



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

www.aotmit.gov.pl

Vanflyta (kwizartynib)

we wskazaniu:

do stosowania w skojarzeniu ze standardową chemioterapią indukcyjną z wykorzystaniem cytarabiny i antracykliny oraz standardową chemioterapią konsolidującą z wykorzystaniem cytarabiny, a następnie w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia, AML*) z mutacją FLT3-ITD.

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2024

Nr: WS.425.19.2023

Data ukończenia: 23.02.2024 r.

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	2
WYKAZ SKRÓTÓW	5
1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	7
1.1 Przedmiot analizy	7
1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	7
1.3 Wielkość populacji docelowej.....	8
1.4 Ocena jakości dowodów naukowych	8
1.5 Ocena siły interwencji.....	8
1.6 Ocena ekonomiczna.....	9
1.7 Ocena niepewności wnioskowania	9
1.8 Podsumowanie kluczowych informacji.....	10
2 PRZEDMIOT ANALIZY	12
2.1 Informacje podstawowe	12
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	13
2.2.1. Przeciwwskazania.....	13
2.2.2. Diagnostyka	13
2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy.....	14
3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	15
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego	15
3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne	15
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	15
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	18
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	22
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	22
3.5 Horizon scanning.....	23
3.6 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich.....	24
3.7 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna	24
3.8 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	25
4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	27
4.1 Szacowanie wielkości populacji	27
4.1.1. Opis metodyki	27
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	28
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	28
5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	30
5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	30
5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych	30
5.3 Opis badań	31

5.4	Kryteria populacji docelowej.....	33
5.5	Ocena jakości badań.....	38
5.5.1.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration	38
5.5.2.	Opis komparatora.....	38
5.5.3.	Opis punktów końcowych.....	38
5.5.4.	Ocena innych elementów jakości badania	39
5.5.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	39
5.5.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	39
5.6	Podsumowanie jakości materiału dowodowego	39
6	OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	40
6.1	Ocena skuteczności klinicznej	40
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania	46
6.3	Podsumowanie siły interwencji	53
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	55
7.1	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	55
7.2.1.	Założenia	55
7.2.2.	Dane wejściowe	55
7.2.3.	Wyniki	57
7.3.	Model farmakoekonomiczny	58
7.3.1.	Metodyka	58
7.3.2.	Dane wejściowe	59
7.3.3.	Wyniki	60
7.4.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	64
7.5.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	64
7.6	Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	65
8.	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	66
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego	66
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>).....	66
8.3.	Niepewność dodatkowych danych	66
8.4.	Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego	66
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	66
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	66
9.	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....	67
9.1.	Populacja docelowa	67
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności.....	67
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne	67
10.	PIŚMIENNICTWO	68
11.	ZAŁĄCZNIKI	71
11.1.	Fragmenty EPAR	71

11.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	72
11.3. Opinie ekspertów / organizacji pacjenckich	77
11.4. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych	83
11.5. Strategie wyszukiwania	87
11.6. Diagram selekcji publikacji	88
11.7. Strategia wyszukiwania HTA.....	88
11.8. Diagram selekcji HTA.....	89

WYKAZ SKRÓTÓW

Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIC	kryterium informacyjne Akaikiego (ang. <i>Akaike Information Criterion</i>)
AL	ostra białaczka (ang. <i>acute leukemia</i>)
allo-HSCT	allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplant</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa
AML	ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukemia</i>)
ANC	całkowita liczba neutrofilów (ang. <i>absolute neutrophil count</i>)
AST	aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
ATP	adenozynotrifosforan (ang. <i>adenosine triphosphate</i>)
ATRA	kwask all-trans-retinowy
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChT	chemioterapia
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	całkowita remisja (ang. <i>complete remission</i>)
CRc	złożona odpowiedź na leczenie (ang. <i>composite complete remission</i>)
CRi	całkowita remisja z niecałkowitą odnową hematologiczną (ang. <i>complete remission with incomplete haematologic recovery</i>)
EC	Komisja Etyczna (ang. <i>Ethics Committee</i>)
ECOG	(ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>)
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC QLQ C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core30 item
EPAR	(ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
EQ-5D-5L	kwestionariusz EuroQol-5 Dimensions-5 Levels
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
FAERS	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FLT3	FMS-podobna kinaza tyrozynowa 3 (ang. <i>FMS-like tyrosine kinase 3</i>)
GBD	globalne obciążenie chorobami (ang. <i>Global Burden of Disease</i>)
GGN	górną granicę normy
GVHD	choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. <i>graft-versus-host disease</i>)
HiDAC	cytarabina w wysokich dawkach (ang. <i>high-dose cytarabine</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HSCT	przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>hematopoietic stem-cell transplantation</i>)

ICF	formularz świadomej zgody (ang. <i>Informed Consent Form</i>)
IPD	Indywidualne dane pacjentów (ang. <i>individual patient data</i>)
IRC	Niezależna Komisja Oceniająca (ang. <i>Independent Review Committee</i>)
ITD	wewnątrzrandemowa duplikacja (ang. <i>internal tandem duplication</i>)
ITF	niepowodzenie leczenia indukującego (ang. <i>induction treatment failure</i>)
ITT	(ang. <i>Intent-to-Treat</i>)
IV	dożylnie (ang. <i>intravenous</i>)
KM	Kaplana-Meiera
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LoA	prawdopodobieństwo zatwierdzenia (ang. <i>likelihood of approval</i>)
MRD	minimalna choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i>)
NCCN	(ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NMP1	gen kodujący nukleofosminę (ang. <i>nucleophosmin 1</i>)
NMP1wt	gen kodujący nukleofosminę typu dzikiego (ang. <i>nucleophosmin 1 wild type</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. <i>polymerase chain reaction</i>)
PSURs	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QD	raz dziennie (ang. <i>once daily</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i>)
QTcF	odstęp QT skorygowany według wzoru Fridericii
RMST	ograniczony średni czas przeżycia (ang. <i>restricted mean survival time</i>)
SAE	poważne zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SAG	(ang. <i>Scientific Advice Group</i>)
SOC	Klasyfikacja układów i narządów (ang. <i>system organ class</i>)
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i>)
TESAE	poważne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent serious adverse event</i>)
TKD	domena kinazy tyrozynowej (ang. <i>tyrosine kinase domain</i>)
TR TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia powiązane z badanym lekiem (ang. <i>treatment-related treatment-emergent adverse event</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WBC	białe krwinki (ang. <i>white blood cell(s)</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Vanflyta, którego substancją czynną jest kwizartynib, został zarejestrowany we wskazaniu: do stosowania w skojarzeniu ze standardową chemioterapią indukcyjną z wykorzystaniem cytarabiny i antracykliny oraz standardową chemioterapią konsolidującą z wykorzystaniem cytarabiny, a następnie w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) z mutacją FLT3-ITD.

Zarówno oceniany w niniejszym raporcie kwizartynib, jak i sorafenib, gilterytynib oraz midostauryna są inhibitorami receptorowymi kinazy tyrozynowej FLT3. Ponadto, midostauryna jest aktualnie refundowana w Polsce w ocenianym wskazaniu (w ramach programu lekowego).

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Ostra białaczka szpikowa jest heterogennym nowotworem hematologicznym charakteryzującym się klonalną ekspansją blastów szpikowych we krwi obwodowej, szpiku kostnym i/lub innych tkankach. Częstość występowania AML wzrasta wraz z wiekiem. Mediana wieku w momencie rozpoznania wynosi 67 lat. 5-letni wskaźnik przeżycia wynosi 40% i gwałtownie spada wraz z późniejszym wiekiem w momencie diagnozy. Ponadto, obecność mutacji FLT3-ITD wiąże się z niekorzystnym rokowaniem.

Spośród odnalezionych wytycznych klinicznych jedynie dokument NCCN uwzględnia ocenianą w niniejszym raporcie technologię w leczeniu nowo zdiagnozowanej FLT3-ITD AML. W przypadku leczenia indukującego wszystkie odnalezione dokumenty rekomendują chemioterapię indukującą z wykorzystaniem antracykliny (daunorubicyna) i cytozyny w skojarzeniu z midostauryną (7+3+midostauryna) (PTOK, ESMO: I, A; NCCN: kategoria I). Ponadto, we wskazaniu ostra białaczka szpikowa, obejmującym przedmiotową populację pacjentów, wytyczne PTOK rekomendują chemioterapię cytozyną w skojarzeniu z antracykliną (daunorubicyna lub idarubicyna) oraz chemioterapię z wykorzystaniem daunorubicyny i cytozyny w skojarzeniu z kładrybiną (poziom rekomendacji IA). NCCN uwzględnia dodatkowo ocenianą w niniejszym raporcie technologię, rekomendując standardową chemioterapię 7+3 w skojarzeniu z kwizartynibem (kategoria 1). Dodatkowo, w przypadku AML ze zmianami związanymi z mielodysplazją zarówno wytyczne NCCN, jak i ESMO zalecają terapię CPX-351 (liposomalna cytarabina i daunorubicyna) (NCCN: kategoria 1 dla pacjentów ≥ 60 r.ż., kategoria 2B dla pacjentów < 60 r.ż.). Jako terapię konsolidującą wytyczne kliniczne rekomendują HCT. W przypadku pacjentów < 60 r.ż. dokument PTOK rekomenduje terapię z wykorzystaniem Ara-C w pośrednich lub wysokich dawkach (poziom rekomendacji IA). Dodają również, że chorzy z mutacją FLT3 mogą odnieść korzyść z dołączenia midostauryny po każdym cyklu chemioterapii konsolidującej. Wytyczne NCCN jako opcję terapeutyczną dla pacjentów z mutacją FLT3-ITD wskazują HiDAC w skojarzeniu z kwizartynibem i HiDAC w skojarzeniu z midostauryną (kategoria 2A). Dla pacjentów > 60 r.ż. chorych na AML wytyczne PTOK rekomendują leczenie cytarabiną (poziom rekomendacji w zależności od grupy ryzyka IIIB lub IIIC). Z kolei dokument NCCN dla chorych na AML-FLT3 zaleca terapię cytarabiną w pośrednich dawkach w skojarzeniu z midostauryną lub cytarabiną w pośrednich dawkach w skojarzeniu z kwizartynibem (kategoria 2A). Wytyczne NCCN, jako terapię podtrzymującą (po allo-HCT) u pacjentów z mutacją FLT3-ITD, rekomendują sorafenib (kategoria 2A), midostaurynę (kategoria 2B), gilteritinib (kategoria 2B) oraz kwizartynib (kategoria 2B). Dodatkowo, w przypadku pacjentów z mutacją FLT3-ITD, którzy wcześniej przyjmowali kwizartynib, oraz u których nie planuje się allogenicznego HCT zalecają kontynuowanie terapii z wykorzystaniem kwizartynibu (kategoria 2A). Ponadto, u pacjentów z grupy pośredniego i niekorzystnego ryzyka, którzy otrzymali wcześniej intensywną chemioterapię i których choroba jest obecnie w remisji, nie przeszli konsolidacji lub przeszli konsolidację i nie jest planowany allo-HCT NCCN uwzględnia także terapię azacytydyną (kategoria 1, preferowana dla wieku ≥ 55 lat) albo leczenie HMA (azacytydyną lub decytabiną).

Aktualnie w Polsce, w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.0)”, u pacjentów w I linii leczenia AML z mutacją FLT3 finansowane jest leczenie midostauryną w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną. Ponadto, w leczeniu podtrzymującym refundowane jest leczenie azacytydyną doustną w monoterapii (bez wskazania mutacji). W ramach chemioterapii, w leczeniu ostrej białaczki szpikowej dostępne są: cytarabina, idarubicyna, daunorubicyna + cytarabina, azacytydyna, kładrybina. Dostępność finansowanych opcji terapeutycznych ustalono na podstawie EPAR i wytycznych – nie wzięto pod uwagę dodatkowych opcji, wynikających z praktyk klinicznych nieujętych w wytycznych.

Midostauryna, podobnie jak oceniany w niniejszym raporcie kwizartynib jest inhibitorem receptorowym kinazy tyrozynowej FLT3. Prezes Agencji w 2019 r. rekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Rydapt (midostauryna) w ramach programu lekowego: "Midostauryna w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD 10 C92.0)." W uzasadnieniu wskazano, że wnioski płynące z badania wskazują na możliwe efekty terapeutyczne w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego, czy też przeżycia wolnego od zdarzeń. W zakresie bezpieczeństwa dla większości ocenianych punktów końcowych nie wykazują różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami. Zaznaczono również, że przeprowadzona analiza ekonomiczna wskazuje, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza względem leczenia standardowego.

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej oraz dostępność refundowanych opcji terapeutycznych w Polsce dla chorych na AML FLT3-ITD, za najbardziej odpowiedni komparator dla ocenianej technologii przyjęto midostaurynę.

1.3 Wielkość populacji docelowej

Roczna liczba nowych przypadków FLT3-ITD AML oszacowana została na 130 (100–160) osób rocznie. Oceniana w niniejszym raporcie technologia stosowana jest na trzech etapach leczenia.

Szacuje się, że populacja chorych kwalifikujących się do standardowej chemioterapii indukującej wynosi w skali roku 11 (9–14) osobo-lat. Ze względu na fakt, że chemioterapię indukującą przyjmuje się przez 2 cykle nie należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnym roku.

W przypadku chemioterapii konsolidacyjnej szacuje się, że populacja chorych wynosi w skali roku 33 (27–42) osobo-lat. Ze względu na fakt, że chemioterapię konsolidacyjną przyjmuje się przez maksymalnie 4 cykle nie należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnym roku.

Ze względu na fakt, że leczenie podtrzymujące przyjmuje się przez maksymalnie 36 cykli może wystąpić kumulacja pacjentów w kolejnych latach, a szacowana populacja chorych w skali roku wynosi 360 (300–460; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

Oszacowania obarczone są znaczącą niepewnością związaną m.in. z odsetkiem pacjentów z ostrą białaczką szpikową, odsetkiem pacjentów kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii, chemioterapii konsolidującej czy odsetkiem występowania u chorych mutacji FLT3-ITD. Założono również, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Vanflyta u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową z mutacją FLT3-ITD oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu III fazy kontrolowanym placebo.

Ryzyko błędu systematycznego głównego badania rejestracyjnego AC220-A-U302 oceniono jako niskie. Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest fakt, że komparator w badaniu nie odpowiada zalecanej przez wytyczne kliniczne i refundowanej aktualnie opcji alternatywnej w warunkach polskich. Ponadto, dane dotyczące jakości życia nie zostały przedstawione, a definicja jednego z punktów końcowych badania została zmieniona w trakcie jego trwania.

1.5 Ocena siły interwencji

Wnioski z oceny skuteczności:

Na wykresie Kaplana-Meiera obrazującym prawdopodobieństwo przeżycia, na początku obserwacji (do 5 miesiąca) zaobserwowano przecięcie krzywych na korzyść leczenia placebo. Mimo tego w badaniu osiągnięto istotną statystycznie różnicę w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. OS, z 2-stronną wartością p równą 0,03. W 3-letnim punkcie czasowym odsetek pacjentów, którzy przeżyli wyniósł 49,9% (95% CI: 43,7-55,9) w ramieniu interwencji, w porównaniu z 41,1% (95%CI: 35,0-47,0) w ramieniu placebo. Mediana OS wyniosła 39,2 miesiąca.

Wśród osób z niską liczbą białych krwinek ($<40 \times 10^9/L$) nie zaobserwowano wyraźnego rozdzielenia krzywych KM dla OS. W przypadku pacjentów z wysoką liczbą białych krwinek ($\geq 40 \times 10^9/L$) krzywe Kaplana-Meiera wykazały wyraźne rozdzielenie między grupami leczenia na korzyść kwizartynibu. W związku z tym, że nie osiągnięto istotnej statystycznie różnicy w OS pomiędzy interwencją a placebo, brak jest dowodów, że dodanie kwizartynibu do terapii pacjentów z niską liczbą WBC wpływa na wydłużenie przeżycia. Dodatkowa analiza wykazała, że RMST

czasu przeżycia pacjentów, którzy otrzymywali kwizartynib był wydłużony o 2,75 miesiąca (95% CI: 0,35; 5,15) po 36 miesiącach, a po 48 miesiącach o 3,81 miesiąca (95% CI: 0,46; 7,15).

Ze względu na brak istotności statystycznej w analizie EFS według kryteriów FDA, nie kontynuowano formalnych testów hierarchicznych. W związku z tym wyniki innych drugorzędowych punktów końcowych należy uznać jedynie za opisowe.

Wnioski z oceny bezpieczeństwa:

Najczęściej zgłaszanymi TEAE zgodnie z SOC (ang. *system organ class*) w obu ramionach głównego badania rejestracyjnego były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, infekcje, zaburzenia ogólne oraz zaburzenia krwi. Najczęściej zgłaszanymi TEAE w ramieniu kwizartynibu były: gorączka neutropeniczna, gorączka, biegunka, hipokaliemia i nudności, które występowały z podobną częstością w obu ramionach leczenia. Największe różnice w porównaniu z placebo zaobserwowano w przypadku: neutropenii (20,4% w ramieniu kwizartynibu vs. 10,1% w ramieniu placebo), wydłużenia odstępu QT w EKG (13,6% vs. 4,1%), bólu głowy (27,5% vs. 19,8%), zmniejszenie liczby neutrofilii (10,2% vs. 4,5%) i zwiększenia aktywności ALT (15,8% vs. 10,1%).

Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli TEAEs ocenionych przez badacza jako związanych z lekiem, był wyższy w ramieniu kwizartynibu w porównaniu z ramieniem placebo (60,4% vs. 36,2%).

SAE związane z leczeniem zgłoszono u 15,5% pacjentów w ramieniu z kwizartynibem i 10,8% w ramieniu placebo. Najczęściej zgłaszanymi TESAE związanymi z badanym lekiem w ramieniu interwencji były: gorączka neutropeniczna (2,6% w ramieniu interwencji vs. 1,5% w ramieniu porównawczym), zapalenie płuc (1,5% vs. 0,7%), neutropenia (1,1% vs. brak w ramieniu placebo) i mielosupresja (1,1% vs. brak w ramieniu placebo).

W głównym badaniu rejestracyjnym więcej wczesnych zgonów (tj. zgonów w ciągu 60 dni od rozpoczęcia stosowania badanego leku) wystąpiło w przypadku stosowania kwizartynibu w porównaniu z placebo. Odsetek zgonów wyniósł 12,1% w ramieniu interwencji i 9,3% w ramieniu porównawczym.

