny wskaźnik wczesnych zgonów 260 pacjentów włączonych do pięciu badań wyniósł 6,8% (95% CI: 4,3; 10,6%). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3. i 4. stopnia były małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia i infekcje. Według autorów metaanalizy Zhou 2019 kładrybina wykazuje skuteczność w leczeniu nawrotowej AML i może ona zostać zwiększona poprzez zastosowanie terapii skojarzonej z cytarabiną i G-CSF.

Dodatkowo, istnieje także znaczna niepewność dotycząca wpływu leczenia gilterytytibem na jakość życia pacjentów – zgodnie z badaniem ADMIRAL jakość życia wg EQ 5D 5L mierzona w skali VAS nie uległa zmianie. Niepewność tę podkreślono także w rekomendacjach kanadyjskich (CADTH 2020) i niemieckich (G-BA 2020). Z kolei zgodnie z rekomendacjami refundacyjnymi NICE 2020 oraz HAS 2020 na podstawie badania ADMIRAL nie można ocenić użyteczności leczenia podtrzymującego za pomocą gilterytytibu po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT), ze względu na brak wystarczających danych dotyczących populacji leczonej GIL po HSCT. W niemieckich rekomendacjach refundacyjnych G-BA 2020 zwrócono także uwagę na szereg ograniczeń związanych z badaniem ADMIRAL, m.in. wskazano, że poza przeżyciem całkowitym, wszystkie oceniane punkty końcowe badania są związane z niepewnością, w szczególności ze względu na krótki okres obserwacji w grupie kontrolnej oraz z powodu dużej ilości brakujących danych i cenzurowania, zwłaszcza w ramieniu kontrolnym.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było *określenie opłacalności stosowania w Polsce gilterytynibu (Xospata) w monoterapii, w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową (AML, ang. acute myeloid leukaemia), z mutacją genu FLT3.*

Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję porównano z chemioterapią ratunkową (komparator ważony, w skład którego wchodzi: AZA, FLAG-IDA, MEC, LDAC).

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni [REDAKTOWANO] horyzont czasowy.

Dyskontowanie

Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model

W analizie wykorzystano model globalny składający się z *drzewa decyzyjnego wykorzystanego do stratyfikacji chorych ze względu na status HSCT oraz część związaną z analizą przeżycia zbudowaną z trzech stanów (dla obu grup chorych, z HSCT oraz bez HSCT). Stratyfikacji na dwie odrębne części przeżyciowe dokonano, by móc lepiej modelować długoterminowe przeżycie chorych warunkowane otrzymaniem HSCT, które u chorych na AML jest istotnym czynnikiem prognostycznym przeżycia. Drzewo decyzyjne zostało wpisane w model w celu uwzględnienia przesunięcia pomiędzy rozpoczęciem leczenia a HSCT.* [REDAKTOWANO]

Założenia modelu ekonomicznego opisano szczegółowo w rozdz. 6 AE wnioskodawcy, natomiast poniżej przedstawiono jego strukturę.

Rysunek 2. Schemat modelu ekonomicznego wnioskodawcy



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Podstawowym źródłem danych dotyczących skuteczności jest badanie ADMIRAL, w którym porównywano stosowanie GIL z ChR w populacji dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie AML z mutacją FLT3 (charakterystyka badania: rozdz. 4.1.3). Wyniki badania wskazują, że w grupie pacjentów przyjmujących GIL w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących ChR wykazano statystycznie istotne dłuższe przeżycie całkowite (OS), zarówno przed jak i po cenzurowaniu pacjentów poddanych HSCT (9,3 mies. vs. 5,6 mies.). Szczegółowe wyniki badania ADMIRAL przedstawiono w rozdz. 4.2 niniejszej AWA.

Należy przy tym wskazać, że wszystkie ograniczenia analizy klinicznej wnioskodawcy (patrz: rozdz. 4.1.4.) stanowią również ograniczenia analizy ekonomicznej.

Uwzględnione koszty

W analizie podstawowej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegóły: AE wnioskodawcy: rozdz. 7):

- koszty interwencji i komparatorów,
- koszty hospitalizacji,
- koszty kwalifikacji do PL,
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia,
- koszty testu na obecność mutacji FLT3,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty HSCT,
- koszty leczenia po HSCT,
- koszty przetoczeń krwi,
- koszty leczenia po progresji (koszty leków),
- koszty leczenia paliatywnego.

Koszty wnioskowanej technologii

W analizie wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Xospata będzie refundowany w ramach nowej grupy limitowej – szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 24. Koszty wnioskowanej technologii

Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO
Xospata (gilterytytib) tabletki powlekane, 40 mg, 84 tabl	Bez RSS				
	Z RSS*				

CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; CD – cena detaliczna; WLF – wysokość limitu finansowania

Zgodnie z ChPL Xospata *zalecana dawka początkowa to 120 mg (trzy tabletki po 40 mg) raz na dobę*. Zatem koszt jednego opakowania produktu leczniczego Xospata to koszt terapii GIL w 4-tygodniowym cyklu. W analizie wnioskodawcy, na podstawie badania ADMIRAL, uwzględniono *względną intensywność dawki* wynoszącą 99,2%, przez co koszt GIL wyniósł [redacted] zł w cyklu. W modelu wnioskodawcy GIL stosowany jest przez [redacted], a całkowity koszt terapii wynosi [redacted] zł. W analizie założono również, że [redacted]

Koszty komparatorów

Jak wskazano powyżej, w analizie wnioskodawcy gilterytytib (GIL) porównano z chemioterapią ratunkową (ChR), tj. komparatorem ważonym, w skład którego wchodzi:

- azacytydyna (AZA);
- schemat FLAG-IDA (idarubicyna + cytarabina w dużych dawkach + fludarabina + czynnik wzrostu kolonii granulocytów);
- schemat MEC (mitoksantron + etopozyd + cytarabina + czynnik wzrostu kolonii granulocytów);
- LDAC (cytarabina w niskich dawkach).

Dawkowanie oraz udziały ww. schematów terapeutycznych przyjęto na podstawie badania ADMIRAL. Koszty poszczególnych substancji czynnych oszacowano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2021 r., danych refundacyjnych NFZ za okres styczeń 2018 r. – marzec 2019 r. (Komunikat DGL NFZ), komunikatów NFZ dot. średniego kosztu za miligram substancji czynnej oraz Zarządzenia Nr 16/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 16 października 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii w przypadku mitoksantronu (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 7.1).

W poniższej tabeli przedstawiono koszt komparatora wykorzystany w modelu wnioskodawcy.

Tabela 25. Koszt komparatora

Schemat leczenia	Dawkowanie ^A	Intensywność dawki ^B	Udział ^B	Koszt w 28-dniowym cyklu [zł]	Liczba cykli ^B	Koszt terapii ogółem [zł]
AZA	75 mg/m ² s.c. lub i.v.	101,0%	25,81%	[redacted]	[redacted]	[redacted]
FLAG-IDA	IDA	10 mg/m ² i.v.	87,0%	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	CYT	2000 mg/m ² , i.v.	98,8%			
	FLU	30 mg/m ² i.v. ^C	98,6%			
	G-CSF	300 µg/m ² s.c. lub i.v.	98,7%			

Schemat leczenia		Dawkowanie ^A	Intensywność dawki ^B	Udział ^B	Koszt w 28-dniowym cyklu [zł]	Liczba cykli ^B	Koszt terapii ogółem [zł]
MEC	MIT	8 mg/m ² i.v.	105,5%	26,61%	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	ETO	100 mg/m ² i.v.	105,7%				
	CYT	1000 mg/m ² i.v.	106,0%				
LDAC		40 mg (2x 20mg) s.c. lub i.v.	90,1%	13,71%	[redacted]	[redacted]	[redacted]
						[redacted]	[redacted]

^A na podstawie badania ADMIRAL przyjęto powierzchnię ciała równą 1,83 m²

^B na podstawie badania ADMIRAL

^C Wnioskodawca wskazuje, iż [redacted]

AZA – azacytydyna, **IDA** – idarubicyna, **CYT** – cytarabina, **FLU** – fludarabina, **G-CSF** – czynnik wzrostu kolonii granulocytów, **MIT** – mitoksantron, **ETO** – etopozyd

Koszty leków stosowanych po progresji

Na podstawie [redacted]

[redacted] (szczegóły: AE wnioskodawcy: rozdz. 7.1). Wartości wykorzystane w modelu wnioskodawcy zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Koszt schematów stosowanych po progresji choroby

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

Koszty hospitalizacji

Koszty hospitalizacji oszacowano na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 162/2020/DGL z dnia 16 października 2020 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe (dla GIL przed progresją) oraz Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 16/2020/DGL z dnia 16 października 2020 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii (dla ChR przed progresją oraz ChR po progresji). [redacted]

(szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 7.3). W poniższej tabeli przedstawiono wartości przyjęte w analizie wnioskodawcy.