Profil zgłaszanych w bazie FAERS, VigiAccess i EudraVigilance działań niepożądanych jest podobny do profilu zdarzeń niepożądanych przedstawionym w badaniu rejestracyjnym.

1.6 Ocena ekonomiczna

Oszacowany przez AOTMiT koszt terapii na jednego pacjenta z wykorzystaniem ocenianej technologii, z uwzględnieniem maksymalnej liczby cykli terapii wyniósł ok. 4,7 mln PLN.

Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywotnym przy zastosowaniu rozkładu log-normalnego wyniósł:

- w wariancie pesymistycznym: **-0,10**
- w wariancie oczekiwanym: **1,13**
- w wariancie optymistycznym: **2,51**

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych oraz rekomendacji refundacyjnych dla leku Vanflyta. Zidentyfikowano 1 trwającą ocenę NICE.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Niepewność metodyki materiału dowodowego:

- Definicja przeżycia wolnego od zdarzeń została zmieniona w trakcie trwania badania.
- Indukcja/konsolidacja i podtrzymywanie/kontynuacja były badane razem, a projekt badania nie pozwala na wyodrębnienie efektu dodania ocenianej interwencji do poszczególnej fazy leczenia.
- Brak możliwości zinterpretowania danych dotyczących jakości życia.
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie.
- Komparator nie stanowi zalecanej przez wytyczne kliniczne opcji alternatywnej refundowanej aktualnie w warunkach polskich.

-
- Wysoki odsetek poważnych naruszeń protokołu wśród uczestników badania (52,6% w ramieniu interwencji vs. 50,2% w ramieniu porównawczym).
 - W przypadku przeżycia wolnego od zdarzeń nie osiągnięto istotności statystycznej. Z tego względu wszystkie drugorzędowe punkty końcowe mają charakter jedynie opisowy.

Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*):

- Badanie prowadzone było w 4 ośrodkach w Polsce: Krakowie, Słupsku i dwóch ośrodkach w Warszawie.
- Rasa biała stanowiła w badaniu klinicznym 59,3% i 60,1% odpowiednio w ramieniu interwencji i porównawczym.
- Odsetek zrekrutowanych kobiet i mężczyzn do badania był zbliżony do populacji polskiej (dla Polski odpowiednio: 52% i 48%, w badaniu głównym: ramię interwencji odpowiednio: 46,3% i 53,7%, ramię porównawcze odpowiednio: 44,6% i 55,4%).

Niepełność dodatkowych danych:

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana liczba pacjentów w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.

Niepełność założeń modelu ekonomicznego:

- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podanego leku.
- Oszacowany przez AOTMiT koszt terapii na jednego pacjenta z wykorzystaniem ocenianej technologii, z uwzględnieniem maksymalnej liczby cykli terapii wyniósł ok. 4,7 mln PLN.

Niepełność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego:

- W modelu uwzględniono prawdopodobieństwa przeżycia w wybranych punktach czasowych, określone w procesie rekonstrukcji danych IPD zgodnie z metodologią opisaną w rozdziale 7.2. Należy brać pod uwagę niepewności związane z odczytem danych w powyższym procesie.
- Nie uwzględniono działań niepożądanych oraz zmian jakości życia w trakcie terapii.
- Duża liczba pacjentów cenzurowanych.

Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.

Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

1.8 Podsumowanie kluczowych informacji

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne oraz refundowane aktualnie w Polsce:
 - W ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.0)” finansowane jest leczenie midostauryną w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną (I linia leczenia AML z mutacją FLT3) oraz leczenie azacytydyną doustną w monoterapii (leczenie podtrzymujące, bez wskazania mutacji).
 - W ramach chemioterapii dostępne są: cytarabina, idarubicyna, daunorubicyna + cytarabina, azacytydyna, kładrybina.
- Za najbardziej odpowiedni komparator do ocenianej technologii przyjęto midostaurynę.
- Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 13,15. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 8,93, a w przypadku przyjętego komparatora (placebo) 10,06. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora wyniosłyby 1,13, co stanowi 9% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej.

2. Siła interwencji

- Skuteczność:
 - Przeżycie całkowite (OS): mediana OS [miesiące]: w ramieniu interwencji: 31,9; w ramieniu komparatora: 15,1.
 - Ze względu na niewykazanie istotności statystycznej wyników drugorzędowych punktów końcowych niemożliwe jest wyciąganie wniosków na ich podstawie.

-
- Bezpieczeństwo w głównym badaniu rejestracyjnym AC220-A-U302:
 - TEAE prowadzące do zgonu (interwencja vs. komparator): 11,3% vs. 9,7%; TESAE (interwencja vs. komparator): 54,0% vs. 45,9%.
 - Najczęstsze TEAE w ramieniu interwencji: gorączka neutropeniczna, gorączka, biegunka, hipokaliemia i nudności. Występowały one z podobną częstością w ramieniu placebo. Spośród TEAE zgłaszanych u >10% pacjentów, zdarzenia takie jak neutropenia, zwiększenie aktywności ALT, wydłużenie odstępu QT w EKG, zmniejszenie liczby neutrofilii i ból głowy, występowały częściej (≥5 p.p.) w ramieniu kwizartynibu niż w ramieniu porównawczym.
 - 3. Jakość dowodów naukowych
 - Randomizowane badanie III fazy, ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie wg narzędzia Cochrane RoB 2.
 - Do głównych ograniczeń badania należy m.in.: brak możliwości zinterpretowania danych dotyczących jakości życia, zmiana definicji jednego z punktów końcowych w trakcie trwania badania, a także fakt, że komparator nie odpowiada aktualnej najlepszej opcji alternatywnej w warunkach polskich.
 - 4. Wielkość populacji docelowej
 - Nowe przypadki rocznie: 130 (100–160; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).
 - Szacowana docelowa populacja chorych kwalifikujących się do chemioterapii indukującej wynosi w skali roku 11 (9–14) osobo-lat.
 - Szacowana docelowa populacja chorych kwalifikujących się do chemioterapii konsolidacyjnej wynosi w skali roku 33 (27–42) osobo-lat.
 - Szacowana docelowa populacja chorych kwalifikujących się do leczenia podtrzymującego wynosi w skali roku 360 (300–460; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	<u>VANFLYTA 17,7 mg tabletki powlekane</u> : GTIN: brak Jedna tabletkę powlekana zawiera 17,7 mg kwizartynibu (w postaci dichlorowodorku). Białe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy 8,9 mm, z wytłoczonym napisem „DSC 511” po jednej stronie. <u>VANFLYTA 26,5 mg tabletki powlekane</u> : GTIN: brak Jedna tabletkę powlekana zawiera 26,5 mg kwizartynibu (w postaci dichlorowodorku). Żółte, okrągłe tabletki powlekane o średnicy 10,2 mm, z wytłoczonym napisem „DSC 512” po jednej stronie.
Substancja czynna	kwizartynib (w postaci dichlorowodorku)
Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy VANFLYTA jest wskazany do stosowania w skojarzeniu ze standardową chemioterapią indukcyjną z wykorzystaniem cytarabiny i antracykliny oraz standardową chemioterapią konsolidującą z wykorzystaniem cytarabiny, a następnie w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (ang. <i>acute myeloid leukaemia</i> , AML) z mutacją FLT3-ITD. Kod ICD-10: C92.0 – Ostra białaczka szpikowa Kod ICD-11: 2A60 – Ostre białaczki szpikowe i pokrewne nowotwory prekursorowe; 2A60.0 – Ostra białaczka szpikowa z nawracającymi nieprawidłowościami genetycznymi; 2A60.1 – Ostra białaczka szpikowa ze zmianami związanymi z mielodysplazją; 2A60.3 – Ostra białaczka szpikowa, niesklasyfikowana gdzie indziej według kryteriów innych typów; 2A60.Y – Inne określone ostre białaczki szpikowe i pokrewne nowotwory prekursorowe; 2A60.Z – Ostre białaczki szpikowe i pokrewne nowotwory prekursorowe, nieokreślone
Pozostałe zarejestrowane wskazania	brak
Dawkowanie	Produkt leczniczy VANFLYTA należy podawać w skojarzeniu ze standardową chemioterapią w dawce 35,4 mg (2 × 17,7 mg) raz na dobę przez dwa tygodnie w każdym cyklu chemioterapii indukcyjnej. W przypadku pacjentów, u których dojdzie do całkowitej remisji (ang. <i>complete remission</i> , CR) lub do całkowitej remisji z niecałkowitą odnową hematologiczną (ang. <i>complete remission with incomplete haematologic recovery</i> , CRi), produkt leczniczy VANFLYTA należy podawać w dawce 35,4 mg raz na dobę przez dwa tygodnie w każdym cyklu chemioterapii konsolidującej, a następnie w monoterapii podtrzymującej, rozpoczynając od dawki 26,5 mg raz na dobę. Po dwóch tygodniach dawkę podtrzymującą należy zwiększyć do 53 mg (2 × 26,5 mg) raz na dobę, jeżeli odstęp QT skorygowany według wzoru Fridericii (QTcF) wynosi ≤450 ms. Monoterapię podtrzymującą można kontynuować maksymalnie przez 36 cykli.
Droga podania	doustna
Mechanizm działania	Kwizartynib jest inhibitorem receptorowym kinazy tyrozynowej FLT3. Kwizartynib i jego główny metabolit AC886 wiążą się w sposób kompetencyjny z dużym powinowactwem z kieszenią wiążącą adenosynotrifosforan (ang. <i>adenosine triphosphate</i> , ATP) receptora FLT3. Kwizartynib i AC886 hamują aktywność kinazy FLT3, zapobiegając autofosforylacji receptora, a tym samym hamując sygnalizację na dalszych szlakach sygnałowych względem receptora FLT3 i blokując proliferację komórek zależną od FLT3-ITD.
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych; kod ATC: L01EX11
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.
Data dopuszczenia do obrotu	06.11.2023; EU/1/23/1768/001-005
Podmiot odpowiedzialny	Daiichi Sankyo Europe GmbH Zielstattstrasse 48 81379 Munich Niemcy

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Vanflyta: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/Vanflyta-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 21.11.2023] i EPAR Vanflyta: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/Vanflyta-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 21.11.2023].

Zarówno oceniany w niniejszym raporcie kwizartynib, jak i sorafenib, gilterytynib oraz midostauryna są inhibitorami receptorowymi kinazy tyrozynowej FLT3. Ponadto, midostauryna jest aktualnie refundowana w Polsce w ocenianym wskazaniu (w ramach programu lekowego).

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą:
 - VANFLYTA 17,7 mg tabletki powlekane: hydroksypropylobetadeks, celuloza mikrokrystaliczna (E460), magnezu stearynian, hypromeloza (E464), talk (E553b), triacetyna (E1518), tytanu dwutlenek (E171),
 - VANFLYTA 26,5 mg tabletki powlekane: hydroksypropylobetadeks, celuloza mikrokrystaliczna (E460), magnezu stearynian, hypromeloza (E464), talk (E553b), triacetyna (E1518), tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172),
- wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT (nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym VANFLYTA, jeśli odstęp QTcF przekracza 450 ms.),
- ciąża i karmienie piersią.

UWAGI ANALITYKÓW:

Zgodnie z innymi informacjami zawartymi w ChPL Vanflyta oraz kryteriami wykluczenia/włączenia w badaniu rejestracyjnym, w opinii analityków Agencji przeciwwskazaniem do stosowania ocenianej technologii medycznej jest również:

- zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), aktywnym wirusem zapalenia wątroby typu B lub wirusem zapalenia wątroby typu C,
- białaczka ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

2.2.2. Diagnostyka

2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Diagnostyka przy kwalifikacji obejmuje:

- potwierdzenie u pacjentów z AML obecności mutacji FLT3-ITD,
- wykonanie EKG,
- skorygowanie nieprawidłowości elektrolitowych (hipokaliemii i hipomagnezemii),
- u kobiet zdolnych do zajścia w ciążę w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Vanflyta należy wykonać test ciążowy.

UWAGI ANALITYKÓW:

Zgodnie z załącznikiem nr 7 do Zarządzenia Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 03.01.2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskospecjalistyczne¹, metody diagnostyczne obejmujące badania genetyczne w kierunku wystąpienia mutacji, w tym m.in.: PCR są objęte refundacją w ICD-10: C92.0.

2.2.1.2 Monitorowanie

- W trakcie chemioterapii indukcyjnej i konsolidującej należy wykonywać badania EKG przed rozpoczęciem leczenia kwizartynibem, a następnie raz w tygodniu w trakcie leczenia lub częściej, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.
- W trakcie leczenia podtrzymującego należy wykonywać badania EKG przed rozpoczęciem leczenia kwizartynibem, a następnie raz w tygodniu przez pierwszy miesiąc po wdrożeniu i zwiększeniu dawki, a następnie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

¹ Zarządzenie nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 stycznia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne- świadczenia wyskospecjalistyczne, https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/167/Zarządzenie-1_2022_DSOZ

-
- Monitorowanie odstępu QT za pomocą badania EKG należy wykonywać częściej u pacjentów narażonych na istotne ryzyko wystąpienia wydłużenia odstępu QTc i częstoskurczu typu *torsade de pointes*.
 - Należy monitorować występowanie i dokonywać korekty hipokaliemii i hipomagnezemii przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem leczniczym Vanflyta.
 - Należy wykonywać częstsze monitorowanie stężenia elektrolitów i badania EKG u pacjentów, u których występuje biegunka lub wymioty.
 - Pacjentów powyżej 65. roku życia należy uważnie monitorować pod kątem zakażeń w trakcie leczenia indukcyjnego.

2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Vanflyta, którego substancją czynną jest kwizartynib, został zarejestrowany we wskazaniu: do stosowania w skojarzeniu ze standardową chemioterapią indukcyjną z wykorzystaniem cytarabiny i antracykliny oraz standardową chemioterapią konsolidującą z wykorzystaniem cytarabiny, a następnie w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) z mutacją FLT3-ITD.

Zarówno oceniany w niniejszym raporcie kwizartynib, jak i sorafenib, gilterytynib oraz midostauryna są inhibitorami receptorowymi kinazy tyrozynowej FLT3. Ponadto, midostauryna jest aktualnie refundowana w Polsce w ocenianym wskazaniu (w ramach programu lekowego).

UWAGI ANALITYKÓW:

Zgodnie z informacjami zawartymi na stronie EMA, 19.12.2019 r. odmówiono wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Vanflyta. Lek miał być stosowany u dorosłych pacjentów, u których nastąpił nawrót choroby lub którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie, oraz w ramach kontynuacji leczenia po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych. Chociaż wyniki głównego badania wskazywały na nieznaczną poprawę całkowitego czasu przeżycia u pacjentów otrzymujących lek Vanflyta, badanie miało istotne ograniczenia, co oznaczało, że nie można było w sposób dostateczny wykazać skuteczności leku Vanflyta. W związku z tym EMA wyraziła opinię, że korzyści ze stosowania leku Vanflyta nie przewyższają ryzyka, i zaleciła odmowę wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu².

² Odmowa wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla leku Vanflyta (kwizartynib) https://www.ema.europa.eu/pl/documents/smop-initial/questions-and-answers-refusal-marketing-authorisation-vanflyta-quizaritinib_pl.pdf [data dostępu: 02.01.2024].

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1 Problem zdrowotny - Informacje ogólne^{3, 4, 5, 6}

ICD-10: C92.0 – Ostra białaczka szpikowa

ICD-11: 2A60 – Ostre białaczki szpikowe i pokrewne nowotwory prekursorowe; 2A60.0 – Ostra białaczka szpikowa z nawracającymi nieprawidłowościami genetycznymi; 2A60.1 – Ostra białaczka szpikowa ze zmianami związanymi z mielodysplazją; 2A60.3 – Ostra białaczka szpikowa, niesklasyfikowana gdzie indziej według kryteriów innych typów; 2A60.Y – Inne określone ostre białaczki szpikowe i pokrewne nowotwory prekursorowe; 2A60.Z – Ostre białaczki szpikowe i pokrewne nowotwory prekursorowe, nieokreślone

Kod ORPHA: 98277 – Ostra białaczka szpikowa z powracającą wadą genetyczną

Ostra białaczka szpikowa (ang. *acute myeloid leukemia*, AML) jest heterogennym nowotworem hematologicznym charakteryzującym się klonalną ekspansją blastów szpikowych we krwi obwodowej, szpiku kostnym i/lub innych tkankach. Częstość występowania AML wzrasta wraz z wiekiem. Mediana wieku w momencie rozpoznania wynosi 67 lat. 5-letni wskaźnik przeżycia wynosi 40% i gwałtownie spada wraz z późniejszym wiekiem w momencie diagnozy.

Na wyniki leczenia wpływa wiele czynników, zarówno specyficzne dla choroby (np. cytogenetyczne i/lub molekularne zmiany genetyczne, w tym FLT3, NPM1 i inne), jak i specyficzne dla pacjenta, takie jak wiek, stan sprawności w skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*), czynność narządów i inne choroby współistniejące.

Nadekspresja receptora FLT3 występuje w prawie wszystkich przypadkach AML, a mutacje FLT3 stanowią jedną z najczęstszych zmian genetycznych, występującą u około 30% dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML. Istnieją 2 rodzaje mutacji FLT3: FLT3-ITD i mutacje punktowe lub delecje w domenie kinazy tyrozynowej (FLT3-TKD). Mutacja FLT3-ITD jest bardziej powszechna i występuje w 20 do 25% wszystkich przypadków AML. Obecność mutacji FLT3-ITD wiąże się z niekorzystnym rokowaniem. Co więcej, około 75% pacjentów z FLT3-ITD (+) AML w momencie rozpoznania nadal ma mutację ITD w momencie nawrotu, co sugeruje, że FLT3-ITD może funkcjonować jako mutacja napędzająca (ang. *driver mutation*) odpowiedzialna za progresję choroby.

Ostre białaczki (ang. *acute leukemia*, AL) stanowią 40% wszystkich zachorowań na białaczki u osób dorosłych. Zgodnie z raportem z rejestru zachorowań na ostre białaczki szpikowe, nie ma danych dotyczących epidemiologii AL u osób dorosłych w Polsce. Ostra białaczka szpikowa u dorosłych stanowi około 80% AL. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2020 roku liczba zachorowań na białaczkę szpikową dla obu płci wynosiła 1096 (w tym 519 kobiet oraz 577 mężczyzn), a liczba zgonów 1252 (w tym 586 kobiet oraz 666 mężczyzn). Dane raportowane przez KRN są jednak niepełne i przede wszystkim, stosując klasyfikację nowotworów według ICD-10, nie uwzględniają podziału białaczek na ostre i przewlekłe.

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);

³ EPAR Vanflyta: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/Vanflyta-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 21.11.2023].

⁴ I. Seferińska, K. Warzocha, Raport z rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych w Polsce w latach 2004-2010 prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzji w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG), *Hematologia*, 2014, tom 5, nr 2, 162-172

⁵ Gajewski P. (red.), *Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna*, Kraków 2018, s. 1746

⁶ <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> [data dostępu: 05.07.2023]

-
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
 - American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://ascopubs.org/jco/special/guidelines>);
 - National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 22.11.2023 r., a zaktualizowano w dniu 04.01.2024 r. Odnaleziono 4 dokumenty wytycznych. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. do stosowania w skojarzeniu ze standardową chemioterapią indukcyjną z wykorzystaniem cytarabiny i antracykliny oraz standardową chemioterapią konsolidującą z wykorzystaniem cytarabiny, a następnie w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) z mutacją FLT3-ITD. Dokument ASCO dotyczył wczesniej diagnostyki ostrej białaczki, nie został więc opisany. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.2.

Podsumowanie informacji z wytycznych oraz wyszczególnienie najważniejszych wniosków:

Jedynie wytyczne NCCN uwzględniają ocenianą w niniejszym raporcie technologię w leczeniu nowo zdiagnozowanej FLT3-ITD AML. Należy zaznaczyć, że dokumenty PTOK oraz ESMO powstały przed datą rejestracji produktu leczniczego Vanflyta.

Leczenie indukujące

Wszystkie odnalezione dokumenty wytycznych klinicznych dla pacjentów z mutacją FLT3-ITD rekomendują chemioterapię indukującą z wykorzystaniem antracykliny (daunorubicyna lub idarubicyna) i cytozyny w skojarzeniu z midostauryną (7+3+midostauryna) (PTOK, ESMO: I, A). NCCN uwzględnia dodatkowo ocenianą w niniejszym raporcie technologię, rekomendując standardową **chemioterapię 7+3 w skojarzeniu z kwizartynibem**. W przypadku wytycznych NCCN obie rekomendacje przyporządkowano do kategorii 1.

Ponadto, we wskazaniu ostro białaczka szpikowa, obejmującym przedmiotową populację pacjentów, wytyczne PTOK rekomendują chemioterapię cytozyną w skojarzeniu z antracykliną (daunorubicyna lub idarubicyna) oraz chemioterapię z wykorzystaniem daunorubicyny i cytozyny w skojarzeniu z kladrybiną (poziom rekomendacji IA).

Dodatkowo, w przypadku AML ze zmianami związanymi z mielodysplazją zarówno wytyczne NCCN, jak i ESMO zalecają terapię CPX-351 (liposomalna cytarabina i daunorubicyna) (NCCN: kategoria 1 dla pacjentów ≥ 60 r.ż., kategoria 2B dla pacjentów < 60 r.ż.).

Terapia konsolidująca

Jako terapię konsolidującą wszystkie wytyczne kliniczne rekomendują HCT (auto-HSCT lub allo-HSCT).

W przypadku pacjentów < 60 r.ż. dokument PTOK rekomenduje terapię z wykorzystaniem Ara-C (arabinozydy cytozyny) w pośrednich lub wysokich dawkach (poziom rekomendacji IA). Dodają również, że chorzy z mutacją FLT3 mogą odnieść korzyść z dołączenia midostauryny po każdym cyklu chemioterapii konsolidującej. Wytyczne NCCN jako opcję terapeutyczną dla pacjentów z mutacją FLT3-ITD wskazują cytarabinę w wysokich dawkach (ang. *high-dose cytarabine*, HiDAC) **w skojarzeniu z kwizartynibem** i HiDAC w skojarzeniu z midostauryną (kategoria 2A).

Dla pacjentów > 60 r.ż. chorych na AML wytyczne PTOK rekomendują leczenie cytarabiną (poziom rekomendacji w zależności od grupy ryzyka IIIB lub IIIC). Z kolei dokument NCCN dla chorych na AML-FLT3 zaleca terapię cytarabiną w pośrednich dawkach w skojarzeniu z midostauryną lub **cytarabiną w pośrednich dawkach w skojarzeniu z kwizartynibem** (kategoria 2A).

Wytyczne PTOK wyodrębniają opcje terapeutyczne dla AML z mutacją FLT3 wyłącznie wśród chorych poniżej 60 r.ż. Natomiast wytyczne ESMO nie przyjęły podziału ze względu na wiek chorych, zaznaczają jedynie, że u pacjentów z mutacją FLT3 midostauryna jest stosowana w skojarzeniu z chemioterapią konsolidującą.

Leczenie podtrzymujące

Wytyczne NCCN rekomendują jako terapię podtrzymującą (po allo-HCT, w remisji): sorafenib (tylko FLT3-ITD, kategoria 2A), midostaurynę (FLT3-ITD lub TKD, kategoria 2B), gilterytynib (FLT3-ITD lub TKD, kategoria 2B) oraz **kwizartynib (tylko FLT3-ITD, kategoria 2B)**. Dodatkowo, w przypadku pacjentów z mutacją FLT3-ITD, którzy wcześniej przyjmowali kwizartynib, oraz u których nie planuje się allogenicznego HCT zalecają kontynuowanie terapii z wykorzystaniem **kwizartynibu** (kategoria 2A).

Ponadto, u pacjentów z grupy pośredniego i niekorzystnego ryzyka, którzy otrzymali wcześniej intensywną chemioterapię i których choroba jest obecnie w remisji, nie przeszli konsolidacji lub przeszli konsolidację i nie jest planowany allo-HCT NCCN uwzględnia także terapię azacytydyną (kategoria 1, preferowana dla wieku ≥ 55 lat) albo leczenie HMA (azacytydyną lub decytabiną).

Dokument ESMO wskazuje, że zatwierdzonym leczeniem podtrzymującym jest midostauryna u pacjentów, którzy są w CR po indukcyjnej i konsolidującej ChT (ale nie po allo-HCT). Jednak przed wydaniem zalecenia dotyczącego leczenia podtrzymującego sorafenibem lub midostauryną po alloHCT u pacjentów z AML FLT3-ITD-dodatnich, wymagane są wyniki badań z randomizacją.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Zarówno produkt leczniczy Vanflyta, jak i substancja czynna kwizartynib nie były wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

Odnalezione w wyniku przeszukiwania wcześniejszych ocen AOTMiT rekomendacje Prezesa AOTMiT i stanowiska Rady Przejrzystości dotyczące leczenia nowo rozpoznanej ostrej białaczki szpikowej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 2). Ze względu na fakt, że mutacje w genie kodującym FMS-podobną kinazę tyrozynową 3 (FLT3) mogą współwystępować z mutacjami genu kodującego nukleofosminę (ang. *nucleophosmin 1*, NMP1)⁷ uwzględniono również rekomendacje Agencji dotyczące leczenia ostrej białaczki szpikowej FLT3+ NMP1+ u osób dorosłych.

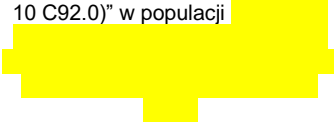
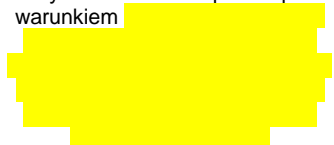
Tabela 2. Rekomendacje Agencji dotyczące wskazań: leczenie ostrej białaczki szpikowej (ICD10: C92.0)

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Mitoxantron-Ebewe (mitoxantronum)				
085/2015	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 115/2015 z dnia 31 sierpnia 2015 roku	ostra białaczka nieлимfocytowa u dorosłych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/08/5/SRP/U_26_274_150831_stanowisko_1_15_Mitoxantron_wspolne_w_ref.pdf	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe (mitoxantronum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiołka po 10 ml, kod EAN: 5909991018269, we wskazaniach: <ul style="list-style-type: none"> Rak piersi z przerzutami; Chłoniak niezaiarniczny (typu non-Hodgkin); Ostra białaczka nieлимfocytowa u dorosłych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi.
085/2015	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 68/2015 z dnia 31 sierpnia 2015 r.	ostra białaczka nieлимfocytowa u dorosłych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/08/5/REK/RP_68_2015_Mitoxantron_Ebewe.pdf	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe, Mitoxantrum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiołka po 10 ml we wskazaniach: rak piersi z przerzutami, chłoniak niezaiarniczny, ostra białaczka nieлимfocytowa, wtórna postępująca (SPMS) lub nawracająco-ustępująca (RRMS) postać stwardnienia rozsianego na proponowanych warunkach.
Vidaza (azacytydyna)				
102/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 121/2017 z dnia 6 listopada 2017 roku	Ostra białaczka szpikowa (AML) z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/10/2/SRP/U_43_474_stanowisko_121_VIDAZA_art_35_chemioterapia.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna) 25 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań; biały liofilizowany proszek, 1 fioł. a 100mg, EAN 5909990682706, we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (AML) z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO, w grupie chorych powyżej 65. r.ż. z dużym ryzykiem cytogenetycznym, niekwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych, w ramach istniejącej grupy limitowej, jako leku

⁷ N. Daver, S. Venugopal, F. Ravandi, FLT3 mutated acute myeloid leukemia: 2021 treatment algorithm. *Blood Cancer J.* 11, 104 (2021).

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
				stosowanego w ramach chemioterapii i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie akceptuje propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.
102/2017	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 68/2017 z dnia 7 listopada 2017 r.	Ostra białaczka szpikowa (AML) z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/102/REK/RP_68_2017_Vidaza_MKP.pdf	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Vidaza 25 mg/ml (azacytydyna), proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań; biały liofilizowany proszek, 1 fiol. A 100mg, EAN 5909990682706 we wskazaniu ostra białaczka szpikowa (AML) z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO.
Rydapt (midostauryna)				
204/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 9/2018 z dnia 15 stycznia 2018 roku	Ostra białaczka mieloblastyczna NPM1+, FLT3+ (ICD-10 C92.0)	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/204/ORP/U_3_2_180115_opinia_9_RYDAPT_midostauryna_RDTL.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Rydapt (midostauryna), we wskazaniu: ostra białaczka mieloblastyczna NPM1+, FLT3+ (ICD-10 C92.0), wyłącznie u pacjentów, będących kandydatami do transplantacji komórek macierzystych układu krwiotwórczego.
204/2017	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 1/2018 z dnia 18 stycznia 2018 r.	Ostra białaczka mieloblastyczna NPM1+, FLT3+ (ICD-10 C92.0)	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/204/REK/Rdtl_1_2018_Rydapt.pdf	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Rydapt (midostauryna) we wskazaniu ostra białaczka szpikowa NPM1+, FLT3+, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
10/2019	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2019 z dnia 1 kwietnia 2019 roku	Midostauryna w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD 10 C92.0)	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/010/SRP/U_13_107_190401_s_23_RYDAPT_midostauryna_w_ref.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego: <ul style="list-style-type: none"> • Rydapt (midostaurin), kapsułki miękkie, 25 mg, 56 kaps., kod EAN: 5909991353995, • Rydapt (midostaurin), kapsułki miękkie, 25 mg, 112 kaps., kod EAN: 5909991341527, w ramach programu lekowego „Midostauryna w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.0)”.
10/2019	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 21/2019 z dnia 5 kwietnia 2019 r.	Midostauryna w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD 10 C92.0)	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/010/SRP/U_13_107_190401_s_23_RYDAPT_midostauryna_w_ref.pdf	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Rydapt (midostauryna) w ramach programu lekowego:”

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
			0/REK/RP_21_2019_Rydapt.pdf	Midostauryna w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD 10 C92.0)
Vyxeos liposomowy (daunorubicyna/cytarabina)				
51/2020	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2020 z dnia 6 lipca 2020 roku	w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/051/SRP/U_27_203_200706_s_38_Vyxeos_liposomowy_w_ref_zacz.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leku Vyxeos liposomowy (daunorubicyna/cytarabina), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, kod EAN 00368727109827, we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj. w leczeniu noworozpoznanej ostrej białaczki szpikowej zależnej od terapii (ang. <i>therapy-related acute myeloid leukemia</i> , t-AML) lub ostrej białaczki szpikowej z cechami zależnymi od mielodysplazji (ang. <i>acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes</i> , AML-MRC) u osób dorosłych, w ramach chemioterapii, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, zbliżającego koszt do terapii alternatywnych.
51/2020	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 38/2020 z dnia 12 sierpnia 2020 r.	w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/051/REK/RP_38_2020_Vyxeos.pdf	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Vyxeos liposomal (daunorubicyna/cytarabina) we wskazaniu: w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: chemioterapia, w nowej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, zbliżającego koszt ocenianej technologii lekowej do kosztu terapii alternatywnych.
Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny)				
25/2020	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 42/2020 z dnia 13 lipca 2020 roku	leczenie ostrej białaczki szpikowej gemtuzumabem ozogamycyny (ICD-10 C92.0)"	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/025/SRP/u_28_213_200713_s_42_mylotarg_gemtuzumabum_ozogamicinum_w_ref_zacz.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 5 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 05415062328576, w ramach programu lekowego: „Leczenie ostrej białaczki szpikowej gemtuzumabem ozogamycyny (ICD-10 C92.0)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.
25/2020	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 42/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 roku	leczenie ostrej białaczki szpikowej gemtuzumabem ozogamycyny (ICD-10 C92.0)"	https://bipold.autom.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/025/REK/RP_42_2020_Mylotarg.pdf	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) w ramach programu lekowego "Leczenie ostrej białaczki szpikowej gemtuzumabem ozogamycyny (ICD-10 C92.0 w populacji w wieku ≥15 lat z wcześniej nieleczoną ostrą

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
				białaczką szpikową (AML) z ekspresją antygenu CD33 <i>de novo</i> . Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) w ramach programu lekowego „Leczenie ostrej białaczki szpikowej gemtuzumabem ozogamycyny (ICD-10 C92.0)” w populacji 
Venclyxto (wenetoklaks)				
161/2021	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2022 z dnia 31 stycznia 2022 roku	Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytadyną (ICD-10 C92.0)	https://bipold.aozm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/161/SRP/U_5_2_8_31012022_s_11_Venclyxto_wenetoclaxum_w_ref_reasumpcja_zacz_REOPTR.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> • Venclyxto (wenetoklaks), 10 mg, 14 tabl. powł., EAN 08054083013688, • Venclyxto (wenetoklaks), 50 mg, 7 tabl. powł., EAN 08054083013718, • Venclyxto (wenetoklaks), 100 mg, 7 tabl. powł., EAN 08054083013695, • Venclyxto (wenetoklaks), 100 mg, 14 tabl. powł., EAN 08054083013701, • Venclyxto (wenetoklaks), 100 mg, 112 tabl. powł., EAN 08054083013916, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytadyną (ICD-10 C92.0)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.
161/2021	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 11/2022 z dnia 4 lutego 2022 r.	Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytadyną (ICD-10 C92.0)	https://bipold.aozm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/161/REK/Venclyxto.pdf	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu medycznego Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytadyną (ICD-10 C92.0)” w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie pod warunkiem 
Daurismo (glasdegibum)				
Wykaz TLI	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 22 lutego 2021 roku	leczenie dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (AML, ang. <i>acute myeloid leukaemia</i>) występującą <i>de novo</i> lub wtórna, których nie można poddać standardowej chemioterapii indukującej	https://bipold.aozm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/ORP.pdf	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności następujących pozycji, spośród przedstawionych przez Agencję do oceny Rady: <ul style="list-style-type: none"> 6. Daurismo (glasdegibum) we wskazaniu: leczenie dorosłych

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
				pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (AML, ang. <i>acute myeloid leukaemia</i>) występującą de novo lub wtórną, których nie można poddać standardowej chemioterapii indukującej.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie:

Przedmiotem oceny AOTMiT było 8 substancji czynnych: mitoksantron, azacytydyna, midostauryna, daunorubicyna/cytarabina, gemtuzumab ozogamycyny, wenetoklaks oraz glasdegib. W przypadku leku Mitoxantron-Ebewe oraz Evoltra zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali za niezasadne objęcie ich refundacją w ocenianym wskazaniu. Glasdegib oceniany w ramach wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności również został opiniowany negatywnie przez Radę Przejrzystości. W przypadku midostauryny we wskazaniu: ostra białaczka mieloblastyczna NPM1+, FLT3+, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali za zasadne objęcie leku refundacją.

Midostauryna, podobnie jak oceniany w niniejszym raporcie kwizartynib jest inhibitorem receptorowym kinazy tyrozynowej FLT3. Prezes Agencji w 2019 r. rekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Rydapt (midostauryna) w ramach programu lekowego: "Midostauryna w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD 10 C92.0). W uzasadnieniu wskazano, że wnioski płynące z badania wskazują na możliwe efekty terapeutyczne w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego, czy też przeżycia wolnego od zdarzeń. W zakresie bezpieczeństwa dla większości ocenianych punktów końcowych nie wykazują różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami. Zaznaczono również, że przeprowadzona analiza ekonomiczna wskazuje, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza względem leczenia standardowego.

Zarówno produkt leczniczy Vanflyta, jak i substancja czynna kwizartynib nie były wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
 - cytarabina w skojarzeniu z antracykliną (u pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii),
 - konsolidacja leczenia:
 - chemioterapia i/lub
 - allo-HSCT
 - u pacjentów z nowo zdiagnozowaną AML FLT3-ITD (+):
 - standardowa chemioterapia z midostauryną (u pacjentów <60 r.ż.),
 - standardowa chemioterapia z midostauryną (u pacjentów ≥60 r.ż., którzy odnoszą korzyści z intensywnej terapii indukcyjnej opartej na cytarabinie).
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
 - cytarabina + antracyklina (daunorubicyna lub idarubicyna) + midostauryna,
 - cytarabina + antracyklina (daunorubicyna lub idarubicyna) + **kwizartynib**,
 - daunorubicyna + cytozyna + kladrybina,

- allo-HCT,
- auto-HCT,
- cytarabina + midostauryna,
- cytarabina + **kwizartynib**,
- CPX-351 (liposomalna daunorubicyna i cytarabina),
- sorafenib,
- midostauryna,
- giltertyynib,
- **kwizartynib**,
- azacytydyna,
- decytabina.
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego:
 - cytarabina (arabinozyd cytozyny) + antracyklina (daunorubicyna lub idarubicyna) + kwizartynib.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia⁸ z dnia 11.12.2023 r. we wskazaniu: nowo zdiagnozowana ostra białaczka szpikowa z mutacją FLT3 refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: brak
- w ramach programu lekowego: B.114. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.0)”:
 - midostauryna w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną,

We wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10:C92.0), obejmującym przedmiotową populację pacjentów, refundowane są następujące substancje czynne:

- w ramach programu lekowego: B.114. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.0)”:
 - azacytydyna doustna w monoterapii (w leczeniu podtrzymującym po terapii indukującej albo indukującej i konsolidującej),
- w ramach chemioterapii: cytarabina, idarubicyna, daunorubicyna + cytarabina, azacytydyna, kladrybina.