Tabela 27. Koszt schematów stosowanych po progresji choroby

Koszty kwalifikacji do PL

Koszt kwalifikacji do programu lekowego przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 162/2020/DGL z dnia 16 października 2020 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. Koszt ten wynosi 337,58 zł i naliczany jest jednorazowo w ramieniu GIL.

Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 16/2020/DGL z dnia 16 października 2020 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 7.7.). W poniższej tabeli przedstawiono wartości przyjęte w analizie wnioskodawcy.

Tabela 28. Koszt schematów stosowanych po progresji choroby

* Na podstawie badania ankietowego

Koszty testu na obecność mutacji FLT3

Koszty testu na obecność mutacji FLT3 przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 167/2019/DSOZ z dnia 29 listopada 2019 r., w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie, jako koszt świadczenia *badania genetyczne – kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych*, który wyniósł 584,34 zł. Jak wskazuje wnioskodawca:

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono koszty leczenia zdarzeń niepożądanych występujących w badaniu ADMIRAL w stopniu 3. i 4., tj. niedokrwistości; duszności; podwyższonego stężenia AspAT, ALAT i fosfokinazy kreatyninowej; zmęczenia; gorączki neutropenicznej; hiperglikemii; nadciśnienia; hipokaliemii; hiponatremii; hipofosfatemii; niskiego ciśnienia krwi; leukopenii; neutropenii; obniżonej liczby neutrofilii i płytek krwi; zapalenia płuc; progresji choroby; sepsy; trombocytopenii oraz obniżonej liczby białych krwinek. Koszt przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 16/2020/DGL z dnia 16 października 2020 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii – wykorzystano koszty świadczeń: *leczenie działań niepożądanych 3. stopnia oraz leczenie działań niepożądanych 4. stopnia*; koszt jednostkowy obu świadczeń wynosi 54,01 zł (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 7.4)

Koszty HSCT

Na koszt HSCT składają się:

- koszt procedury transplantacji oszacowany na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 155/2020/DSOZ z dnia 6 października 2020 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne; wykorzystano wycenę punktową świadczeń: S22 *Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA* oraz S23 *Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego*; udziały obu ww. świadczeń wyznaczono na podstawie Statystyk JGP z zakresu liczby hospitalizacji pacjentów w przebiegu AML (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 7.8.1);
- koszt doboru niespokrewnionych dawców szpiku dla pacjentów zakwalifikowanych do przeszczepienia oraz badania zgodności tkankowej, to koszt ważony na który składa się koszt badania zgodności tkankowej wyznaczony na podstawie Informatora o umowach NFZ oraz koszt poszukiwania dawcy niespokrewnionego oraz dawcy haploidentycznego wyznaczony na podstawie informacji o konkursie ofert na realizację świadczeń w zakresie poszukiwania i doboru niespokrewnionych i/lub haploidentycznych dawców komórek krwiotwórczych, opublikowanych przez Poltransplant; udziały obu ww. świadczeń wyznaczono na podstawie Statystyk JGP z zakresu liczby hospitalizacji pacjentów w przebiegu AML (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 7.8.2).

Szczegóły oszacowań wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29. Koszt HSCT

Świadczenie	Wycena punktowa / koszt	Waga	Średni ważony koszt
Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	131 068 pkt ^A	0,25	229 237,85
Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	262 079 pkt ^A	0,75	
Badanie zgodności tkankowej	547 zł	0,25	11 408,65
Poszukiwania i dobór niespokrewnionych / haploidentycznych dawców komórek krwiotwórczych	15 000 zł	0,75	

^A wartość 1 pkt to ok. 1 zł

Koszty leczenia po HSCT

Koszt leczenia po HSCT obejmuje:

- Koszt wizyt ambulatoryjnych, który wyznaczono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 105/2020/DSOZ z dnia 10 lipca 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna oraz prezentacji Czyż 2015 (szczegóły: AE wnioskodawcy: rozdz. 7.9.1);
- Koszty leczenia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD), który wyznaczono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 155/2020/DSOZ z dnia 6 października 2020 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, [REDAKTED] (szczegóły: AE wnioskodawcy: rozdz. 7.9.2).

Szczegóły oszacowań wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30. Koszt leczenia po HSCT

Wizyty ambulatoryjne					
Świadczenie	Koszt	Śr. liczba wizyt w przyjętym horyzoncie		Śr. miesięczny koszt	
Monitorowanie skutków leczenia u chorego po przeszczepie szpiku lub wątroby lub serca i/lub płuca lub trzustki	283 zł	1,4		32,97 zł	
Leczenie GvHD					
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]
[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]	[REDAKTED]

Koszty przetoczeń krwi

Koszt przetoczeń krwi i jej składników wyznaczono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 155/2020/DSOZ z dnia 6 października 2020 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne [REDAKTED] (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 7.10).

Szczegóły oszacowań wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31. Koszt przetoczeń krwi i jej składników

Transfuzja	Koszt [zł]		
Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych ^A			
Przetoczenie płytek krwi ^B			
Przetoczenie osocza ^C			

^A obejmuje świadczenia: Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej oraz napromieniowanie krwi lub jej składników

^B obejmuje świadczenia: Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z aferezy oraz napromieniowanie krwi lub jej składników

^C świadczenie: Przetoczenie osocza świeżo mrożonego

W analizie wnioskodawcy przyjęto założenie, że transfuzje wykonywane są w czasie hospitalizacji pacjentów, w związku z czym nie naliczono dodatkowych kosztów poza opisanymi w powyższej tabeli (sposób wyznaczenie kosztów hospitalizacji opisano powyżej).

Koszty leczenia paliatywnego

Szczegóły oszacowań wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Koszt przetoczeń krwi i jej składników

Użyteczności stanów zdrowia

[Redacted text block]

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

Dyskontowanie

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 34. Wyniki analizy podstawowej (w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej)

Parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	GIL	ChR	GIL	ChR
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie gilterytynibu w miejsce chemioterapii ratunkowej jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania GIL vs ChR wyniósł [redacted].

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted] zł. Oszacowana wartość progowa jest [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z przedstawieniem wyników badania ADMIRAL w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną.

Analiza jednokierunkowa

W ramach analizy jednokierunkowej przetestowano łącznie [redacted]

⁴ 155 514 zł/QALY

[Redacted text block containing multiple lines of obscured content]

[Redacted text block]

Analiza probabilistyczna

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę probabilistyczną – zgodnie z jej wynikami prawdopodobieństwo efektywności kosztowej GIL wyniosło [Redacted]. Szczegółowe wyniki przedstawiają poniższe wykresy.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	GIL porównano z komparatorem ważonym, w skład którego wchodzi AZA, FLAG-IDA, MEC, LDAC – nie uwzględniono jednak schematu CLAG-M, na który [redacted] i który został uwzględniony w AWB wnioskodawcy
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto horyzont dożywności [redacted]
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	[redacted]

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

1. W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach horyzont czasowy (dożywności). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.