3.5 Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 22.11.2023 r. Jako słowo kluczowe wykorzystano „Acute Myelogenous Leukemia”. Zastosowano ograniczenie wyszukiwania do obszaru terapeutycznego, jakim jest: „FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT-3)”, z zaznaczeniem, że jest to pierwsza linia leczenia. Dodatkowo z tabelarycznego zestawienia wykluczono leki nad którymi badania zostały już zakończone i są dostępne na rynku. Odnalezione w bazie Biomedtracker produkty lecznicze zostały zawarte w tabeli poniżej.

Tabela 3. Wyniki wyszukiwania w bazie Biomedtracker we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Current QLS POA	Planowana data zatwierdzenia	Droga podania
Crenolanib	crenolanib besylate	AROG Pharmaceuticals, Inc	FLT-3, PDGFR	mała cząsteczka	III	47%	9%	N/A	doustna
AKN-028	bd	Akinion Pharmaceuticals AB	FLT-3, KIT/c-KIT	mała cząsteczka	zawieszony	N/A	bd	N/A	doustna
Nexavar	sorafenib tosylate	Bayer AG	Raf kinase, FLT-3, Tyrosine	mała cząsteczka	zawieszony	N/A	bd	N/A	doustna

⁸ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych> [data dostępu: 20.12.2023]

Nazwa leku	Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Obszar terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza/ etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA)	Current QLS POA	Planowana data zatwierdzenia	Droga podania
			Kinases, VEGFR, PDGFR, KIT/c-KIT, RET						

bd – brak danych

N/A – not applicable (nie dotyczy)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: <https://www.biomedtracker.com/>, [dostęp: 22.11.2023].

Podsumowanie/wnioski:

W bazie Biomedtracker odnaleziono 6 leków, z czego nad trzema badaniami zostały już zakończone, a leki są dostępne na rynku (Xospata, Vanflyta, Rydapt). Badania nad dwoma lekami zostały zawieszono (AKN-028 oraz Nexavar).

3.6 Opinie ekspertów klinicznych / organizacji pacjenckich

Wystąpiono o opinię do 3 ekspertów klinicznych i 1 stowarzyszenia pacjentów. Otrzymano 1 odpowiedź od organizacji pacjenckiej „Fundacja Na Rzecz Pomocy Chorym Na Białaczkę”, którą szczegółowo przedstawiono w załączniku 11.3. Poniżej przedstawiono podsumowanie otrzymanych informacji oraz wyszczególnienie najważniejszych wniosków.

Podsumowanie

Według Prezesa Zarządu ostria białaczka szpikowa to ciężka choroba, która znacząco zmienia życie pacjentów zarówno przez objawy związane z samą chorobą, jak i te związane z leczeniem. Zaznaczono, że pacjenci leczenia intensywnie są przez okres leczenia wyłączeni z codziennego życia. Wśród obaw związanych z długoterminowym stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych wskazano brak uzyskania remisji lub kontroli choroby ze względu na dużą różnorodność podtypów ostrej białaczki, a w konsekwencji – brak leczenia działającego w danym podtypie choroby.

Wśród oczekiwanych korzyści związanych z zastosowaniem ocenianej technologii wymieniono m.in. szybsze (lub w ogóle) osiągnięcie całkowitej remisji, zmniejszenie bólu i ilości objawów niepożądanych oraz poprawę jakości życia na etapie leczenia. W opinii wskazano także zagrożenia pacjentów związane z zastosowaniem ocenianej technologii, które obejmowały obawy dotyczące skuteczności proponowanej terapii oraz nowych działań niepożądanych, braku jej finansowania po tym jak lek zacznie działać, przechowywaniem lub transportowaniem leku w ciepłe dni czy objawami ze strony przewodu pokarmowego przy leku doustnym.

3.7 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej wyrażonej jako utracone lata życia związane z chorobą. W ramach analizy obliczono, jaką część przewidywanej dla populacji generalnej długości życia zyskuje pacjent w związku z zastosowaniem ocenianej interwencji.

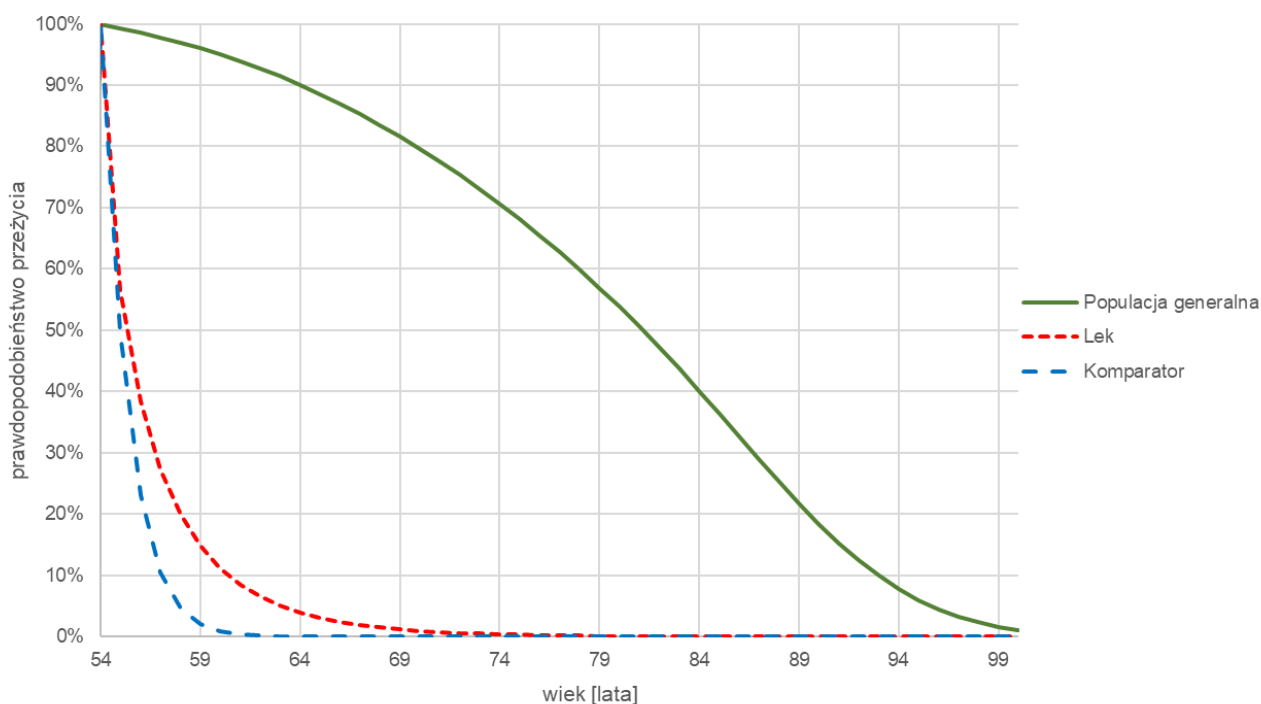
Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 13,15. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 8,93, a w przypadku przyjętego komparatora (placebo) 10,06. Zyskane lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora wyniosłyby 1,13, co stanowi 9% zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji generalnej.

Tabela 4. Wynik analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN)

Parametr	Populacja generalna	Oceniana technologia	Komparator
Przewidywane lata życia (LY)	13,15	4,22	3,09
Utracone lata życia związane z chorobą	ND	8,93	10,06
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji	ND	1,13	ND
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)	ND	9%	ND

ND – nie dotyczy.

Źródło: opracowanie własne.



Wykres 1. Wykres prawdopodobieństwa przeżycia dla populacji generalnej, ocenianej interwencji i komparatora

Źródło: opracowanie własne.

Oszacowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obarczone jest znaczną niepewnością ze względu na porównanie ocenianej interwencji do komparatora z badania rejestracyjnego, który nie stanowił opcji alternatywnej rekomendowanej przez wytyczne i refundowanej w warunkach polskich.

3.8 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Ostra białaczka szpikowa jest heterogennym nowotworem hematologicznym charakteryzującym się klonalną ekspansją blastów szpikowych we krwi obwodowej, szpiku kostnym i/lub innych tkankach. Częstość występowania AML wzrasta wraz z wiekiem. Mediana wieku w momencie rozpoznania wynosi 67 lat. 5-letni wskaźnik przeżycia wynosi 40% i gwałtownie spada wraz z późniejszym wiekiem w momencie diagnozy. Ponadto, obecność mutacji FLT3-ITD wiąże się z niekorzystnym rokowaniem.

Spośród odnalezionych wytycznych klinicznych jedynie dokument NCCN uwzględnia ocenianą w niniejszym raporcie technologię w leczeniu nowo zdiagnozowanej FLT3-ITD AML. W przypadku leczenia indukującego wszystkie odnalezione dokumenty rekomendują chemioterapię indukującą z wykorzystaniem antracykliny (daunorubicyna) i cytozyny w skojarzeniu z midostauryną (7+3+midostauryna) (PTOK, ESMO: I, A; NCCN: kategoria I). Ponadto, we wskazaniu ostra białaczka szpikowa, obejmującym przedmiotową populację pacjentów,

wytyczne PTOK rekomendują chemioterapię cytozyną w skojarzeniu z antracykliną (daunorubicyna lub idarubicyna) oraz chemioterapię z wykorzystaniem daunorubicyny i cytozyny w skojarzeniu z kladrybiną (poziom rekomendacji IA). NCCN uwzględnia dodatkowo ocenianą w niniejszym raporcie technologię, rekomendując standardową chemioterapię 7+3 w skojarzeniu z kwizartynibem (kategoria 1). Dodatkowo, w przypadku AML ze zmianami związanymi z mielodysplazją zarówno wytyczne NCCN, jak i ESMO zalecają terapię CPX-351 (liposomalna cytarabina i daunorubicyna) (NCCN: kategoria 1 dla pacjentów ≥ 60 r.ż., kategoria 2B dla pacjentów < 60 r.ż.). Jako terapię konsolidującą wytyczne kliniczne rekomendują HCT. W przypadku pacjentów < 60 r.ż. dokument PTOK rekomenduje terapię z wykorzystaniem Ara-C w pośrednich lub wysokich dawkach (poziom rekomendacji IA). Dodają również, że chorzy z mutacją FLT3 mogą odnieść korzyść z dołączenia midostauryny po każdym cyklu chemioterapii konsolidującej. Wytyczne NCCN jako opcję terapeutyczną dla pacjentów z mutacją FLT3-ITD wskazują HiDAC skojarzeniu z kwizartynibem i HiDAC w skojarzeniu z midostauryną (kategoria 2A). Dla pacjentów > 60 r.ż. chorych na AML wytyczne PTOK rekomendują leczenie cytarabiną (poziom rekomendacji w zależności od grupy ryzyka IIIB lub IIIC). Z kolei dokument NCCN dla chorych na AML-FLT3 zaleca terapię cytarabiną w pośrednich dawkach w skojarzeniu z midostauryną lub cytarabiną w pośrednich dawkach w skojarzeniu z kwizartynibem (kategoria 2A). Wytyczne NCCN, jako terapię podtrzymującą (po allo-HCT) u pacjentów z mutacją FLT3-ITD, rekomendują sorafenib (kategoria 2A), midostaurynę (kategoria 2B), gilteritinib (kategoria 2B) oraz kwizartynib (kategoria 2B). Dodatkowo, w przypadku pacjentów z mutacją FLT3-ITD, którzy wcześniej przyjmowali kwizartynib, oraz u których nie planuje się allogenicznego HCT zalecają kontynuowanie terapii z wykorzystaniem kwizartynibu (kategoria 2A). Ponadto, u pacjentów z grupy pośredniego i niekorzystnego ryzyka, którzy otrzymali wcześniej intensywną chemioterapię i których choroba jest obecnie w remisji, nie przeszli konsolidacji lub przeszli konsolidację i nie jest planowany allo-HCT NCCN uwzględnia także terapię azacytydyną (kategoria 1, preferowana dla wieku ≥ 55 lat) albo leczenie HMA (azacytydyną lub decytabiną).

Aktualnie w Polsce, w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.0)”, u pacjentów w I linii leczenia AML z mutacją FLT3 finansowane jest leczenie midostauryną w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną. Ponadto, w leczeniu podtrzymującym refundowane jest leczenie azacytydyną doustną w monoterapii (bez wskazania mutacji). W ramach chemioterapii, w leczeniu ostrej białaczki szpikowej dostępne są: cytarabina, idarubicyna, daunorubicyna + cytarabina, azacytydyna, kladrybina. Dostępność finansowanych opcji terapeutycznych ustalono na podstawie EPAR i wytycznych – nie wzięto pod uwagę dodatkowych opcji, wynikających z praktyk klinicznych nieuwjętych w wytycznych.

Midostauryna, podobnie jak oceniany w niniejszym raporcie kwizartynib jest inhibitorem receptorowym kinazy tyrozynowej FLT3. Prezes Agencji w 2019 r. rekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Rydapt (midostauryna) w ramach programu lekowego: „Midostauryna w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD 10 C92.0).” W uzasadnieniu wskazano, że wnioski płynące z badania wskazują na możliwe efekty terapeutyczne w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego, czy też przeżycia wolnego od zdarzeń. W zakresie bezpieczeństwa dla większości ocenianych punktów końcowych nie wykazują różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami. Zaznaczono również, że przeprowadzona analiza ekonomiczna wskazuje, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza względem leczenia standardowego.

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej oraz dostępność refundowanych opcji terapeutycznych w Polsce dla chorych na AML FLT3-ITD, za najbardziej odpowiedni komparator dla ocenianej technologii przyjęto midostaurynę.

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie zachorowalności na białaczkę z 2020 r. i prognozowanej zapadalności na lata 2025, 2030, 2035 i 2040 z bazy Globocan oraz danych dotyczących zachorowań na białaczkę (ICD-10: C91, C92, C93, C94, C95) w latach 2015 – 2020 zaczerpniętych z KRN (Krajowego Rejestru Nowotworów). Dane dotyczyły osób w wieku 20 – 85+ lat.

Tabela 5. Liczba zachorowań na białaczkę szpikową (ICD-10: C92) – dane KRN

Płeć	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Kobiety	1425	1356	1553	1518	1502	1188
Mężczyźni	1814	1671	1785	1852	1920	1454
Łącznie	3239	3027	3338	3370	3422	2642

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie KRN: <http://onkologia.org.pl/> [dostęp 15.01.2024].

Tabela 6. Prognozowana zapadalność na białaczkę w latach: 2020, 2025, 2030, 2035, 2040 – dane Globocan

Płeć	2020	2025	2030	2035	2040
Kobiety	2 034	2 189	2 347	2 498	2 601
Mężczyźni	2 191	2 386	2 580	2 765	2 926
Łącznie	4 225	4 575	4 927	5 264	5 527

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Globocan: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en> [dostęp 15.01.2024].

Według rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych w Polsce w latach 2004-2010 prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzji w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG) ostre białaczki (ang. *acute leukemia*, AL) stanowią 40% wszystkich zachorowań na białaczki⁹, z czego 80% stanowi AML¹⁰. Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Vanflyta częstość występowania mutacji FLT3-ITD wynosi od 20 do 25%¹¹ (średnia 22,5%).

Wyznaczono funkcje liniowe i wielomianowe stopnia 2, 3 i 4, po czym zdecydowano dobrać do ekstrapolacji danych z KRN i interpolacji z bazy Globocan te, które charakteryzowały się najlepszym dopasowaniem do danych. W zakresie ekstrapolacji danych KRN wybrano funkcję liniową, która była najbardziej zgodna z trendami występującymi w badanej populacji. W przypadku interpolacji danych z bazy Globocan najlepszym dopasowaniem wykazała się funkcja wielomianowa stopnia 4, dla której współczynnik dopasowania (współczynnik R²) osiągnął wartość ok. 1, a wartości liczbowe były najbardziej prawdopodobne. Wyznaczone funkcje posłużyły do przeprowadzenia odpowiednio interpolacji i ekstrapolacji liczby nowych zachorowań na ostrą białaczkę szpikową na lata 2022–2025 na podstawie dostępnych danych prognozowanych (Globocan) i historycznych (KRN). Pozyskane wyniki pozwoliły na dokonanie oszacowania dotyczącego liczby nowych przypadków zachorowań na ostrą białaczkę szpikową z mutacją FLT3-ITD.

Na przestrzeni lat 2014-2021, na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta, zidentyfikowano, że ze wszystkich pacjentów z ostrą białaczką szpikową, pacjenci pediatryczni oraz dorośli do 74 r.ż., przyjmujący schematy typowe dla intensywnej chemioterapii stanowią w przybliżeniu 49% wszystkich pacjentów z AML¹². Ze względu na fakt, że chemioterapię indukującą przyjmuje się przez 2 cykle (długość cyklu: 28 dni) nie należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnym roku.

⁹ I. Seferyńska, K. Warzocha, Raport z rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych w Polsce w latach 2004-2010 prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzji w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG), Hematologia, 2014, tom 5, nr 2, 162-172

¹⁰ Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018, s. 1746

¹¹ EPAR Vanflyta: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/Vanflyta-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 21.11.2023].

¹² Venclyxto (wenetoklaks) w skojarzeniu z azacytydyną w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD-10: C92.0), Analiza weryfikacyjna AOTMiT https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/161/AWA/161_AWA_OT.4231.55.2021_Venclyxto_BIP_REOPTR.pdf

Tabela 7. Liczba nowych zachorowań na AML z mutacją FLT3-ITD kwalifikujących się do chemioterapii indukującej

Baza \ Rok	2022	2023	2024	2025
KRN	104	102	100	99
Globocan	154	156	159	161

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Do określenia liczby osób kwalifikujących się do chemioterapii konsolidacyjnej wykorzystano wyniki pochodzące z głównego badania rejestracyjnego leku Vanflyta¹³. Kryterium włączenia pacjentów do fazy konsolidacji było osiągnięcie CR lub CRi, pod koniec fazy indukcji. Zgodnie z badaniem odsetek pacjentów wyniósł ok. 72%. Ze względu na fakt, że chemioterapię konsolidacyjną przyjmuje się przez maksymalnie 4 cykle (długość cyklu: 28 dni) nie należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnym roku.

Tabela 8. Liczba chorych kwalifikujących się do chemioterapii konsolidującej i podtrzymującej

Baza \ Rok	2022	2023	2024	2025
KRN	75	74	72	71
Globocan	111	113	114	116

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Zgodnie z ChPL Vanflyta: „Stosowanie produktu leczniczego VANFLYTA można wznowić po wykonaniu przeszczepienia, w oparciu o liczbę białek krwinek (ang. *white blood cell*, WBC) oraz decyzję lekarza prowadzącego leczenie, u pacjentów z wystarczającą odnową hematologiczną i z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *graft versus host disease*, GVHD) stopnia ≤ 2 , niewymagającą wdrożenia nowego leczenia ogólnoustrojowego w związku z GVHD w ciągu 21 dni, zgodnie z opisanymi powyżej zaleceniami dotyczącymi dawkowania”. W związku z powyższym założono, że przeszczep nie będzie miał wpływu na kontynuowanie terapii a liczba chorych poddanych leczeniu podtrzymującemu będzie równa populacji chorych kwalifikujących się do chemioterapii konsolidującej. Ze względu na fakt, że leczenie podtrzymujące przyjmuje się przez maksymalnie 36 cykli (długość cyklu: 28 dni) należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnym roku.

Wykonane obliczenia posłużyły do określenia liczby nowych przypadków rocznie w latach 2024 i 2025. Za dolną granicę przedziału przyjęto najniższą liczebność populacji oszacowaną na podstawie bazy KRN, a górną najwyższą liczebność oszacowaną na podstawie bazy Globocan. Oszacowania obarczone są niepewnością związaną m.in z odsetkiem pacjentów z ostrą białaczką szpikową, odsetkiem pacjentów kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii, chemioterapii konsolidującej czy odsetkiem występowania u chorych mutacji FLT3-ITD.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 130 (100–160; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Liczba osób leczonych rocznie: 130 (100–160; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Szacowana docelowa populacja chorych kwalifikujących się do chemioterapii indukującej wynosi w skali roku 11 (9–14) osobo-lat.

Szacowana docelowa populacja chorych kwalifikujących się do chemioterapii konsolidacyjnej wynosi w skali roku 33 (27–42) osobo-lat.

Szacowana docelowa populacja chorych kwalifikujących się do leczenia podtrzymującego wynosi w skali roku 360 (300–460; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Roczna liczba nowych przypadków FLT3-ITD AML oszacowana została na 130 (100–160) osób rocznie. Oceniana w niniejszym raporcie technologia stosowana jest na trzech etapach leczenia.

¹³ EPAR Vanflyta: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/Vanflyta-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 21.11.2023].

Szacuje się, że populacja chorych kwalifikujących się do standardowej chemioterapii indukującej wynosi w skali roku 11 (9–14) osobo-lat. Ze względu na fakt, że chemioterapię indukującą przyjmuje się przez 2 cykle nie należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnym roku.

W przypadku chemioterapii konsolidacyjnej szacuje się, że populacja chorych wynosi w skali roku 33 (27–42) osobo-lat. Ze względu na fakt, że chemioterapię konsolidacyjną przyjmuje się przez maksymalnie 4 cykle nie należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnym roku.

Ze względu na fakt, że leczenie podtrzymujące przyjmuje się przez maksymalnie 36 cykli może wystąpić kumulacja pacjentów w kolejnych latach, a szacowana populacja chorych w skali roku wynosi 360 (300–460; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

Oszacowania obarczone są znaczącą niepewnością związaną m.in z odsetkiem pacjentów z ostrą białaczką szpikową, odsetkiem pacjentów kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii, chemioterapii konsolidującej czy odsetkiem występowania u chorych mutacji FLT3-ITD. Założono również, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Informacje dotyczące badań klinicznych z zastosowaniem substancji kwizartynib przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.4.

Podsumowanie/wnioski:

W wyniku wyszukiwania na stronie clinicaltrials.gov odnaleziono 12 badań klinicznych dotyczących stosowania kwizartynibu w nowo zdiagnozowanej AML. Badanie NCT02668653 stanowi główne badanie rejestracyjne dla leku Vanflyta i jest szerzej opisane w niniejszym raporcie. Dwa badania były badaniami fazy III (NCT02668653 oraz NCT04676243, które ostatecznie zostało wycofane). Jedynie główne badanie rejestracyjne leku Vanflyta było prowadzone w ośrodkach badawczych w Polsce.

5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących Vanflyta (kwizartynib) we wskazaniu: do stosowania w skojarzeniu ze standardową chemioterapią indukcyjną z wykorzystaniem cytarabiny i antracykliny oraz standardową chemioterapią konsolidującą z wykorzystaniem cytarabiny, a następnie w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) z mutacją FLT3-ITD, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 27.11.2023 roku, a zaktualizowano w dniu 04.01.2024 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.5 Strategii wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 9. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową z mutacją FLT3-ITD	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	kwizartynib	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

5.3 Opis badań

Na podstawie informacji zawartych w EPAR Vanflyta zidentyfikowano główne badanie rejestracyjne AC220-A-U302 (Quantum-First).

W ramach przeglądu systematycznego włączono do analizy 1 publikację, odstąpiono natomiast od jej opisu, ponieważ odnosiła się do głównego badania rejestracyjnego, które przedstawione zostało w EPAR Vanflyta. W tabeli poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę zidentyfikowanego badania *pivotal*.

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p>AC220-A-U302 (Quantum-First) NCT02668653 <i>Erba 2023</i> <u>Źródło finansowania:</u> DAIICHI SANKYO INC</p>	<ul style="list-style-type: none"> fazy III randomizowane podwójnie zaślepienie kontrolowane placebo wieloośrodkowe hipoteza: <i>superiority</i> mediana czasu obserwacji: 39,2 miesiąca <p>Data rozpoczęcia badania: 01.09.2016 Data zakończenia badania: 16.06.2023</p>	<p>Pacjenci ≥ 18 r.ż i ≤ 75 r.ż. z nowo zdiagnozowaną AML z mutacją FLT3-ITD.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Ramię interwencji: 268 Ramię porównawcze: 271 <u>Mediana wieku:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ramię interwencji: 56.0 Ramię porównawcze: 56.0 <p><u>Rasa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ramię interwencji: <ul style="list-style-type: none"> Azjatycka: 80 (30%) Czarna lub Afroamerykańska: 2 (1%) Biała: 159 (59%) Inna: 27 (10%) Ramię porównawcze: <ul style="list-style-type: none"> Azjatycka: 78 (29%) Czarna lub Afroamerykańska: 5 (2%) Rdzeni mieszkańcy Ameryki lub Alaski: 1 (<1%) Biała: 163 (60%) Inna: 24 (9%) 	<p><u>Interwencja:</u> chemioterapia + kwizartynib Indukcja (2 cykle): Cykl 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> cytarabina IV (dni 1-8) w dawce 100 mg/m²/dzień (200 mg/m²/dzień jest dozwolone jeśli jest to instytucjonalny lub lokalny standard) antracyklina (dni 1-3) w dawce: <ul style="list-style-type: none"> daunorubicyna IV – 60 mg/m²/dzień idarubicyna IV – 12 mg/m²/dzień kwizartynib (QD dni 8-21) w dawce 40 mg <p>Cykl 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> chemioterapia „7 + 3” tj. jak w cyklu 1 lub chemioterapia „5 + 2”, tj. 5 dni infuzji standardowej dawki cytarabiny i 2 dni antracykliny (takiej samej, jaka została podana w cyklu 1). kwizartynib (rozpoczęcie podawania w C2D8 lub C2D6, QD przez 14 dni) <p>Konsolidacja (do 4 cykli):</p> <ul style="list-style-type: none"> cytarabina (dni 1, 3 i 5) IV w dawce: <ul style="list-style-type: none"> 3,0 g/m² co 12 godzin, łącznie 6 dawek – pacjenci <60 r.ż. 1,5 g/m² co 12 godzin, łącznie 6 dawek – pacjenci ≥ 60 r.ż. kwizartynib (QD dni 6-19) w dawce 40 mg/dzień <p>Terapia podtrzymująca (do 36 cykli):</p> <ul style="list-style-type: none"> kwizartynib (QD) w dawce 30 mg (dni 1-15) i 60 mg/dzień (od dnia 16) 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS), zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>, EFS), oceniane przez Niezależną Komisję Oceniającą (ang. <i>Independent Review Committee</i>, IRC), zdefiniowane jako czas od randomizacji do daty wystąpienia najwcześniejszego z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> choroba oporna na leczenie (lub niepowodzenie leczenia) określona na koniec fazy indukcji i zdefiniowana jako całkowita remisja (ang. <i>complete remission</i>, CR) lub CRi (ang. <i>complete remission with incomplete hematologic recovery</i>) nigdy nieosiągnięte w fazie indukcji; lub blasty <5% przy obecności pałeczek Auera; lub pojawienie się nowej lub pogorszenie się choroby pozaszpikowej, nawrót po CR lub CRi zdefiniowany jako $\geq 5\%$ blastów w aspiracie szpiku kostnego i/lub biopsji, niemożliwy do przypisania do innej przyczyny; lub ponowne pojawienie się blastów białaczkowych w krwi obwodowej; i/lub nowe pojawienie się białaczki pozaszpikowej; lub obecność pałeczek Auera, śmierć z jakiegokolwiek przyczyny w dowolnym momencie badania,

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
			<p><u>Komparator:</u> chemioterapia + placebo</p> <p>Cykl 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cytarabina IV (dni 1-8) w dawce 100 mg/m²/dzień (200 mg/m²/dzień jest dozwolone jeśli jest to instytucjonalny lub lokalny standard) • antracyklina (dni 1-3) w dawce: <ul style="list-style-type: none"> · daunorubicyna IV – 60 mg/m²/dzień · idarubicyna IV – 12 mg/m²/dzień • placebo (QD dni 8-21) w dawce 40 mg <p>Cykl 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia „7 + 3” tj. jak w cyklu 1 lub • chemioterapia „5 + 2”, tj. 5 dni infuzji standardowej dawki cytarabiny i 2 dni antracykliny (takiej samej, jaka została podana w cyklu 1). • placebo (rozpoczęcie podawania w C2D8 lub C2D6, QD przez 14 dni) <p>Konsolidacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cytarabina (dni 1, 3 i 5) IV w dawce: <ul style="list-style-type: none"> · 3,0 g/m² co 12 godzin, łącznie 6 dawek – pacjenci <60 r.ż. · 1,5 g/m² co 12 godzin, łącznie 6 dawek – pacjenci ≥60 r.ż. • placebo (QD dni 6-19) w dawce 40 mg/dzień <p>Terapia podtrzymująca:</p> <ul style="list-style-type: none"> • placebo (QD) w dawce 30 mg (dni 1-15) i 60 mg/dzień (od dnia 16) 	<ul style="list-style-type: none"> • wskaźnik złożonej odpowiedzi na leczenie (ang. <i>composite complete remission</i>, CRc), zdefiniowany jako odsetek pacjentów osiągających CR lub CRi po indukcji, • odsetek pacjentów osiągających CRc z negatywnym wynikiem FLT3-ITD MRD (ang. <i>minimal residual disease</i>), • wskaźnik CR, zdefiniowany jako odsetek pacjentów osiągających CR po indukcji, • odsetek pacjentów osiągających CR z negatywnym wynikiem FLT3-ITD MRD po terapii indukcyjnej, • jakość życia (ang. <i>quality of life</i>, QoL), oceniana za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L, • charakterystyka profilu bezpieczeństwa kwizartynibu podawanego ze standardową chemioterapią indukującą i konsolidującą, a następnie podawanego jako terapia kontynuacyjna przez maksymalnie 36 cykli.

CXDY oznacza dzień Y cyklu X, gdzie X ∈ [1,2], Y ∈ [1, 28]

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Vanflyta: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/Vanflyta-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 21.11.2023], <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02668653?term=AC220-A-U302&draw=2&rank=1> [dostęp: 24.11.2023].

5.4 Kryteria populacji docelowej

Tabela 11. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Vanflyta

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Musi być kompetentny i zdolny do zrozumienia, podpisania i opatrzenia datą formularza świadomej zgody (ICF) zatwierdzonego przez Komisję Etyczną (ang. <i>Ethics Committee</i> , EC) lub niezależny komitet etyczny (ang. <i>Institutional Review Board</i>) przed wykonaniem jakichkolwiek procedur lub testów specyficznych dla badania.	Brak odniesienia w ChPL.
Wiek ≥ 18 lat lub minimalny ustawowy wiek osoby dorosłej (w zależności od tego, która z tych wartości jest wyższa) i nie więcej niż 75 lat (podczas badania przesiewowego).	4.1 Wskazania do stosowania Produkt leczniczy VANFLYTA jest wskazany do stosowania (...) u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (ang. <i>acute myeloid leukaemia</i> , AML) z mutacją FLT3-ITD.
Nowo zdiagnozowana, udokumentowana morfologicznie pierwotna AML lub AML wtórna do zespołu mielodysplastycznego lub nowotworu mieloproliferacyjnego, w oparciu o klasyfikację Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2008 r. (podczas badań przesiewowych).	4.1 Wskazania do stosowania Produkt leczniczy VANFLYTA jest wskazany do stosowania (...) u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (ang. <i>acute myeloid leukaemia</i> , AML) z mutacją FLT3-ITD.
Status ECOG 0-2 (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) (w czasie podpisywania pierwszego ICF).	Brak odniesienia w ChPL.
Obecność mutacji aktywującej FLT3-ITD w szpiku kostnym (stosunek alleli $\geq 3\%$ FLT3-ITD/całkowita FLT3).	4.2 Dawkowanie i sposób podawania Przed rozpoczęciem przyjmowania produktu leczniczego VANFLYTA obecność mutacji FLT3-ITD u pacjentów z AML musi być potwierdzona przy użyciu urządzenia do diagnostyki <i>in vitro</i> (IVD) z 3 certyfikatem CE i przeznaczonego do tego celu. Jeśli urządzenie IVD z certyfikatem CE nie jest dostępne, obecność mutacji FLT3-ITD musi być potwierdzona przy użyciu innego zwalidowanego testu.
Otrzymywanie standardowego schematu chemioterapii indukcyjnej "7+3" zgodnie z protokołem.	4.1 Wskazania do stosowania Produkt leczniczy VANFLYTA jest wskazany do stosowania w skojarzeniu ze standardową chemioterapią indukcyjną z wykorzystaniem cytarabiny i antracykliny (...).
Odpowiednia czynność nerek zdefiniowana jako: <ul style="list-style-type: none"> Klirens kreatyniny >50 ml/min, obliczony za pomocą zmodyfikowanego równania Cockcrofta-Gaulta. 	4.2 Dawkowanie i sposób podawania <u>Szczególne grupy pacjentów</u> <u>Zaburzenia czynności nerek</u> Nie jest zalecane dostosowywanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego VANFLYTA u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CL _{Cr} <30 ml/min, według wzoru Cockcrofta-Gaulta), ponieważ nie określono jego bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u pacjentów z tej grupy.
Odpowiednia czynność wątroby zdefiniowana jako: <ul style="list-style-type: none"> Bilirubina całkowita w surowicy (TBL) $\leq 1,5 \times$ górna granica normy (GGN), chyba że uczestnik ma udokumentowany zespół Gilberta lub wzrost jest związany ze zwiększoną bilirubiną niesprzężoną (pośrednią) z powodu hemolizy, fosfataza alkaliczna w surowicy, transaminaza asparaginianowa (AST) i transaminaza alaninowa (ALT) $\leq 2,5 \times$ GGN. 	4.2 Dawkowanie i sposób podawania <u>Szczególne grupy pacjentów</u> <u>Zaburzenia czynności wątroby</u> Nie jest zalecane dostosowywanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego VANFLYTA u

Badanie rejestracyjne	ChPL
	pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha), ponieważ nie określono jego bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u pacjentów z tej grupy.
Elektrolity w surowicy w granicach normy: potas, wapń (całkowity lub skorygowany o stężenie albumin w surowicy w przypadku hipalbuminemii lub wapnia zjonizowanego) i magnez. Jeśli poza normalnymi granicami, uczestnik zostanie zakwalifikowany, gdy elektrolity zostaną skorygowane.	4.2 Dawkowanie i sposób podawania Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać EKG i skorygować nieprawidłowości elektrolitowe. 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania <u>Wydłużenie zespołu QT</u> (...). Stężenie elektrolitów należy utrzymywać w zakresie wartości prawidłowych. (...) Należy monitorować występowanie i dokonywać korekty hipokaliemii i hipomagnezemii przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem leczniczym VANFLYTA. Należy wykonywać częstsze monitorowanie stężenia elektrolitów i badania EKG u pacjentów, u których występuje biegunka lub wymioty.
Kobieta w wieku rozrodczym musi mieć ujemny wynik testu ciążyowego w surowicy w momencie przystąpienia do badania i być gotowa do stosowania wysoce skutecznej metody kontroli urodzeń w momencie rejestracji, w okresie leczenia i przez 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki badanego leku lub cytarabiny, w zależności od tego, co nastąpi później. Kobiety uznaje się za zdolną do zajęcia w ciążę po wystąpieniu pierwszej miesiączki i do momentu przejścia w okres pomenopauzalny (brak miesiączki przez co najmniej 12 miesięcy).	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania oraz 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację <u>Kobiety zdolne do zajęcia w ciążę/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet</u> U kobiet zdolnych do zajęcia w ciążę w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego VANFLYTA należy wykonać test ciążyowy. Kobiety zdolne do zajęcia w ciążę powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym VANFLYTA oraz przez co najmniej 7 miesięcy po przyjęciu jego ostatniej dawki.
Mężczyzna musi być chirurgicznie bezpłodny lub gotowy do stosowania wysoce skutecznej kontroli urodzeń w momencie rejestracji, w okresie leczenia i przez 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki badanego leku lub cytarabiny, w zależności od tego, co nastąpi później.	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania oraz 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację <u>Kobiety zdolne do zajęcia w ciążę/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet</u> Mężczyźni z partnerkami zdolnymi do zajęcia w ciążę powinni stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym VANFLYTA oraz przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.
Kryteria włączenia – faza konsolidacji	
Osiągnięcie CR lub CRi, na podstawie lokalnych wyników laboratoryjnych, pod koniec fazy indukcji.	4.2 Dawkowanie i sposób podawania <u>Dawkowanie</u> (...) W przypadku pacjentów, u których dojdzie do całkowitej remisji (ang. <i>complete remission</i> , CR) lub do całkowitej remisji z niecałkowitą odnową hematologiczną (ang. <i>complete remission with incomplete haematologic recovery</i> , CRi), produkt leczniczy VANFLYTA należy podawać w dawce 35,4 mg raz na dobę przez dwa tygodnie w każdym cyklu chemioterapii konsolidującej (...).
Możliwość rozpoczęcia fazy konsolidacji w ciągu 60 dni od dnia 1 ostatniego cyklu indukcyjnego.	Brak odniesienia w ChPL.
Kryteria włączenia – faza kontynuacji	
Pacjent nie ma aktywnej ostrej lub ≥ 3 . stopnia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. <i>graft-versus-host disease</i> , GVHD).	4.2 Dawkowanie i sposób podawania <u>Dawkowanie</u> Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (...) Stosowanie produktu leczniczego VANFLYTA można wznowić po wykonaniu przeszczepienia, w oparciu o liczbę białek krwinek (ang. <i>white blood cell</i> , WBC) oraz decyzję lekarza prowadzącego leczenie, u pacjentów z wystarczającą odnową hematologiczną i z