[redacted]

[redacted]

Dodatkowe ograniczenia:

W ramach komparatora ważonego, z którym porównano GIL, nie uwzględniono schematu CLAG-M, który [redacted] i który został uwzględniony w AWB wnioskodawcy. Na powyższe zwrócono uwagę w piśmie AOTMiT z dnia 8.04.2021 (znak OT.4231.11.2021.AZ.2) ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych. W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, że [redacted]

[redacted] Głównym argumentem przemawiającym za pominięciem w analizie schematu CLAG-M jest zatem [redacted]. Należy przy tym zaznaczyć, że [redacted]

Oszacowany na potrzeby AWB wnioskodawcy koszt stosowania CLAG-M przedstawiono w rozdz. 6.1.2.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

Nie zidentyfikowano dodatkowych ograniczeń, poza ograniczeniami wskazanymi przez wnioskodawcę.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Walidacja wewnętrzna modelu polegała na wprowadzeniu wartości zerowych i skrajnych dla kluczowych parametrów; weryfikacji czy odsetki pacjentów przebywających w określonych stanach w każdym cyklu modelu sumują się do zakładanych wartości; a także dokonano oceny dopasowania wizualnego parametrycznych krzywych przeżycia do danych surowych. Elementem walidacji wewnętrznej była także przeprowadzona analiza wrażliwości (szczegóły: rozdz. 5.2.3). Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 12.1.).

Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji autorzy analizy wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie systematyczne analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania GIL w populacji opisanej w wniosku. W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 2 analizy ekonomiczne.

Jak wskazuje wnioskodawca: *w publikacji Zeidan 2019 przedstawiono ocenę opłacalności stosowania gilterytynibu we wnioskowanej populacji chorych w porównaniu z chemioterapią ratunkową, z perspektywy płatnika amerykańskiego. Opisywaną analizę opłacalności (CEA) oparto na modelu o zbliżonej strukturze do uwzględnionego w niniejszej analizie. W publikacji Zeidan 2019 również wykorzystano dane z badania ADMIRAL, szacując opłacalność w horyzoncie dożywotnym. W analizie podstawowej modelowanie przeżycia OS po HSCT wykorzystano jednak na podstawie publikacji Evers 2018 przy jednoczesnym założeniu o punkcie wyleczenia (cure point) określonym w punkcie 3 lat. Uwzględniono również zbliżone kategorie kosztowe, przy czym zasoby potrzebne do szacowania kosztów oparto na informacjach z publicznych baz danych oraz literatury. W ww. analizie ICUR wyniósł 109 741 USD/QALY.*

Druga z odnalezionych analiz przeprowadzona została na potrzeby brytyjskiej NICE. W wersji pierwotnej ICUR dla porównania GIL vs. ChR wyniósł 47 695 £/QALY, natomiast po wprowadzeniu zmian wymaganych przez NICE ICUR wzrósł do 98 498 £/QALY.

(szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 12.2.).

Walidacja zewnętrzna

Zidentyfikowano dowody (*Takahashi 2013, Sarkozy 2013*) dotyczące przeżycia chorych z nawrotową lub oporną na leczenie AML leczonych ChR, które są zbieżne z wynikami przeprowadzonego modelowania. Wnioskodawca przedstawił również dowody uzasadniające wyznaczenie (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 12.3.).

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający. W procesie weryfikacji nie zidentyfikowano innych analiz ekonomicznych dla przedmiotowej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, z którymi można byłoby porównać wyniki ocenianej AE.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników, poza nieuwzględnieniem w ramach komparatora ważonego schematu CLAG-M (patrz: rozdz. 5.3.1), jednak ze względu na brak wystarczających danych umożliwiających porównanie GIL i CLAG-M analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych. Oszacowany na potrzeby AWB wnioskodawcy koszt stosowania CLAG-M przedstawiono w rozdz. 6.1.2.

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną przy wykorzystaniu CUA porównując stosowanie GIL ze stosowaniem ChR (komparator ważony), w skład którego wchodzi: AZA, FLAG-IDA, MEC, LDAC, u dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową (AML) z mutacją genu FLT3. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Xospata w miejsce wybranego komparatora z perspektywy płatnika publicznego jest [redacted] ICUR w wariacie bez RSS i z RSS wynosi kolejno [redacted]

W ramach analizy jednokierunkowej przetestowano łącznie [redacted]

[redacted] Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że [redacted]

Z przeprowadzonej analizy probabilistycznej wynika, że prawdopodobieństwo efektywności kosztowej GIL, przy założeniu gotowości do zapłaty na poziomie wartości progu opłacalności wyniosło [redacted]

Źródło danych dotyczących skuteczności klinicznej stanowiło randomizowane badanie kliniczne ADMIRAL, w którym stosowanie GIL porównywano ze stosowaniem AZA, FLAG-IDA, MEC oraz LDAC. Należy przy tym wskazać, że [redacted]

Istotnym założeniem wnioskodawcy jest także przyjęcie [redacted]

Jak wskazuje wnioskodawca: [redacted]

Jak wskazano powyżej, [redacted]

Należy także zwrócić uwagę, że w analizie wnioskodawcy założono, iż [redacted]

Na powyższe założenie zwrócono uwagę również w piśmie AOTMiT z dnia [redacted]

8.04.2021 (znak OT.4231.11.2021.AZ.2) ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych, jednak wnioskodawca nie odniósł się do niej w swej odpowiedzi.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było *oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Xospata (gilterytytib, GIL) w monoterapii, w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową (AML, ang. acute myeloid leukaemia) z mutacją genu FLT3.*

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Horizont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (wrzesień 2021 – sierpień 2023).

Populacja

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem stanowią dorośli chorzy z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową, z mutacją genu FLT3.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Xospata w rozważanej populacji docelowej dorosłych chorych z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową, z mutacją genu FLT3.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Xospata w rozważanej populacji docelowej w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie nawrotowej lub odpornej ostrej białaczki szpikowej gilterytynibem (ICD-10 C92.0)” w nowej grupie limitowej.

Analiza wrażliwości

W celu oceny wpływu niepewności oszacowań danych wejściowych na wyniki analizy, wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano zmiany parametrów dotyczących m.in. [redacted], równowagi rynkowej. Łącznie przetestowano [redacted] w tym scenariusz minimalny i maksymalny dla liczebności populacji docelowej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Opis założeń modelu przedstawiono w rozdz. 2. AWB wnioskodawcy, szczegółowe wartości wprowadzonych parametrów odnoszących się do populacji docelowej przedstawiono w rozdz. 2.5. AWB wnioskodawcy. W analizie zastosowano modelowanie kosztów na podstawie modelowania przeprowadzonego w analizie ekonomicznej wnioskodawcy (ocena AE: rozdz. 5).

Populacja

Populację, w której wnioskowana technologia medyczna może być zastosowana, określono na podstawie raportu EMA EPAR 2019 dotyczącego leku Xospata, danych przedstawionych w analizie weryfikacyjnej Agencji dla leku Rydapt oraz na podstawie [redacted].

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej

Etap oszacowań		Liczebność / odsetek	Komentarz / źródło danych
A	Liczebność pacjentów z AML z obecnością mutacji FLT3 (nowe zachorowania/rok)	200-250	AWA Rydapt
B	Pacjenci z opornością na leczenie	30%	EMA EPAR 2019
C	Pacjenci, którzy osiągnęli CR z nawrotem choroby	75%	EMA EPAR 2019
D	Populacja chorych, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	■	szacunki wnioskodawcy na podstawie powyższych danych
E	■	■	■
F	Liczebność populacji docelowej	■ ■	■

Dawkowanie

Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Xospata i projektu programu lekowego określono, że u chorych z nawrotową lub oporną na leczenie AML, u których potwierdzono mutację FLT3, gilterytytib podawany jest w dawce 120 mg raz na dobę (trzy tabletki po 40 mg).