Badanie rejestracyjne	ChPL
	chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. <i>graft versus host disease</i> , GVHD) stopnia ≤ 2 , niewymagającą wdrożenia nowego leczenia ogólnoustrojowego w związku z GVHD w ciągu 21 dni, zgodnie z opisanymi powyżej zaleceniami dotyczącymi dawkowania.
Pacjent nie rozpoczął leczenia aktywnej GVHD (profilaktyka jest dozwolona) w ciągu 21 dni.	4.2 Dawkowanie i sposób podawania <u>Dawkowanie</u> Przeszczerpienie krwiotwórczych komórek macierzystych (...) Stosowanie produktu leczniczego VANFLYTA można wznowić po wykonaniu przeszczepienia, w oparciu o liczbę białek krwinek (ang. <i>white blood cell</i> , WBC) oraz decyzję lekarza prowadzącego leczenie, u pacjentów z wystarczającą odnową hematologiczną i z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. <i>graft versus host disease</i> , GVHD) stopnia ≤ 2 , niewymagającą wdrożenia nowego leczenia ogólnoustrojowego w związku z GVHD w ciągu 21 dni, zgodnie z opisanymi powyżej zaleceniami dotyczącymi dawkowania.
Potwierdzone $<5\%$ blastów na podstawie ostatniego aspiratu szpiku kostnego, w oparciu o lokalne wyniki laboratoryjne, wykonane w ciągu 28 dni przed cyklem 1 dniem 1 kontynuacji terapii.	Brak odniesienia w ChPL.
Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC) $>500/\text{mm}^3$ i liczba płytek krwi $>50\ 000/\text{mm}^3$ bez wspomaganie transfuzją płytek krwi w ciągu 24 godzin przed 1. dniem 1 cyklu terapii kontynuującej.	Brak odniesienia w ChPL.
Możliwość rozpoczęcia fazy kontynuacji w ciągu 60 dni od dnia 1 ostatniego otrzymanego cyklu konsolidacji lub w ciągu 180 dni po allogenicznym HSCT (tj. stabilny stan po przeszczepie).	Brak odniesienia w ChPL.
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
Rozpoznanie ostrej białaczki promielocytowej zgodnie z klasyfikacją francusko-amerykańsko-brytyjską M3 (ang. <i>French-American-British classification M3</i>) lub klasyfikacją WHO APL z translokacją, t(15;17)(q22;q12), lub białaczka z dodatnim wynikiem testu BCR-ABL (ang. <i>breakpoint cluster region-Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1</i>) (tj. przewlekła białaczka szpikowa w kryzysie blastycznym); uczestnicy, którzy przeszli diagnostykę w kierunku APL i leczenie kwasem all-trans-retinowym (ATRA), ale u których nie stwierdzono APL, kwalifikują się (leczenie ATRA należy przerwać przed rozpoczęciem chemioterapii indukcyjnej).	Brak odniesienia w ChPL.
Rozpoznanie AML w następstwie wcześniejszej chemioterapii lub radioterapii innych nowotworów.	Brak odniesienia w ChPL.
Wcześniejsze leczenie AML, z wyjątkiem następujących dodatków: <ul style="list-style-type: none"> • leukaferaza, • leczenie hiperleukocytozy hydroksymocznikiem, • radioterapia czaszki z powodu leukostazy ośrodkowego układu nerwowego, • profilaktyczna chemioterapia dokanałowa, • wsparcie czynnikiem wzrostu/cytokiną. 	Brak odniesienia w ChPL.
Wcześniejsze leczenie kwizantynibem lub innymi inhibitorami FLT3-ITD.	4.1 Wskazania do stosowania Produkt leczniczy VANFLYTA jest wskazany do stosowania (...) u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (ang. <i>acute myeloid leukaemia</i> , AML) z mutacją FLT3-ITD.
Wcześniejsze leczenie jakimkolwiek badanym lekiem lub urządzeniem w ciągu 30 dni przed randomizacją (w ciągu 2 tygodni w przypadku badanej lub zatwierdzonej immunoterapii) lub obecne uczestnictwo w innych procedurach badawczych.	Brak odniesienia w ChPL.

Badanie rejestracyjne	ChPL
Historia znanej białaczki OUN, w tym pozytywny wynik badania płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność blastów AML; zaleca się wykonanie nakłucia lędźwiowego u uczestników z objawami białaczki OUN w celu wykluczenia pozaszpikowego zajęcia OUN.	Brak odniesienia w ChPL.
Inne nowotwory złośliwe w wywiadzie, z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka skóry innego niż czerniak, leczonej choroby <i>in situ</i> lub innych leczonych guzów litych bez objawów choroby przez co najmniej 2 lata.	Brak odniesienia w ChPL.
<p>Niekontrolowana lub istotna choroba układu sercowo-naczyniowego, w tym którakolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bradykardia poniżej 50 uderzeń na minutę, chyba że uczestnik posiada rozrusznik serca, • odstęp QTcF >450 msec, • rozpoznanie lub podejrzenie zespołu długiego odcinka QT (w tym zespół długiego QT w wywiadzie rodzinnym), • skurczowe ciśnienie krwi ≥ 180 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi ≥ 110 mmHg, • istotne klinicznie komorowe zaburzenie rytmu serca w wywiadzie (np. częstoskurcz komorowy, migotanie komór lub częstoskurcz typu <i>torsade de pointes</i>, • blok serca drugiego (Mobitz II) lub trzeciego stopnia (ang. <i>second (Mobitz II) or third degree heart block</i>) w wywiadzie (uczestnicy z rozrusznikami serca kwalifikują się do udziału w badaniu, jeśli nie wystąpiły u nich omdlenia lub istotne klinicznie zaburzenia rytmu serca podczas stosowania rozrusznika serca), • historia niekontrolowanej dusznicy bolesnej lub zawału mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym, • historia niewydolności serca klasy 3 lub 4 według New York Heart Association, • znana historia frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) $\leq 45\%$ lub poniżej instytucjonalnej dolnej granicy normy, • całkowity blok lewej odnogi pęczka Hisa. 	<p>4.2 Dawkowanie i sposób podawania (...) Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać EKG (...). <i>Modyfikacja dawki</i> Podawanie produktu VANFLYTA należy rozpocząć wyłącznie, jeśli QTcF wynosi ≤ 450 ms.</p> <p>4.3 Przeciwwskazania (...) Wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT.</p> <p>4.4 Specjale ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania <u>Wydłużenie zespołu QT</u> Stosowanie kwizartynibu jest związane z wydłużeniem zespołu QT (...)</p>
Aktywna ostra lub przewlekła ogólnoustrojowa infekcja grzybicza, bakteryjna lub wirusowa, która nie jest dobrze kontrolowana przez terapię przeciwgrzybiczą, przeciwbakteryjną lub przeciwwirusową.	Brak odniesienia w ChPL.
Znana aktywna klinicznie istotna choroba wątroby (np. aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B lub aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu C).	Brak odniesienia w ChPL.
Znana historia zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Uczestnicy powinni zostać przebadani na obecność wirusa HIV przed randomizacją, jeśli wymagają tego lokalne przepisy lub EC.	Brak odniesienia w ChPL.
Historia nadwrażliwości na którąkolwiek substancję pomocniczą w tabletkach kwizartynibu/placebo.	4.3 Przeciwwskazania Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (...)
Kobiety w ciąży lub karmiące piersią.	4.3 Przeciwwskazania (...) karmienie piersią. 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację <u>Ciąża</u> (...) Produktu VANFLYTA nie stosować w okresie ciąży i u kobiet zdolnych do zajścia w ciążę niestosujących antykoncepcji, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia. Kobiety w okresie ciąży należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Badanie rejestracyjne	ChPL
	<p><u>Karmienie piersią</u> Nie wiadomo, czy kwizartynib lub jego czynne metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Ze względu na potencjalne ryzyko ciężkich działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią nie należy karmić piersią w trakcie leczenia produktem VANFLYTA oraz przez co najmniej 5 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki.</p>
Uznane przez badacza za nieodpowiednie do udziału w badaniu.	Brak odniesienia w ChPL.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Vanflyta: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/Vanflyta-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 21.11.2023], <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02668653?term=AC220-A-U302&draw=2&rank=1> [dostęp: 24.11.2023] i ChPL Vanflyta: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/Vanflyta-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 21.11.2023].

Podsumowanie:

Kryteria włączenia oraz wykluczenia w badaniu rejestracyjnym zostały opisane szerzej niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Kryteria uwzględnione w ChPL pokrywają się z kryteriami wymienionymi w badaniu rejestracyjnym. W kryteriach włączenia do badania przedstawione zostały warunki dotyczące m.in. odpowiedniej czynności narządów wyrażonej poprzez wyniki badań laboratoryjnych. ChPL Vanflyta nie odnosi się do określonych wyników badań laboratoryjnych, wskazuje jedynie zachowanie ostrożności w przypadku zaburzeń czynności narządów, tj. nerki czy wątroby. Ponadto, w kryteriach wykluczenia ChPL nie uwzględnia m.in.: infekcji grzybiczych, bakteryjnych czy wirusowych.

5.5 Ocena jakości badań

5.5.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia Risk of bias Tool 2.0.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego Quantum-First.

Tabela 7 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	niskie
Brakujące dane o wynikach	niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
Ogólne ryzyko błędu	niskie

5.5.2. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym jako komparator zastosowano placebo.

UWAGI ANALITYKÓW:

W ocenie Analityków komparator w badaniu klinicznym nie stanowił zalecanego przez wytyczne kliniczne leczenia dla pacjentów w analizowanym wskazaniu.

Wytyczne kliniczne, u pacjentów chorych na AML FLT3-ITD, rekomendują zastosowanie midostauryny w skojarzeniu z chemioterapią indukcyjną z wykorzystaniem cytarabiny i antracykliny oraz standardową chemioterapią konsolidującą z wykorzystaniem cytarabiny.

5.5.3. Opis punktów końcowych

Badanie AC220-A-U302:

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
 - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS), zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny,
- Jakości życia:
 - jakość życia (ang. *quality of life*, QoL) oceniana za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L,
- Wyleczenia:
 - wskaźnik złożonej odpowiedzi na leczenie (ang. *composite complete remission*, CRc), zdefiniowany jako odsetek pacjentów osiagających CR lub CRi po indukcji,
 - odsetek pacjentów osiagających CRc z negatywnym wynikiem FLT3-ITD MRD (ang. *minimal residual disease*),
 - wskaźnik CR, zdefiniowany jako odsetek pacjentów osiagających CR po indukcji,
 - odsetek pacjentów osiagających CR z negatywnym wynikiem FLT3-ITD MRD po terapii indukcyjnej.
- Inne:
 - przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS), oceniane przez IRC, zdefiniowany jako czas od randomizacji do daty wystąpienia najwcześniejszego z poniższych:
 - choroba oporna na leczenie (lub niepowodzenie leczenia) określona na koniec fazy indukcji i zdefiniowana jako całkowita remisja (ang. *complete remission*, CR) lub CRi (ang. *complete remission with incomplete hematologic recovery*) nigdy nieosiągnięte w fazie indukcji; lub blasty

-
- <5% przy obecności pałeczek Auera; lub pojawienie się nowej lub pogorszenie się choroby pozaszpikowej,
 - nawrót po CR lub CRi zdefiniowany jako $\geq 5\%$ blastów w aspiracie szpiku kostnego i/lub biopsji, niemożliwy do przypisania do innej przyczyny; lub ponowne pojawienie się blastów białaczkowych w krwi obwodowej; i/lub nowe pojawienie się białaczki pozaszpikowej; lub obecność pałeczek Auera,
 - śmierć z jakiegokolwiek przyczyny w dowolnym momencie badania.
- Bezpieczeństwa:
 - charakterystyka profilu bezpieczeństwa kwizartynibu podawanego ze standardową chemioterapią indukującą i konsolidującą, a następnie podawanego jako terapia kontynuacyjna przez maksymalnie 36 cykli.

5.5.4. Ocena innych elementów jakości badania

- Wysoki odsetek poważnych naruszeń protokołu wśród uczestników badania (52,6% w ramieniu interwencji vs. 50,2% w ramieniu porównawczym).
- W przypadku przeżycia wolnego od zdarzeń wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej. Z tego względu wszystkie drugorzędowe punkty końcowe mają charakter jedynie opisowy.

5.5.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Definicja przeżycia wolnego od zdarzeń została zmieniona w trakcie trwania badania.
- Indukcja/konsolidacja i podtrzymywanie/kontynuacja były badane razem, a projekt badania nie pozwala na wyodrębnienie efektu dodania ocenianej interwencji do poszczególnej fazy leczenia.
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie.
- Brak możliwości zinterpretowania danych dotyczących jakości życia.
- Komparator nie odpowiada zalecanej przez wytyczne i aktualnie refundowanej w warunkach polskich opcji alternatywnej.

5.5.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- W modelu uwzględniono prawdopodobieństwa przeżycia w wybranych punktach czasowych, określone w procesie rekonstrukcji danych IPD zgodnie z metodologią opisaną w rozdziale 7.2. Należy brać pod uwagę niepewności związane z odczytem danych w powyższym procesie.
- Nie uwzględniono działań niepożądanych oraz zmian jakości życia w trakcie terapii.
- Duża liczba pacjentów cenzurowanych.
- Dane wykorzystane do analizy są niedojrzałe.

5.6 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Vanflyta u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową z mutacją FLT3-ITD, oceniano w wieloośrodkowym badaniu III fazy.

Ryzyko błędu systematycznego głównego badania rejestracyjnego AC220-A-U302 oceniono jako niskie. Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest fakt, że komparator w badaniu nie stanowi zalecanej przez wytyczne kliniczne i aktualnie refundowanej opcji alternatywnej w warunkach polskich. Ponadto, dane dotyczące jakości życia nie zostały przedstawione, a definicja jednego z punktów końcowych badania została zmieniona w trakcie jego trwania.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

Poniżej przedstawiono i omówiono dane (data odcięcia: 13.08.2021) dla najważniejszych punktów końcowych w głównym badaniu rejestracyjnym AC220-A-U302.

Przeżycie całkowite

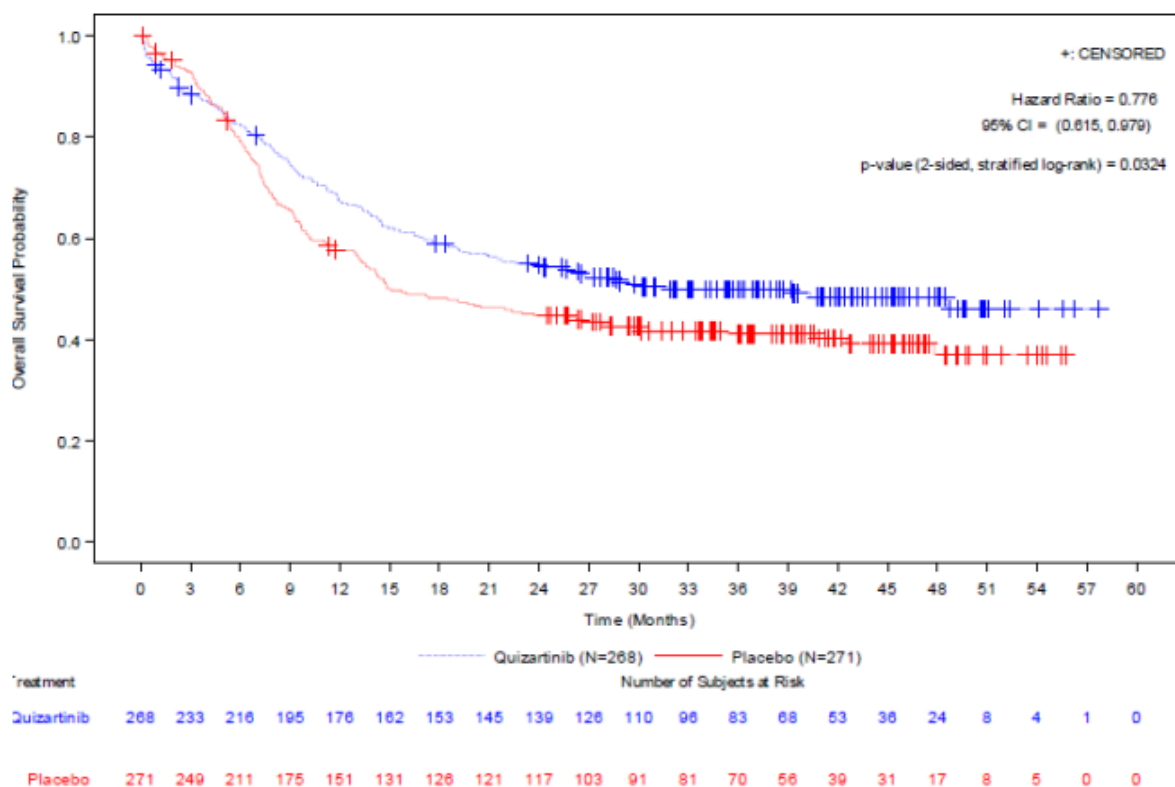
W badaniu osiągnięto istotną statystycznie różnicę w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj.OS, z 2-stronną wartością p równą 0,03. W momencie odcięcia danych odnotowano 133 (49,6%) i 158 (58,3%) zgonów odpowiednio w ramieniu interwencji i placebo. Mediana czasu obserwacji wynosiła 39,2 miesiąca (95% CI od 37,2 do 41,5 miesiąca) w ramieniu kwizartynibu. Porównanie mediany OS (kwizartynib: 31,9 miesiąca, placebo: 15,1 miesiąca) nie ma charakteru informacyjnego, ponieważ krzywe Kaplana-Meiera osiągają *plateau* wokół mediany, a szacunki mediany nie opisują rzeczywistego efektu leczenia. Odsetek przeżyć 3-letnich wyniósł 49,9% (95% CI: 43,7-55,9) w ramieniu interwencji, w porównaniu z 41,1 (95%CI: 35,0-47,0) w ramieniu placebo. Na wykresie Kaplana-Meiera obrazującym prawdopodobieństwo przeżycia, na początku obserwacji (do 5 miesiąca) zaobserwowano przecięcie krzywych na korzyść leczenia placebo.