Koszty

W AWB wnioskodawcy, analogicznie do AE (rozdz. 5.1.2.), uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegóły: AWB wnioskodawcy, rozdz. 2.6):

- koszty leków;
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty hospitalizacji;
- koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego;
- koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty testu na obecność mutacji FLT3;
- koszty leczenia działań/zdarzeń niepożądanych;
- koszty HSCT (koszty procedury przeszczepienia oraz koszty doboru dawcy i badania zgodności tkankowej);
- koszty leczenia po HSCT (koszty leczenia GvHD oraz koszty monitorowania);
- koszty przetoczeń krwi;
- koszty po progresji (koszty leków);
- koszty leczenia paliatywnego.

Koszty poszczególnych leków wchodzących w skład schematów terapeutycznych oszacowano na podstawie danych refundacyjnych NFZ (za okres styczeń 2018 – marzec 2019) (Komunikat DGL NFZ), natomiast zużycie zasobów (dawkowanie) określono na podstawie ■

Tabela 37. Koszt komparatora

Schemat leczenia		Dawkowanie	Koszt leków w cyklu [zł]	Liczba cykli 28-dniowych	Koszt całkowity leków [zł]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]			
	[redacted]	[redacted]			
	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W AWB wnioskodawcy uwzględniono także koszty substancji stosowanych w kolejnych liniach leczenia. Wnioskodawca w swych oszacowaniach określił zużycie zasobów (dawkowanie) oraz ceny jednostkowe poszczególnych prezentacji leków wchodzących w skład schematów terapeutycznych. Ceny leków oszacowano na podstawie danych refundacyjnych NFZ (za okres styczeń 2018 – marzec 2019). Koszty substancji oszacowano jako średnią ważoną cenę za miligram dla wszystkich refundowanych opakowań danych substancji dostępnych na rynku. W celu określenia proporcji zużycia danych opakowań substancji wykorzystano wartości średniej masy (71,82 kg) oraz powierzchni ciała chorego (1,8 m²) z badania klinicznego ADMIRAL.

Tabela 38. Koszty leków uwzględnione w AWB wnioskodawcy w przeliczeniu na miligram [zł] (na podst. AWB wnioskodawcy, rozdz. 2.6.2.1)

Substancja	Zawartość fiołki	Obwieszczenie MZ /Katalog refundowanych substancji czynnych*	Dane DGL	Średni koszt za mg na podstawie Komunikatu o średniej cenie substancji za mg - styczeń/lipiec 2020
Azacitidine	100 mg	6,6339	9,7594	n/d
Cytarabinum	100 mg	0,0884	0,0876	0,0877
	2000 mg	0,0885	0,0878	
	500mg, 1000mg, 2000mg	0,0884	0,0875	
Filgrastimum	wszystkie prezentacje	184,6117	83,9301	84,1916
	30 mln j	238,4110	119,4551	
Fludarabini phospas	10 mg	8,1648	8,7294	n/d
Idarubicini hydrochloridum	wszystkie prezentacje	79,1492	79,5912	n/d
	10 mg	77,6440	78,5365	n/d
Etoposidum	wszystkie prezentacje	0,2094	0,1580	0,1707
	100 mg	0,2015	0,1543	

Substancja	Zawartość fiołki	Obwieszczenie MZ /Katalog refundowanych substancji czynnych*	Dane DGL	Średni koszt za mg na podstawie Komunikatu o średniej cenie substancji za mg - styczeń/lipiec 2020
Mitoxantronum*	wszystkie prezentacje	11,3400	11,3400	11,3400
	20 mg	11,3400	11,3400	
Cladribinum	10 mg	51,8010	23,4114	n/d
Bortezomibum	wszystkie prezentacje	293,9917	103,4029	73,7436
	1 mg	264,8264	180,9955	
Hydroxycarbamidum	wszystkie prezentacje	0,0016	0,0012	0,0015
Mercaptopurinum	50 mg	0,01	0,01	n/d

*Koszt mitoksantronu został uwzględniony na podstawie Katalogu refundowanych substancji czynnych zawartych w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP

Udziały w rynku

--	--	--

Tabela 39. Udziały w rynku (na podst. AWB wnioskodawcy, rozdz. 2.5.4.1)

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

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

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Xospata (gilterytytib), spowoduje wydatków z perspektywy płatnika publicznego odpowiednio w I. i II. roku refundacji w wariantcie bez RSS oraz o kolejno w wariantcie bez RSS.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 42. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wybrano 2-letni horyzont czasowy
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	Dla interwencji ocenianej jako alternatywne technologie medyczne wskazano następujące schematy terapeutyczne: FLAG-IDA, MEC, LDAC, azacytydyna, CLAG-M. W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących GIL z jednym z komparatorów – schematu CLAG-M (nie odnaleziono również badań pozwalających na porównanie pośrednie), w związku z czym w AE nie przeprowadzono względem ww. schematu porównania. W AWB natomiast uwzględniono wszystkie komparatory, a także dodatkowo inne schematy terapeutyczne: HiDAC, hydroksymocznik oraz BSC, które to zostały wskazane ■■■■■■

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Wielkość dostaw zadeklarowana we wniosku refundacyjnym [redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	rozd. 3.1.2.3.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	rozd. 3.1.2.3.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości uwzględniającą [redacted]

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Nie zidentyfikowano dodatkowych ograniczeń poza tymi wskazanymi przez wnioskodawcę.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości testowano wpływ zmian wartości kluczowych zmiennych w postaci:

- wielkości populacji docelowej;



Przetestowano łącznie [redacted], w tym scenariusz minimalny i maksymalny dla liczebności populacji docelowej. Wyniki każdego ze scenariuszy przedstawiono w wariantach z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka.

Scenariusze minimalny i maksymalny opierające się na skrajnych oszacowaniach wielkości populacji docelowej (rozdz. 6.2) w wariacie zarówno z, jak i bez RSS prowadzą do [redacted].

Największy wpływ na spadek/wzrost wydatków inkrementalnych w obu wariantach (tj. z/bez RSS) ma przyjęcie [redacted].

Wszystkie scenariusze analizy wrażliwości nie zmieniają wnioskowania z analizy podstawowej – wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Xospata (gilterytytib) spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego, zarówno z jak i bez RSS

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted] wydatków płatnika publicznego [redacted] odpowiednio w I. i II. roku refundacji w wariancie bez RSS oraz o kolejno ok. [redacted] w wariancie bez RSS, w przypadku objęcia leczeniem GIL [redacted]

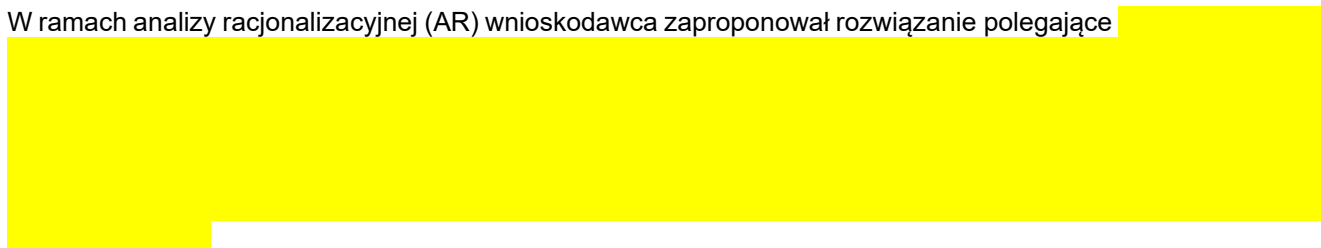
Wnioskodawca przeprowadził również jednokierunkową analizę wrażliwości, obejmującą 50 scenariuszy, w tym scenariusz minimalny i maksymalny dla liczebności populacji docelowej. Scenariusze minimalny i maksymalny opierające się na skrajnych oszacowaniach wielkości populacji docelowej w wariancie bez/z RSS prowadzą do [redacted]. Największy wpływ na spadek/wzrost wydatków inkrementalnych w obu wariantach (tj. z/bez RSS) ma przyjęcie [redacted]

Wszystkie scenariusze analizy wrażliwości nie zmieniają wnioskowania z analizy podstawowej – wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Xospata (gilterytytib) spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego, zarówno z jak i bez RSS.