Łącznie 22 pacjentów wycofało zgodę na udział w badaniu (13 [4,9%] i 9 [3,3%] pacjentów, odpowiednio, w grupach kwizartynibu i placebo), a 3 (0,6%) pacjentów utracono w trakcie obserwacji (2 [0,7%] i 1 [0,4%] pacjentów w grupach kwizartynibu i placebo).

Tabela 12. Pierwotna analiza przeżycia całkowitego, populacja ITT

	Kwizartynib (N= 268)	Placebo (N= 271)	Analiza (kwizartynib vs. Placebo)
Analiza metodą regresji Coxa			
HR (w porównaniu z placebo)	—	—	0,776
95% CI	—	—	(0,615; 0,979)
Mediana OS (miesiące)	31,9	15,1	—
95% CI	(21,0; NE)	(13,2; 26,2)	—
Współczynnik OS (%) (95% CI) w:			
6 miesiącu	82 (77,1; 86,4)	79,1 (73,7; 83,5)	—
12 miesiącu	67,4 (61,3; 72,7)	57,7 (51,6; 63,4)	—
24 miesiącu	54,7 (48,4; 60,5)	44,7 (38,7; 50,6)	—
36 miesiącu	49,9 (43,7; 55,9)	41,1 (35,0; 47,0)	—
48 miesiącu	48,4 (41,9; 54,5)	37,0 (29,8; 44,2)	—

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Vanflyta https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/Vanflyta-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 21.11.2023], str. 72



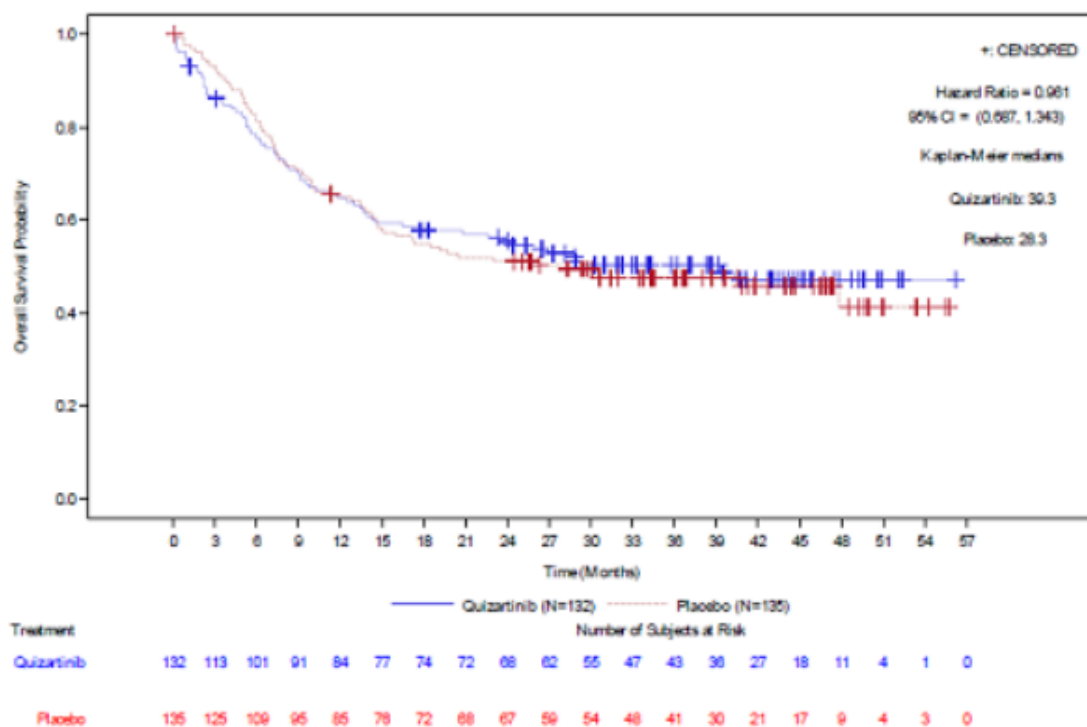
Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS, populacja ITT

Źródło: EPAR Vanflyta https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/Vanflyta-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 21.11.2023], str. 72

Analiza wrażliwości dla OS

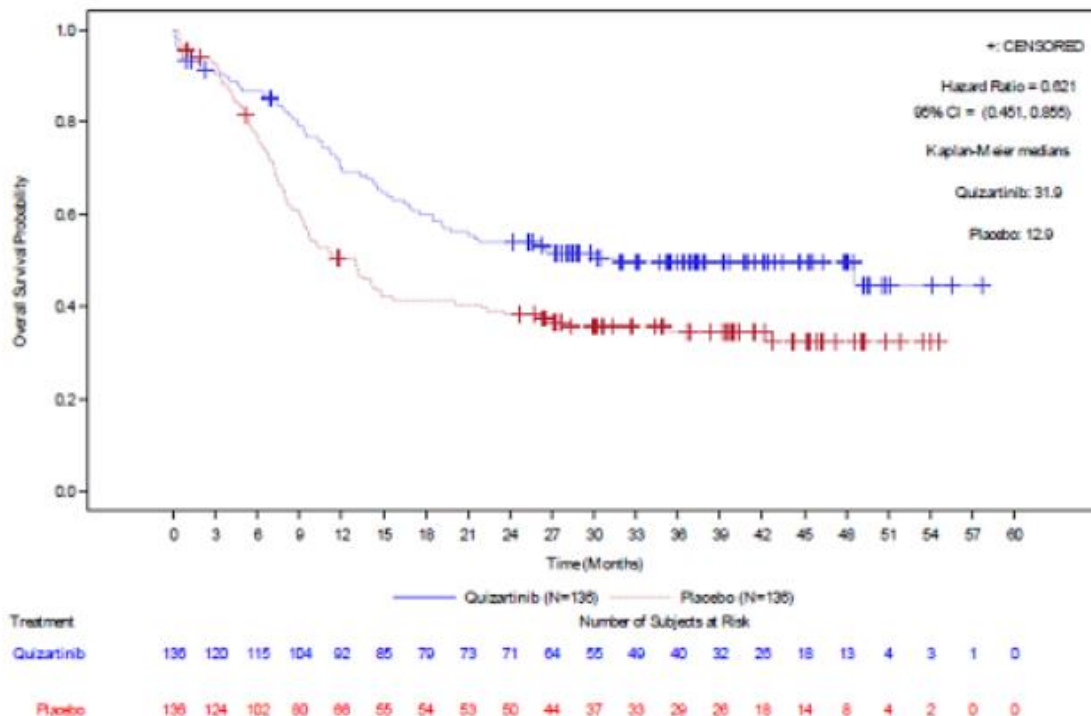
W badaniu AC220-A-U302 liczba białych krwinek w momencie rozpoznania AML była jednym z czynników stratyfikacji podczas randomizacji, umożliwiając podobny podział pacjentów z niską i wysoką liczbą białych krwinek w całej populacji oraz między dwoma ramionami badania (tj. 50,5 vs. 49,5% w całej populacji, 50,4% vs. 49,6% w grupie kwizartynibu i 50,6% vs. 49,4% w grupie placebo).

Dla osób z niską liczbą białych krwinek nie zaobserwowano wyraźnego rozdzielania krzywych KM. W przypadku pacjentów z wysoką liczbą białych krwinek krzywe Kaplana-Meiera wykazały wyraźne rozdzielanie między grupami leczenia na korzyść kwizartynibu. W związku z tym, że nie osiągnięto istotnej statystycznie różnicy w OS pomiędzy interwencją a placebo, brak jest dowodów, że dodanie kwizartynibu do terapii pacjentów z niską liczbą WBC wpływa na wydłużenie przeżycia.



Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z liczbą białych krwinek $<40 \times 10^9/L$ w momencie diagnozy (analiza ITT)

Źródło: EPAR Vanflyta https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/Vanflyta-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 21.11.2023], str. 76



Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z liczbą białych krwinek $\geq 40 \times 10^9/L$ w momencie diagnozy (analiza ITT)

Źródło: EPAR Vanflyta https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/Vanflyta-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 21.11.2023], str. 76

Wczesne pogorszenie OS z przecięciem krzywych przeżycia po ok. 5 miesiącach oraz osiągnięcie przez krzywe *plateau* oznacza, że założenie proporcjonalnych zagrożeń (ang. *proportional hazards assumption*) nie jest spełnione. Nieproporcjonalne zagrożenia w teście log-rank oznaczają, że HR może nie być dokładną sumaryczną miarą efektu leczenia. Z tego względu przedstawiono analizę eksploracyjną RMST (ang. *restricted mean survival time*).

RMST czasu przeżycia pacjentów, którzy otrzymywali kwizartynib był wydłużony o 2,75 miesiąca (95% CI: 0,35; 5,15) po 36 miesiącach, a po 48 miesiącach o 3,81 miesiąca (95% CI: 0,46; 7,15).

Tabela 13. Analiza wrażliwości dla OS - analiza RMST w 36 i 48 miesięcy (badanie AC220-A-U302, populacja ITT)

	Kwizartynib (N= 268)	Placebo (N= 271)	ΔRMST
Oszacowany RMST (miesiące) w punkcie odcięcia równym 36 miesięcy	23,2	20,4	
Wartość p (2-stronna)			0,0248
Różnica w porównaniu z placebo (95% CI)			2,75 (0,35; 5,15)
Oszacowany RMST (miesiące) w punkcie odcięcia równym 48 miesięcy	29,1	25,2	
Wartość p (2-stronna)			0,0257
Różnica w porównaniu z placebo (95% CI)			3,81 (0,46; 7,16)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Vanflyta https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/Vanflyta-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 21.11.2023], str. 74

Przeżycie wolne od zdarzeń

Pierwotna analiza EFS oparta została na odpowiedzi CR zgodnie z oceną IRC. Dla tej analizy niepowodzenie leczenia indukującego (ang. *induction treatment failure*, ITF) zdefiniowano jako nieosiągnięcie CR w ciągu 42 dni od rozpoczęcia ostatniego cyklu chemioterapii indukującej, zgodnie z wytycznymi FDA AML. W oparciu o tę definicję, nie było statystycznie istotnej różnicy dla przeżycia wolnego od zdarzeń między ramieniem interwencji i porównawczym (p=0,2371). Analizy wrażliwości i uzupełniające dla EFS oparte są na ocenie CR lub CRc w fazie indukcji (bez 42-dniowego okna, ale do 56. dnia od rozpoczęcia ostatniego cyklu chemioterapii indukującej, zgodnie z protokołem).

Tabela 14. Analiza dla EFS zgodnie z oceną IRC

	Kwizartynib (N= 268)	Placebo (N= 271)	Analiza (kwizartynib vs. Placebo)
Pacjenci (%) ze zdarzeniami	198 (73,9)	213 (78,6)	—
Pacjenci (%) bez zdarzeń (cenzorowani)	70 (26,1)	58 (21,4)	—
Wartość p (2-stronna)	—	—	0,2371
Mediana EFS (miesiące) (95% CI) ^a	0,03 (0,03; 0,95)	0,71 (0,03; 3,42)	—
Odsetek EFS (%) (95% CI) w:			
2 miesiącu	43,1 (37,1; 48,9)	48,5 (42,4; 54,3)	—
6 miesiącu	40,0 (34,1; 45,8)	35,5 (29,7; 41,2)	—
12 miesiącu	34,2 (28,5; 40,0)	25,0 (19,9; 30,4)	—
18 miesiącu	30,5 (24,9; 36,1)	22,9 (17,9; 28,2)	—
24 miesiącu	26,9 (21,6; 32,5)	20,7 (15,9; 25,9)	—
30 miesiącu	25,4 (20,2; 31,0)	20,2 (15,5; 25,4)	—
36 miesiącu	24,1 (18,8; 29,7)	19,2 (14,5; 24,3)	—

^a Mediana EFS pochodzi z analizy Kaplana-Meiera. CI dla mediany został wyznaczony z użyciem metody Brookmeyera-Crowleya

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Vanflyta https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/Vanflyta-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 21.11.2023], str. 77-78

Tabela 15. Analiza podstawowa, wrażliwości i uzupełniająca dla EFS zgodnie z oceną IRC

Analiza	Mediana EFS (miesiące) (95%CI)		2-stronna wartość p
	Kwizartynib (N= 268)	Placebo (N= 271)	
Pierwotna analiza dla EFS – ITF zdefiniowane jako nieosiągnięcie CR w ciągu 42 dni od rozpoczęcia ostatniego cyklu chemioterapii indukującej	0,03 (0,03; 0,95)	0,71 (0,03; 3,42)	0,2371
ITF zdefiniowane jako nieosiągnięcie CR przed zakończeniem indukcji (bez 42-dniowego okna)	5,0 (1,8; 9,0)	3,4 (1,7; 5,5)	0,0323
ITF zdefiniowane jako nieosiągnięcie CRc przed zakończeniem indukcji (pierwotny pierwszorzędowy punkt końcowy zdefiniowany w protokole, bez 42-dniowego okna)	11,9 (8,1; 16,5)	5,7 (4,0; 6,9)	0,0031

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Vanflyta https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/Vanflyta-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 21.11.2023], str. 78

Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe

Ze względu na brak istotności statystycznej wyników w analizie EFS według kryteriów FDA, nie kontynuowano formalnych testów hierarchicznych. W związku z tym wyniki innych drugorzędowych punktów końcowych należy uznać jedynie za opisowe.

Odsetek pacjentów z CR, CR z ujemną MRD FLT3-ITD i CRc z ujemną MRD FLT-ITD na koniec fazy indukującej były podobne w obu ramionach badania. Odsetek pacjentów z CRc wyniósł 71,6 % w ramieniu kwizartynibu i 64,9% w ramieniu placebo, a odsetek pacjentów z CRi odpowiednio 16,8% i 9,6%.

Tabela 16. Analiza innych drugorzędowych punktów końcowych na podstawie oceny IRC

	Kwizartynib (N= 268)	Placebo (N= 271)
CR		
n (%)	147 (54,9)	150 (55,4)
95%CI	(48,7; 60,9)	(49,2; 61,4)
CR z ujemną MRD FLT3-ITD^b		
n (%)	54 (20,1)	51 (18,8)
95%CI	(15,5; 25,5)	(14,3; 24,0)
CRc (CR + CRi)		
n (%)	192 (71,6)	176 (64,9)
95%CI	(65,8; 77,0)	(58,9; 70,6)
CRc z ujemną MRD FLT3-ITD^b		
n (%)	66 (24,6)	58 (21,4)
95%CI	(19,6; 30,2)	(16,7; 26,8)
CRi^c		
n (%)	45 (16,8)	26 (9,6)
95%CI	(12,5; 21,8)	(6,4; 13,7)
CRi z ujemną MRD FLT3-ITD^{b, c}		
n (%)	12 (4,5)	7 (2,6)
95%CI	(2,3; 7,7)	(1,0; 5,2)

^b Ujemna MRD na podstawie oceny do końca indukcji na wszystkich klonach i odcięciu 0,0001.

^c CRi nie była określona jako drugorzędowy punkt końcowy ale została włączona dla kompletności.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Vanflyta https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/Vanflyta-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 21.11.2023], str. 79

Wpływ mutacji NMP1

Mutacje NMP1 zostały zgłoszone u 282 (52,3%) pacjentów, z podobnym rozkładem w obu ramionach badania. Zaobserwowano lepsze wyniki u pacjentów z mutacją NMP1 w porównaniu z pacjentami NMP1wt, w tym dłuższą medianę EFS, a także wyższe wskaźniki CR i CRc.

Tabela 17. Analiza EFS na podstawie statusu mutacji NMP1 zgodnie z oceną IRC

	Status mutacji NMP1			
	Tak		Nie	
	Kwizartynib (n=142)	Placebo (n=140)	Kwizartynib (n=116)	Placebo (n=120)
Pierwotna analiza:				
Pacjenci ze zdarzeniem, n*	95	104	94	101
Mediana EFS (95% CI) (miesiące)	6,14 (0,23; 5,59)	5,59 (2,86; 6,34)	0,03 (NE, NE)	0,03 (NE, NE)
HR w porównaniu do placebo (95% CI)	0,856 (0,647; 1,131)		0,959 (0,724; 1,271)	
Analiza wrażliwości:				
Pacjenci ze zdarzeniem, n*	86	100	91	101
Mediana EFS (95% CI) (miesiące)	13,86 (8,54; 25,82)	6,14 (5,13; 8,41)	0,03 (NE, NE)	0,03 (NE, NE)
HR w porównaniu do placebo (95% CI)	0,734 (0,550; 0,980)		0,890 (0,670; 1,182)	
Analiza wrażliwości:				
Pacjenci ze zdarzeniem, n*	78	92	85	97
Mediana EFS (95% CI) (miesiące)	19,78 (12,68, NE)	6,97 (6,01; 10,58)	4,34 (0,03; 8,15)	0,03 (0,03; 2,86)
HR w porównaniu do placebo (95% CI)	0,696 (0,514; 0,942)		0,760 (0,568; 1,018)	

n* obejmuje pacjentów ze zdarzeniem a n reprezentuje liczbę pacjentów z odpowiednim statusem mutacji NMP1 w każdej subpopulacji.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Vanflyta https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/Vanflyta-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 21.11.2023], str. 81

Tabela 18. Analiza współczynnika odpowiedzi na podstawie statusu mutacji NMP1 zgodnie z oceną IRC

	Status mutacji NMP1			
	Tak		Nie	
	Kwizartynib (N=268)	Placebo (N=271)	Kwizartynib (N=268)	Placebo (N=271)
CR zgodnie z oceną IRC				
n*/n (%)	98/142 (69,0)	97/140 (69,3)	44/116 (37,9)	44/120 (36,7)
95%CI	(60,7; 76,5)	(60,9; 76,8)	(29,1; 47,4)	(28,1; 45,9)
CRc zgodnie z oceną IRC				
n/n* (%)	120/142 (84,5)	115/140 (82,1)	65/116 (56,0)	52/120 (43,3)
95%CI	(77,5; 90,0)	(74,8; 88,1)	(46,5; 65,2)	(34,3; 52,7)

n* - liczba pacjentów z odpowiedzią, n- liczba pacjentów o danym statusie mutacji w subpopulacji

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Vanflyta https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/Vanflyta-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 21.11.2023], str. 82

Allogeniczny HSCT

Zgodnie z protokołem pacjenci mogli zostać poddani allo-HSCT po osiągnięciu CR lub CRi. Allogeniczny HSCT miał być przeprowadzony po fazie indukcji, w dowolnym czasie podczas fazy konsolidacji lub, jeśli określone kryteria zostały spełnione, w ciągu 3 miesięcy fazy kontynuacji. Odsetek pacjentów poddanych allo-HSCT był wyższy w przypadku leczenia kwizartynibem niż placebo (38,1% vs. 33,6%).