Należy również wskazać, że uwzględnione w analizie wnioskodawcy koszty pochodzą z AE i modelowane są w oparciu o wyniki skuteczności klinicznej GIL i komparatorów. Zatem ograniczenia AKL i AE wnioskodawcy stanowią również ograniczenia AWB.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Zapisy programu lekowego, podobnie jak ChPL Xospata, [redacted] jednak wnioskodawca nie uwzględnił takiej możliwości w analizie ekonomicznej. Na powyższe zwrócono uwagę w piśmie AOTMiT z dnia 8.04.2021 (znak OT.4231.11.2021.AZ.2) ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych, jednak wnioskodawca nie odniósł się do niej w swej odpowiedzi. Należy przy tym zwrócić uwagę, że model stanowiący załącznik do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Xospata, [redacted]

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Xospata (gilterytytib) we wskazaniu: nawrotowa lub oporna na leczenie ostra białaczka szpikowa z mutacją FLT3 u dorosłych pacjentów, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 13.05.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych *Xospata* i *gilterytytib*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych i 1 negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na skuteczność kliniczną gilterytytibu w analizowanej populacji pacjentów, natomiast w rekomendacji negatywnej wskazuje się na brak efektywności kosztowej gilterytytibu. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 43. Rekomendacje refundacyjne dla leku Xospata (gilterytytib)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NCPE 2021	Dorośli chorzy z nawrotową lub oporną na leczenie białaczką szpikową (AML) z mutacją FLT3	Rekomendacja negatywna . <u>Uzasadnienie:</u> NCPE zaleca, aby gilterytytib (Xospata) nie był objęty refundacją, chyba że efektywność kosztowa gilterytytibu względem dostępnych opcji terapeutycznych ulegnie poprawie.
G-BA 2020	Dorośli chorzy z nawrotową lub oporną na leczenie białaczką szpikową (AML) z mutacją FLT3	Rekomendacja pozytywna . <u>Uzasadnienie:</u> W badaniu ADMIRAL wykazano, że leczenie gilterytytibem istotnie statystycznie wydłuża przeżycie całkowite pacjentów w porównaniu z chemioterapią ratunkową. Na tej podstawie stwierdzono, że zastosowanie gilterytytibu w populacji pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie białaczką szpikową z mutacją FLT3 przynosi znaczne dodatkowe korzyści.
pCORD/CADTH 2020	Dorośli chorzy z nawrotową lub oporną na leczenie białaczką szpikową (AML) z mutacją FLT3	Rekomendacja pozytywna warunkowa . <u>Uzasadnienie:</u> Gilterytytib wykazuje kliniczną korzyść netto (opartą na klinicznie i statystycznie istotnej korzyści w całkowitym przeżyciu (OS) oraz przystępnym profilem toksyczności) w porównaniu z chemioterapią ratunkową. Równocześnie stwierdzono, że gilterytytib nie jest efektywny kosztowo w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym lub chemioterapią ratunkową (azacytydyna, fludarabina + cytarabina + czynnik stymulujący kolonie granulocytów + idarubicyna (FLAG-IDA), mitoksantron + etopozyd + cytarabina (MEC), i niska dawka cytarabiny (LoDAC)). Komitet pCORD warunkowo zaleca refundację gilterytytibu w leczeniu dorosłych chorych na AML z mutacją FLT3, u których doszło do nawrotu lub oporności na leczenie, w przypadku spełnienia następujących warunków: <ul style="list-style-type: none"> • poprawa efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu; • uwzględnienie wpływu refundacji gilterytytibu na budżet.
HAS 2020	Dorośli chorzy z nawrotową lub oporną na leczenie białaczką szpikową (AML) z mutacją FLT3	Rekomendacja pozytywna . <u>Uzasadnienie:</u> Gilterytytib w monoterapii względem chemioterapii ratunkowej ma udowodnioną, wyższą skuteczność w odniesieniu do czasu przeżycia chorych.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2020	Dorośli chorzy z nawrotową lub oporną na leczenie białaczką szpikową (AML) z mutacją FLT3	<p>Rekomendacja pozytywna.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Dowody kliniczne wskazują, że chorzy stosujący gilterytynib żyją dłużej w porównaniu z chorymi leczonymi chemioterapią ratunkową. Istnieje jednak znaczna niepewność co do długoterminowego przeżycia chorych, szczególnie po przeszczepieniu komórek macierzystych. Nie zidentyfikowano silnych dowodów na dalsze korzyści, jeśli chory ponownie rozpocznie leczenie gilterytynibem po HSCT. W opinii NICE nie należy stosować gilterytynibu w ramach leczenia podtrzymującego po przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych.</p>
SMC 2020	Dorośli chorzy z nawrotową lub oporną na leczenie białaczką szpikową (AML) z mutacją FLT3	<p>Rekomendacja pozytywna.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Dowody kliniczne z otwartego badania fazy III wskazują, że stosowanie gilterytynibu wpływa na poprawę przeżycia całkowitego w porównaniu z chemioterapią ratunkową wśród chorych z nawracającą lub oporną na leczenie AML z mutacją genu FLT3. Ponadto na podstawie badania ADMIRAL udowodniono, że terapia GIL skutkuje istotną poprawą wskaźników takich jak: całkowita remisja (CR) i częściowa remisja (PR) w porównaniu do chemioterapii ratunkowej.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 44. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

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

Pogrubioną czcionką zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski PKB per capita wg danych Eurostat za rok 2020; https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/sdg_08_10/default/table?lang=en (data dostępu: 29.04.2021 r.)

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Xospata jest finansowany w 31 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), przy czym [redacted]. We wszystkich krajach [redacted]. Instrumenty podziału ryzyka [redacted]. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 15.03.2021, znak PLR.4500.1218.2020.10.AP (data wpływu do AOTMiT 15.03.2021), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Xospata (gilteritinibi fumaras), tabletki powlekane, 40 mg, 84 tabl., kod EAN: 05909991426460.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 8.04.2021, znak OT.4231.11.2021.AZ.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 29.04.2021 r.

Problem zdrowotny

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).

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.

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).

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskowaną populację stanowią dorośli pacjenci z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową z mutacją FLT3. W analizowanej populacji chorych nie opracowano dotychczas jednego, stosowanego powszechnie schematu leczenia. [redacted] stosowanie schematów FLAG-IDA, MEC, LDAC, AZA oraz CLAG-M, które wymieniane są także w wytycznych klinicznych, w związku z czym zostały one wybrane jako technologie alternatywne.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Głównym badaniem włączonym do analizy klinicznej było badanie RCT III fazy ADMIRAL porównujące skuteczność i bezpieczeństwo gilteryty nibu względem chemioterapii ratunkowej. W tym badaniu wykazano statystycznie istotne dłuższe przeżycie całkowite (OS) w grupie przyjmującej gilteryty nib w porównaniu do grupy przyjmującej chemioterapię ratunkową (mediana: 9,3 vs 5,6 mies., HR=0,64; 95% CI: 0,49; 0,83 w analizie bez cenzurowania oraz 8,3 vs 5,3 mies., HR=0,58; 95% CI: 0,43; 0,76 w analizie z cenzurowaniem). Wykazano również większe prawdopodobieństwo osiągnięcia 6-, 12- i 24-miesięcznego OS w grupie stosującej GIL, przy czym największą różnicę między GIL a ChT ratunkową odnotowano dla 12-miesięcznego OS (20,4 mies. w analizie bez cenzurowania oraz 21,80 mies. z cenzurowaniem).

Dla punktów końcowych związanych z odpowiedzią na leczenie stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść gilteryty nibu względem chemioterapii ratunkowej dla: złożonej całkowitej remisji (54,3% vs 21,8%, OR=4,26; 95% CI: 2,60; 6,99), całkowitej remisji z pełną lub częściową odpowiedzią hematologiczną (34,0% vs 15,3%, OR=2,85 95% CI: 1,63; 4,96), całkowitej remisji (21,1% vs 10,5%, OR=2,28 95% CI: 1,19; 4,37), całkowitej remisji z częściową regeneracją hematologiczną (13,0% vs 4,8%, OR=2,93; 95% CI: 1,19; 7,20), całkowitej remisji z niepełną regeneracją hematologiczną (25,5% vs 11,3%, OR=2,69; 95% CI: 1,44; 5,03), całkowitej remisji z niepełną regeneracją płytek krwi (7,7% vs 0,0%, OR=21,25; 95% CI: 1,27; 354,9), częściową odpowiedź (13,4% vs 4,0%, OR=3,67; 95% CI: 1,40; 9,65). Odnotowano również istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w grupie GIL względem ChT ratunkowej (67,6% vs 25,8%, OR=6,00; 95% CI: 3,70; 9,72). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla braku odpowiedzi na leczenie, długości przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (EFS) oraz przeżycia wolnego od białaczki (LFS) między grupą stosującą GIL a ChT ratunkową. Prawdopodobieństwo 6-miesięcznego przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń było zbliżone w obu grupach (33,2% vs 27,1%), natomiast dla 12- i 18-miesięcznego EFS nie raportowano odsetków w grupie stosującej ChT ratunkową.

Jednym z głównych ograniczeń AKL jest brak porównania z CLAG-M, aczkolwiek, jak wcześniej wspomniano, brak jest możliwości zestawienia wyników GIL ze schematem CLAG-M. Biorąc jednak pod uwagę fakt, iż jest to jeden z komparatorów, a jego koszty uwzględniane zostały w ramach AWB, postanowiono przedstawić poglądowo wyniki pochodzące z metaanalizy Zhou 2019, w której analizowano skuteczność i profil bezpieczeństwa kladrybiny w populacji pacjentów z nawrotową ostrą białaczką szpikową. Do metaanalizy włączono 10 badań klinicznych łącznie opisujących 422 pacjentów z nawrotową AML. Żadne z badań włączonych do metaanalizy Zhou 2019 nie mogło posłużyć do porównania pośredniego z GIL, gdyż w większości badań uczestniczyli pacjenci bez potwierdzonej mutacji FLT3, natomiast w badaniach w których taka subpopulacja była włączana do badania stanowiła ona mniejszość. Zestawienie wyników z ww. badań z wynikami badania ADMIRAL wiązałoby się ze znacznymi ograniczeniami, a wnioskowanie na tej podstawie byłoby mało wiarygodne. W publikacji Zhou 2019 przeprowadzona metaanaliza wykazała, że ogólny odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie (ORR) w siedmiu badaniach obejmujących 235 pacjentów wyniósł 49,7% (95% CI: 33,5; 66,0%). Ogólny wskaźnik wczesnych zgonów 260 pacjentów włączonych do pięciu badań wyniósł 6,8% (95% CI: 4,3; 10,6%). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3. i 4. stopnia były małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia i infekcje. Według autorów metaanalizy Zhou 2019 kladrybina wykazuje skuteczność w leczeniu nawrotowej AML i może ona zostać zwiększona poprzez zastosowanie terapii skojarzonej z cytarabiną i G-CSF.

Dodatkowo, istnieje także znaczna niepewność dotycząca wpływu leczenia gilteryty nibem na jakość życia pacjentów – zgodnie z badaniem ADMIRAL jakość życia wg EQ 5D 5L mierzona w skali VAS nie uległa zmianie. Niepewność tę podkreślono także w rekomendacjach kanadyjskich (CADTH 2020) i niemieckich (G-BA 2020). Z kolei zgodnie z rekomendacjami refundacyjnymi NICE 2020 oraz HAS 2020 na podstawie badania ADMIRAL nie można ocenić użyteczności leczenia podtrzymującego za pomocą gilteryty nibu po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT), ze względu na brak wystarczających danych dotyczących populacji leczonej GIL po HSCT. W niemieckich rekomendacjach refundacyjnych G-BA 2020 zwrócono także uwagę na szereg ograniczeń związanych z badaniem ADMIRAL, m.in. wskazano, że poza przeżyciem całkowitym, wszystkie oceniane punkty końcowe badania są związane z niepewnością, w szczególności ze względu na krótki okres obserwacji w grupie kontrolnej oraz z powodu dużej ilości brakujących danych i cenzurowania, zwłaszcza w ramieniu kontrolnym.

Analiza bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) odnotowano u wszystkich pacjentów w grupie GIL (100%) oraz u znacznej większości pacjentów w grupie ChT ratunkowej (98,2%). W grupie GIL względem grupy ChT ratunkowej istotnie statystycznie częściej występowały ciężkie TEAE prawdopodobnie związane z badanym lekiem (35,8% vs 14,7%, NNH=5; 95% CI: 4; 9), TEAE prawdopodobnie związane z badanym lekiem prowadzące do wycofania terapii (11,0% vs 4,6%, NNH=16; 95% CI: 9; 118), TEAE prawdopodobnie związane z badanym lekiem: w stopniu dowolnym (83,7% vs 65,1%, NNH=6; 95% CI 4; 12), prowadzące do redukcji dawki leku (12,6% vs 0,0%, NNH=8; 95% CI: 6; 13) oraz prowadzące do przerwania terapii (32,1% vs 2,8%, NNH=4; 95% CI: 3; 5). Ponadto istotnie statystycznie częściej w grupie GIL względem grupy ChT ratunkowej występowały zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) w stopniu ≥ 3 (95,9% vs 86,2%, NNH=11; 95% CI: 7; 37), prowadzące do zgonu (28,9% vs 14,7%, NNH=8; 95% CI: 5; 19), prowadzące do wycofania leczenia (23,6% vs 11,9%, NNH=9; 95% CI: 6; 28), prowadzące do redukcji dawki leku (14,2% vs 0,9%, NNH=8; 95% CI: 6; 12), prowadzące do przerwania terapii (45,5% vs 4,6%, NNH=3; 95% CI: 3; 3) oraz występujące podczas HSCT (12,6% vs 0,0%, NNH=8; 95% CI: 6; 13).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną przy wykorzystaniu CUA porównując stosowanie GIL ze stosowaniem ChR (komparator ważony), w skład którego wchodzi: AZA, FLAG-IDA, MEC, LDAC, u dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową (AML) z mutacją genu FLT3. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Xospata w miejsce wybranego komparatora z perspektywy płatnika publicznego jest [redacted] ICUR w wariantcie bez RSS i z RSS wynosi kolejno [redacted]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁵, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted] zł. Oszacowana wartość progowa jest [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z przedstawieniem wyników badania ADMIRAL w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

W ramach analizy jednokierunkowej przetestowano łącznie [redacted]

Z przeprowadzonej analizy probabilistycznej wynika, że prawdopodobieństwo efektywności kosztowej GIL wyniosło [redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted] wydatków płatnika publicznego [redacted] odpowiednio w I. i II. roku refundacji w wariantcie bez RSS oraz o kolejno ok. [redacted] w wariantcie bez RSS, w przypadku objęcia leczeniem GIL [redacted]

Wnioskodawca przeprowadził również jednokierunkową analizę wrażliwości, [redacted], w tym scenariusz minimalny i maksymalny dla liczebności populacji docelowej. Scenariusze minimalny i maksymalny opierające się na skrajnych oszacowaniach wielkości populacji docelowej w wariantcie bez/z RSS prowadzą do [redacted]. Największy wpływ na spadek/wzrost wydatków inkrementalnych w obu wariantach (tj. z/bez RSS) ma przyjęcie [redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zapisy programu lekowego, podobnie jak ChPL Xospata, [redacted] jednak wnioskodawca nie uwzględnił takiej możliwości w analizie ekonomicznej. Na powyższe zwrócono uwagę w piśmie AOTMiT z dnia 8.04.2021 (znak OT.4231.11.2021.AZ.2) ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych, jednak wnioskodawca nie odniósł się do niej w swej odpowiedzi. Należy przy tym zwrócić uwagę, że model stanowiący załącznik do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Xospata, [redacted]

⁵ 155 514 zł/QALY

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych i 1 negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na skuteczność kliniczną gilterytytibu w analizowanej populacji pacjentów, natomiast w rekomendacji negatywnej wskazuje się na brak efektywności kosztowej gilterytytibu.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

Tabela 45. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>I. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji</p> <p>1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§2 Rozporządzenia):</p> <p>a) Przegląd systematyczny przedstawiony w analizie klinicznej (AKL) wymaga aktualizacji, gdyż został przeprowadzony 17 kwietnia 2020 roku, podczas gdy wniosek refundacyjny złożony został 30 października 2020 roku. W tym okresie opublikowane zostało m.in. retrospektywne badanie Yilmaz 2020 „Outcomes with sequential FLT3-inh bitor-based therapies in patients with AML”⁶ spełniające kryteria włączenia do AKL;</p> <p>b) W analizie ekonomicznej (AE) nie uwzględniono aktualnej wartości progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, wynoszącej 155 514 zł zgodnie z Komunikatem Prezesa AOTMiT w/s obowiązującej od dnia 30 października 2020 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.</p>	TAK	–
<p>II. W ramach analizy klinicznej (AKL):</p> <p>2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia):</p> <p>W głównym przeglądzie systematycznym dotyczącym gilterytynibu nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię lekową z jednym z komparatorów – schematem CLAG-M (kladrybina + cytarabina + G-CSF + mitoksantron), w związku z czym przeprowadzono dodatkowy przegląd na tę interwencję. Przyjęto założenie, iż zostaną włączone wyłącznie randomizowane badania kliniczne, co jest niezgodne z kryteriami włączenia do głównego przeglądu systematycznego, w którym dopuszczalne było włączenie badań z niższego poziomu dowodów naukowych. Brak spójności założeń poskutkowało nieodnalezieniem badań dla tego komparatora, mimo że takowe są dostępne (m.in. metaanaliza Zhou 2019 „Efficacy and toxicity of cladribine for the treatment of refractory acute myeloid leukemia: a meta-analysis”⁷).</p>	NIE	Wnioskodawca nie przedstawił wyników badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa schematu CLAG-M w analizowanej populacji.

⁶ <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-020-00964-5> (data dostępu: 7.04.2021 r.)

⁷ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31213774/> (data dostępu: 7.04.2021 r.)

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>III. W ramach analizy ekonomicznej (AE) i analizy wpływu na budżet (BIA):</p> <p>3. AE nie zawiera analizy podstawowej (§5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia):</p> <p>Nie przeprowadzono oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w porównaniu do jednego z głównych komparatorów, tj. CLAG-M, gdyż „w ramach <i>Analizy klinicznej</i>, nie odnaleziono badań do wykonania porównania pośredniego (...)” (str. 12 AE). [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted] W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego badań zasadnym jest przedstawienie w AKL co najmniej zestawienia wyników pochodzących z badań cechujących się znaczną heterogenicznością, a następnie przeprowadzenie w ramach AE analizy kosztów-konsekwencji dla takiego porównania.</p>	NIE	<p>W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, że</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>Głównym argumentem przemawiającym za pominięciem w analizie schematu CLAG-M jest zatem</p> <p>[redacted]</p> <p>Należy przy tym wskazać, że</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>
<p>4. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia):</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>d) [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>	TAK/NIE	<p>Wnioskodawca uzasadnił założenia wymienione w pkt. 4a-4c, nie odniósł się jednak do braku uwzględnienia w AE</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>[REDACTED]</p>		
<p>5. BIA nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5 (§6 ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia):</p> <p>W analizie występują rozbieżności między dokumentem tekstowym a modelem elektronicznym, m.in. na stronie 38 analizy wpływu na budżet w tabeli nr 19 i 20 wydatki inkrementalne dla gilterytnibu różnią się od wartości przedstawionych w arkuszu kalkulacyjnym MS Excel dostarczonym wraz z wnioskiem.</p>	TAK	–
<p>IV. W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR):</p> <p>6. AR nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1, jak również przeprowadzenie kalkulacji wspomnianych oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami (§7 ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia):</p> <p>Do przedstawionej AR w postaci tekstowej nie dołączono arkusza kalkulacyjnego lub pliku innego typu zawierającego model analizy.</p>	TAK	–
<p>V. Wskazanie źródeł danych:</p> <p>7. Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§8 pkt 1 oraz pkt 2 Rozporządzenia):</p> <p>[REDACTED]</p>	TAK	–
<p>8. Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§8 pkt 1 oraz pkt 2 Rozporządzenia):</p> <p>W przedłożonych analizach występują odwołania do źródeł, których nie można zidentyfikować oraz zweryfikować [REDACTED]</p>	TAK	–

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Informacje wstępne: nie dotyczy

Analiza problemu decyzyjnego: nie dotyczy

Analiza kliniczna: nie dotyczy

Analiza ekonomiczna: nie dotyczy

Analiza wpływu na budżet: nie dotyczy

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne		
EMA 2019	European Medicines Agency, Assessment report, Xospata, EMA/545585/2019, 2019, 1-126	
Perl 2019	Perl A.E., Martinelli G., Cortes J.E., I in., Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML. <i>New England Journal of Medicine</i> , 2019 381(18), 1728-1740.	
Levis 2020	Levis M.J., Perl A.E., Martinelli G. i in., Gilteritinib prolongs survival in patients with FLT3-mutated relapsed/refractory acute myeloid leukaemia who have common AML comutations or a high FLT3-internal tandem duplication allelic ratio, <i>British Journal of Haematology</i> (2020) 189 Supplement 1 (7-8)	
ADMIRAL	Perl 2020	Perl A.E., Altman J.K., Hosono N. i in., Clinical Outcomes in Patients with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia Treated with Gilteritinib Who Received Prior Midostaurin or Sorafenib, <i>Blood</i> (2020) 136 (Supplement 1): 22–23
	Perl 2020a	Perl A.E., Martinelli G., Neubauer A. i in., Long-term survivors and safety beyond 1 year of gilteritinib therapy in patients with FLT3-mutated relapsed or refractory acute myeloid leukemia: Follow-up of the admiral phase 3 trial, <i>HemaSphere</i> (2020) 4 Supplement 1 (223-224)
	Cella 2019	Cella D., Ritchie E.K., Fabbiano F., i in., The Relationship between Transplant Status and Patient-Reported Outcomes in Patients with FLT3-Mutated Relapsed/Refractory (R/R) Acute Myeloid Leukemia (AML): Results from the Phase 3 Admiral Study, <i>Blood</i> , 2019: 1-7.
Cella 2019a	Cella, D., Ritchie, E., Fabbiano, F., PCN 485 Patient-Reported Outcomes And Their Relationship With Clinical Outcomes In Patients With Flt3-Mutated (Flt3mut+) Relapsed/Refractory (R/R) Acute Myeloid Leukemia (Aml): Results From The Phase 3 Admiral Study. <i>Value in Health</i> , 2019 22, S531.	
Altman 2021	Altman J.K., Perl A.E., Hill J.E. i in., The impact of FLT3 mutation clearance and treatment response after gilteritinib therapy on overall survival in patients with FLT3 mutation-positive relapsed/refractory acute myeloid leukemia. <i>Cancer Med.</i> 2021 Feb;10(3):797-805	
CHRYSALIS	EMA 2019	European Medicines Agency, Assessment report, Xospata, EMA/545585/2019, 2019, 1-126
	Perl 2017	Perl A.E., Altman J.K., Cortes, J., i in., Selective inhibition of FLT3 by gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a multicentre, first-in-human, open-label, phase 1–2 study. <i>The Lancet Oncology</i> , 2017, 18(8), 1061-1075.
	Perl 2020	Perl A.E., Altman J.K., Hosono N. i in., Clinical Outcomes in Patients with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia Treated with Gilteritinib Who Received Prior Midostaurin or Sorafenib, <i>Blood</i> (2020) 136 (Supplement 1): 22–23
Yilmaz 2020	Yilmaz M., Alfayez M., DiNardo C.D. i in., Outcomes with sequential FLT3-inhibitor-based therapies in patients with AML. <i>J Hematol Oncol.</i> 2020 Oct 8;13(1):132	
Majothi 2020	Majothi S., Adams D., Loke J. i in., FLT3 inhibitors in acute myeloid leukaemia: assessment of clinical effectiveness, adverse events and future research-a systematic review and meta-analysis. <i>Syst Rev.</i> 2020 Dec 7;9(1):285	
Megias-Vericat 2020	Megías-Vericat J.E., Solana-Altabella A., Ballesta-López O. i in., Drug-drug interactions of newly approved small molecule inhibitors for acute myeloid leukemia. <i>Ann Hematol.</i> 2020 Sep;99(9):1989-2007	
Rekomendacje kliniczne i finansowe		
NCPE 2021	Cost-effectiveness of gilteritinib (Xospata®) as monotherapy for the treatment of adult patients who have relapsed or refractory (R/R) acute myeloid leukaemia (AML) with a FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) mutation. http://www.ncpe.ie/drugs/gilteritinib-xospata-for-relapsed-or-refractory-aml/ (data dostępu: 18.05.2021 r.)	
G-BA 2020	https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/509/#dossier (data dostępu: 18.05.2021 r.)	

pCORD/CADTH 2020	pan-Canadian Oncology Drug Review, Initial Recommendation for Gilteritinib (Xospata) Acute Myeloid Leukemia, 2020
HAS 2020	The Haute Autorité de santé, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-09/xospata_summary_ct18270.pdf (data dostępu: 18.05.2021 r.)
NICE 2020	National Institute for Health and Care Excellence, https://www.nice.org.uk/guidance/ta642/resources/gilteritinib-for-treating-relapsed-or-refractory-acute-myeloid-leukaemia-pdf-82609134829765 (data dostępu: 18.05.2021 r.)
SMC 2020	Scottish Medicines Consortium, https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5356/gilteritinib-xospata-final-august-2020docx-for-website.pdf (data dostępu: 18.05.2021 r.)
NICE 2021	NICE Pathways, Myeloid leukaemia, http://pathways.nice.org.uk/pathways/blood-and-bone-marrow-cancers (NICE Pathway last updated: 29 April 2021) (data dostępu 18.05.2021 r.)
NCCN 2021	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Acute Myeloid Leukaemia. Version 3.2021 – March 2, 2021. https://www.nccn.org/ (data dostępu 18.05.2021 r.)
WM NHS 2021	West Midlands Guidelines for the Treatment of Adult Acute Myeloid Leukaemia 2021 https://wmcanceralliance.nhs.uk/ (data dostępu 18.05.2021 r.)
PTOK 2020 (2017)	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Wierzbowska A., Ostra białaczka szpikowa w: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2020, 1-15
ESMO 2020	Heuser M., Ofran Y., Boissel N. i in., Acute myeloid in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 2020
Pan London NHS 2020	Innes A., Easdale S., Khwaja A. i in., Pan-London Haemato-Oncology Clinical Guidelines, Acute Leukaemias and Myeloid Neoplasms Part 2: Acute Myeloid Leukaemia January 2020, https://mpartners.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/01/Pan-London-AML-Guidelines-Jan-2020.pdf (data dostępu: 25.05.2020 r.)
AHS 2019	Alberta Health Services, Acute Myeloid Leukemia, Clinical Practice Guideline LYHE-006, Version 5, 2018, 1-40
ELN 2017	Döhner H., Estey E., Grimwade D. i in., Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel, Blood 2017, 129 (4): 424-447
CCO 2016	Schuh A. C., Fletcher G. G., Leber B. i in., Systemic treatment of acute myeloid leukemia (AML), Bredeson C, Yee K, Durocher-Allen LD, reviewers, Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2016 Feb 2 [Requires Updating 2019 Feb], Program in Evidence-Based Care Guideline No.:12-9 Requires Updating, 1-288

Pozostałe publikacje

ChPL Xospata	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xospata (11.2019)
Ustun 2017	Ustun C., Ruggeri A., Weisdorf D.J., UCB HCT in FLT3+ AML. Oncotarget. 2017; 8(47):81733-81734
Joshi 2019	Joshi N., Hensen M., Patel S. i in., Health State Utilities for Acute Myeloid Leukaemia: A Time Trade-off Study, Pharmacoeconomics 2019, 27(1):85-92
Wehler 2018	Wehler E., Storm M., Storm M., i in., <i>A health state utility model estimating the impact of ivosidenib on quality of life in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia</i> , EHA Library. 215740; PS1442, https://library.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/215730/michael.storm.a.health.state.utility.model.estimated.the.impact.of.ivosidenib.html (data dostępu: 18.05.2021)
Zrubka 2019	Zrubka, Z. et. al.. (2019). A comparison of European, Polish, Slovenian and British EQ-5D-3L value sets using a Hungarian sample of 18 chronic diseases. The European Journal of Health Economics, 20(1), 119-132.
OPA nr 142/2020	Opinia Prezesa AOTMiT nr 142/2020 z dnia 6.11.2020 r. (nr w BIP 255/2020) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7051-255-2020-zlc
OPA nr 156/2020	Opinia Prezesa AOTMiT nr 156/2020 z dnia 27.11.2020 r. (nr w BIP 272/2020) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7085-272-2020-zlc

OPA nr 157/2020	Opinia Prezesa AOTMiT nr 157/2020 z dnia 27.11.2020 r. (nr w BIP 270/2020) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7081-270-2020-zlc
OPA nr 158/2020	Opinia Prezesa AOTMiT nr 158/2020 z dnia 27.11.2020 r. (nr w BIP 273/2020) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7087-273-2020-zlc
ORP nr 290/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 290/2020 z dnia 2.11.2020 r. (nr w BIP 255/2020) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7051-255-2020-zlc
ORP nr 315/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 315/2020 z dnia 23.11.2020 r. (nr w BIP 272/2020) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7085-272-2020-zlc
ORP nr 316/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 316/2020 z dnia 23.11.2020 r. (nr w BIP 270/2020) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7081-270-2020-zlc
ORP nr 317/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 317/2020 z dnia 23.11.2020 r. (nr w BIP 273/2020) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7087-273-2020-zlc
Raport nr OT.4331.1.2019	Analiza weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Rydapt (midostauryna) w ramach programu lekowego: „Midostauryna w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD 10 C92.0)” (nr w BIP 10/2019) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5865-10-2019-zlc

15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Xospata stosowanego w programie lekowym „Leczenie nawrotowej lub odpornej ostrej białaczki szpikowej gilterytytibem (ICD-10 C92.0)”, [redacted], Warszawa, 2020
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Xospata stosowanego w programie lekowym „Leczenie nawrotowej lub odpornej ostrej białaczki szpikowej gilterytytibem (ICD-10 C92.0)”, [redacted], Warszawa, 2020
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Xospata stosowanego w programie lekowym „Leczenie nawrotowej lub odpornej ostrej białaczki szpikowej gilterytytibem (ICD-10 C92.0)”, [redacted], Warszawa, 2020
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Xospata stosowanego w programie lekowym „Leczenie nawrotowej lub odpornej ostrej białaczki szpikowej gilterytytibem (ICD-10 C92.0)”, [redacted], Warszawa, 2020
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Xospata stosowanego w programie lekowym „Leczenie nawrotowej lub odpornej ostrej białaczki szpikowej gilterytytibem (ICD-10 C92.0)”, [redacted], Warszawa, 2020
- Załącznik 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Xospata zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie nr OT.4231.11.2021.AZ.2
- Załącznik 7. Uzgodniony projekt programu lekowego