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

Analiza bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym na podstawie EPAR

Profil bezpieczeństwa kwizartynibu został scharakteryzowany na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa z głównego badania rejestracyjnego fazy III AC220-A-U302 (QuANTUM-First). Dodatkowym wsparciem są informacje zaczerpnięte ze zbiorczej analizy danych o bezpieczeństwie z badania *pivotal* AC220-A-U302 i 9 zakończonych badań klinicznych w AML (n=1081): 2 badań z nowo zdiagnozowaną FLT3-ITD (+) AML i 7 badań z R/R FLT3-ITD (+) AML.

Zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem

Tabela 19. Przegląd TEAE w badaniu AC220-A-U302 i analizie zbiorczej

	AC220-A-U302		Wszystkie badania
	kwizartynib N= 265 n (%)	placebo N= 268 n (%)	łącznie kwizartynib N = 1081 n (%)
Jakiegokolwiek TEAE	264 (99,6)	265 (98,9)	1073 (99,3)
Stopień ≥ 3	244 (92,1)	240 (89,6)	965 (89,3)
Związane ze śmiercią jako wynikiem	30 (11,3)	26 (9,7)	257 (23,8)
TEAEs związane z badanym lekiem*	160 (60,4)	97 (36,2)	852 (78,8)
TESAEs	143 (54,0)	123 (45,9)	725 (67,1)
TESAEs związane z badanym lekiem*	41 (15,5)	29 (10,8)	335 (31,0)

N- całkowita liczba pacjentów, n – liczba pacjentów w danej kategorii, TEAE – zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-emergent adverse event*), TESAE – poważne zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-emergent serious adverse event*)

*na podstawie przyczynowości zgłoszonej przez badacza

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Vanflyta https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/Vanflyta-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 21.11.2023], str. 91

Tabela 20. Podsumowanie TEAE w zależności od fazy leczenia w badaniu AC220-A-U302

	Faza indukcji		Faza konsolidacji		Faza kontynuacji	
	kwizartynib N= 265 n (%)	placebo N= 268 n (%)	kwizartynib N= 173 n (%)	placebo N= 175 n (%)	kwizartynib N= 116 n (%)	placebo N= 92 n (%)
Jakiegokolwiek TEAE	260 (98,1)	261 (97,4)	160 (92,5)	160 (91,4)	109 (94,0)	84 (91,3)
Stopień ≥ 3	187 (70,6)	200 (74,6)	120 (69,4)	121 (69,1)	91 (78,4)	53 (57,6)
Związane ze śmiercią jako wynikiem	19 (7,2)	13 (4,9)	8 (4,6)	5 (2,9)	3 (2,6)	7 (7,6)
TESAEs	75 (28,3)	66 (24,6)	59 (34,1)	54 (30,9)	39 (33,6)	34 (37,0)
Jakiegokolwiek TEAE związane z badanym lekiem*	102 (38,5)	77 (28,7)	50 (28,9)	48 (27,4)	85 (73,3)	34 (37,0)
Stopień ≥ 3	56 (21,1)	43 (16,0)	34 (19,7)	26 (14,9)	62 (53,4)	16 (17,4)
Związane ze śmiercią jako wynikiem	2 (0,8)	1 (0,4)	2 (1,2)	2 (1,1)	0	0
TESAEs	21 (7,9)	14 (5,2)	16 (9,2)	11 (6,3)	8 (6,9)	5 (5,4)

N- całkowita liczba pacjentów, n – liczba pacjentów w danej kategorii, TEAE – zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-emergent adverse event*), TESAE – poważne zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-emergent serious adverse event*)

*na podstawie przyczynowości zgłoszonej przez badacza

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Vanflyta https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/Vanflyta-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 21.11.2023], str. 103

Badanie AC220-A-U302:

Mediana całkowitego czasu trwania leczenia wynosiła 75,0 dni w ramieniu kwizartynibu oraz 66,5 dnia w ramieniu placebo.

Najczęściej zgłaszanymi TEAE zgodnie z SOC (ang. *system organ class*) w obu ramionach głównego badania rejestracyjnego były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, infekcje, zaburzenia ogólne oraz zaburzenia krwi.

Najczęściej zgłaszanymi TEAE w ramieniu interwencji były: gorączka neutropeniczna, gorączka, biegunka, hipokaliemia i nudności. Występowały one z podobną częstością w ramieniu placebo. Spośród TEAE zgłaszanych u >10% pacjentów, zdarzenia takie jak neutropenia, zwiększenie aktywności ALT, wydłużenie odstępu QT w EKG, zmniejszenie liczby neutrofilii i ból głowy występowały częściej (≥5 p.p.) w ramieniu kwizartynibu niż w ramieniu porównawczym.

Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli TEAEs ocenionych przez badacza jako związanych z lekiem, był wyższy w ramieniu kwizartynibu w porównaniu z ramieniem placebo (60,4% vs. 36,2%). Najczęściej (≥5%) zgłaszane TR TEAE w ramieniu interwencji obejmowały cytopenie (neutropenia, trombocytopenia, zmniejszenie liczby neutrofilii, gorączka neutropeniczna i niedokrwistość), wydłużenie odstępu QT w EKG, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności i biegunka), zwiększenie aktywności ALT i gorączkę. Neutropenia, zmniejszenie liczby neutrofilii i wydłużenie odstępu QT w EKG występowały z częstością ≥5 p.p. większą w przypadku stosowania kwizartynibu niż placebo.

Analiza zbiorcza wszystkich badań:

Profil i częstość występowania TEAE w grupie 30-60 mg w analizie zbiorczej były zgodne z tymi w ramieniu interwencji w głównym badaniu rejestracyjnym AC220-A-U302.

Odsetek pacjentów z TR TEAE wzrastał wraz ze wzrostem poziomu dawki (63,3% przy dawce <30 mg do 86,9% przy dawce >60 mg). Rodzaje TEAE związanych z badanym lekiem zgłaszane w grupie 30 do 60 mg były zgodne z ramieniem interwencji w badaniu AC220-A-U302. Największy wzrost (>10%) wraz z dawką wykazano w przypadku: wydłużenia odstępu QT w EKG, niedokrwistości, wymiotów, gorączki neutropenicznej, biegunki, zmęczenia i zmniejszonego apetytu.

Tabela 21. Najczęściej występujące (≥10% w ramieniu interwencji w badaniu AC220-A-U302 lub analizie zbiorczej) TEAEs zgodnie z SOC

SOC	AC220-A-U320		Wszystkie badania
	kwizartynib N= 265 n (%)	placebo N= 268 n (%)	łącznie kwizartynib N = 1081 n (%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	215 (81,1)	209 (78,0)	885 (81,9)
Zaburzenia ogólne i warunki w miejscu podania	177 (66,8)	173 (64,6)	795 (73,5)
Infekcje i infestacje	204 (77,0)	188 (70,1)	759 (70,2)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	168 (63,4)	143 (53,4)	735 (68,0)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	165 (62,3)	153 (57,1)	624 (57,7)
Badania	140 (52,8)	105 (39,2)	604 (55,9)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	152 (57,4)	158 (59,0)	587 (54,3)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	123 (46,4)	115 (42,9)	575 (53,2)
Zaburzenia układu nerwowego	103 (38,9)	97 (36,2)	505 (46,7)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	91 (34,3)	108 (40,3)	455 (42,1)
Zaburzenia naczyń krwionośnych	71 (26,8)	70 (26,1)	307 (28,4)
Zaburzenia psychiatryczne	57 (21,5)	50 (18,7)	243 (22,5)

N- całkowita liczba pacjentów, n – liczba pacjentów w danej kategorii

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Vanflyta https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/Vanflyta-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 21.11.2023], str. 97

Tabela 22. Najczęstsze TR TEAE (>12% w ramieniu kwizartynibu w badaniu AC220-A-U302 lub analizie zbiorczej)

	AC220-A-U302		Wszystkie badania
	kwizartynib N= 265 n (%)	placebo N= 268 n (%)	łącznie kwizartynib N = 1081 n (%)
Nudności	24 (9,1)	12 (4,5)	284 (26,3)
Wydłużenie odstępu QT w EKG	31 (11,7)	8 (3,0)	229 (21,2)
Anemia	15 (5,7)	9 (3,4)	192 (17,8)
Wymioty	7 (2,6)	6 (2,2)	165 (15,3)
Gorączka neutropeniczna	23 (8,7)	20 (7,5)	164 (15,2)
Biegunka	18 (6,8)	19 (7,1)	154 (14,2)
Zmęczenie	4 (1,5)	5 (1,9)	150 (13,9)
Neutropenia	46 (17,4)	10 (3,7)	129 (11,9)
Trombocytopenia	18 (6,8)	13 (4,9)	129 (11,9)
Zmniejszenie apetytu	5 (1,9)	9 (3,4)	109 (10,1)
Zaburzenia odczuwania smaku	3 (1,1)	2 (0,7)	97 (9,0)

N- całkowita liczba pacjentów, n – liczba pacjentów w danej kategorii

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Vanflyta https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/Vanflyta-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 21.11.2023], str. 97

Poważne zdarzenia niepożądane

Badanie AC220-A-U302:

Ogółem, u 54,0% pacjentów w ramieniu interwencji i 45,9% pacjentów w ramieniu porównawczym potwierdzono co najmniej 1 TESAE. W obu ramionach leczenia najczęściej zgłaszanymi rodzajami TESAE były infekcje (zapalenie płuc, wstrząs septyczny i posocznica) oraz zaburzenia krwi (gorączka neutropeniczna).

SAE związane z leczeniem zgłoszono u 15,5% pacjentów w ramieniu z kwizartynibem i 10,8% w ramieniu placebo. Najczęściej zgłaszanymi TESAE związanymi z badanym lekiem w ramieniu interwencji były: gorączka neutropeniczna (2,6% w ramieniu interwencji vs. 1,5% w ramieniu porównawczym), zapalenie płuc (1,5% vs. 0,7%), neutropenia (1,1% vs. brak w ramieniu placebo) i mielosupresja (1,1% vs. brak w ramieniu placebo).

Analiza zbiorcza wszystkich badań:

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło SAE zwiększał się wraz ze wzrostem dawki (30% przy dawce <30 mg do 79% przy dawce >60 mg). Największy wzrost (>10%) zaobserwowano w przypadku gorączki neutropenicznej i AML/progresji choroby.

Podobnie jak w przypadku ogólnych TESAE, częstość występowania TESAE związanych z badanym lekiem była najwyższa w grupie >60 mg, co wynikało przede wszystkim z wyższych odsetków gorączki neutropenicznej, zapalenia płuc i wydłużenia odstępu QT w EKG.

Tabela 23. Podsumowanie TESAE ($\geq 4\%$ pacjentów w ramieniu kwizartynibu w badaniu AC220-A-U302 lub analizie zbiorczej badań)

	AC220-A-U302		Wszystkie badania
	kwizartynib N= 265 n (%)	placebo N= 268 n (%)	łącznie kwizartynib N = 1081 n (%)
Jakiegolwiek TESAE	143 (54,0)	123 (45,9)	725 (67,1)
Gorączka neutropeniczna	29 (10,9)	22 (8,2)	237 (21,9)
Zapalenie płuc	17 (6,4)	15 (5,6)	116 (10,7)
AML*	0	0	83 (7,7)
Sepsa	10 (3,8)	14 (5,2)	58 (5,4)
Gorączka	8 (3,0)	5 (1,9)	46 (4,3)
Wydłużenie odstępu QT w EKG	1 (0,4)	1 (0,4)	44 (4,1)
Progresja choroby*	0	0	31 (2,9)
Szok septyczny	11 (4,2)	8 (3,0)	25 (2,3)

*W badaniach 2689-CL-2004 i AC220-002 śmierć spowodowana progresją choroby lub pogorszeniem AML była raportowana jako TEAE.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Vanflyta https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/Vanflyta-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 21.11.2023], str. 99

Zgony

Badanie AC220-A-U302:

U większości pacjentów zgony w wyniku zdarzeń niepożądanych nie zostały uznane przez badacza za związane z przyjmowanym leczeniem. W obu ramionach badania najczęściej zgłaszanymi TEAE zakończonymi zgonem były infekcje (wstrząs septyczny i sepsa). Zdarzenia te występowały częściej w ramieniu interwencji niż w ramieniu porównawczym (sepsa: 1,5% vs. 0,7%; wstrząs septyczny: 3,0% vs. 1,1%).

Więcej wczesnych zgonów (tj. zgonów w ciągu 60 dni od rozpoczęcia stosowania badanego leku) wystąpiło w przypadku stosowania kwizartynibu w porównaniu z placebo. Łącznie 17 (6,4%) vs. 11 (4,1%) pacjentów zmarło z powodu TEAE w ciągu 60 dni od rozpoczęcia stosowania badanego leku, z czego odpowiednio 14 (5,3%) vs. 8 (3,0%) pacjentów zmarło w ciągu 30 dni od rozpoczęcia stosowania badanego leku. Pacjenci z grupy otrzymującej kwizartynib, którzy zmarli w ciągu 60 dni od podania pierwszej dawki badanego leku, byli starsi niż ci, którzy nie zmarli (tj. 55,0% w porównaniu z 23,7% pacjentów miało ≥ 65 lat). Ponadto, pacjenci, którzy zmarli przedwcześnie w grupie kwizartynibu mieli gorszy stan sprawności wg skali ECOG niż ci, którzy nie zmarli (tj. 35,0% vs. 15,5% pacjentów miało stan sprawności wg skali ECOG równy 2).

Analiza zbiorcza

W grupie 30-60 mg 23,4% pacjentów zmarło podczas leczenia, a TEAE związane ze zgonem wystąpiły u 11,2% pacjentów. Częstość występowania zgonów w trakcie leczenia była najwyższa w grupie >60 mg, głównie z powodu wyższego odsetka progresji choroby (z powodu różnic w raportowaniu między wczesnymi badaniami a badaniem AC220-A-U302).

Tabela 24. Podsumowanie wszystkich zgonów, które wystąpiły w trakcie leczenia według głównej przyczyny w głównym badaniu rejestracyjnym oraz analizie zbiorczej

Główna przyczyna zgonu	AC220-A-U302		Wszystkie badania
	kwizartynib N= 265 n (%)	placebo N= 268 n (%)	łącznie kwizartynib N = 1081 n (%)
Wszystkie zgony w trakcie leczenia	32 (12,1)	25 (9,3)	290 (29,2)
Progresja choroby	0	2 (0,7)	160 (16,1)
AE	30 (11,3)	23 (8,6)	124 (12,5)
Inna/nieznana*	2 (0,8)	0	6 (0,6)

*Główna przyczyna zgonów w badaniach 2689-CL-0011 i 2689-CL-2004 nie była raportowana; wszystkie zgony z tych badań zostały przyporządkowane do kategorii inna/nieznana.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Vanflyta https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/Vanflyta-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 21.11.2023], str. 100

Tabela 25. TEAE związane ze śmiercią jako wynikiem u ≥3 pacjentów w badaniu AC220-A-U302 lub analizie zbiorczej

SOC	AC220-A-U320		Wszystkie badania
	kwizartynib N= 265 n (%)	placebo N= 268 n (%)	łącznie kwizartynib N = 1081 n (%)
Infekcje i infestacje	20 (7,5)	12 (4,5)	79 (7,3)
Nowotwór łagodny, złośliwy i nieokreślony (w tym torbiele i polipy)	0	0	79 (7,3)
Zaburzenia ogólne i warunki w miejscu podania	1 (0,4)	5 (1,9)	40 (3,7)
Zaburzenia układu nerwowego	3 (1,1)	4 (1,5)	21 (1,9)
Zaburzenia kardiologiczne	2 (0,8)	0	12 (1,1)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2 (0,8)	4 (1,5)	13 (1,2)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	1 (0,4)	0	11 (1,0)
Zaburzenia nerek i układu moczowego	0	0	3 (0,3)
Zaburzenia układu immunologicznego	1 (0,4)	0	3 (0,3)

*W badaniach 2689-CL-2004 i AC220-002 śmierć spowodowana progresją choroby lub pogorszeniem AML była raportowana jako TEAE.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Vanflyta https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/Vanflyta-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 21.11.2023], str. 101

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Odsetek pacjentów z TEAE prowadzącymi do przerwania leczenia badanym lekiem był wyższy w ramieniu interwencji niż w ramieniu komparatora (20,4% vs. 8,6%). Różnicę tę zaobserwowano we wszystkich fazach leczenia z najwyższą częstością występowania w fazie kontynuacji (15,5% vs. 7,6%). Najczęstszymi TEAE związanymi z przerwaniem stosowania badanego leku były infekcje (7,2% vs. 4,1%) i cytopenie (3,0% vs. brak w ramieniu placebo). Odsetek pacjentów, którzy przegrali stosowanie kwizartynibu z powodu TEAE w fazach: indukcji, konsolidacji i kontynuacji wynosił odpowiednio: 9,8%, 5,8% i 15,5%. Częstość występowania i rodzaje TEAE związane z przerwaniem leczenia w grupie 30 do 60 mg były zgodne z tymi zgłoszonymi w badaniu głównym.

TEAE prowadzące do redukcji dawki

Odsetek pacjentów z TEAE związanymi ze zmniejszeniem dawki badanego leku był wyższy w przypadku kwizartynibu niż placebo (18% vs. 6,3%). Najczęściej zgłaszanymi TEAE prowadzącymi do zmniejszenia dawki leku w ramieniu interwencji były cytopenie oraz wydłużenie odstępu QT w EKG. Analiza zbiorcza nie została przeprowadzona, ponieważ dane dotyczące zmniejszenia dawki z powodu TEAE nie były rejestrowane we wszystkich badaniach klinicznych włączonych do analizy w sposób wystarczająco spójny.

TEAE prowadzące do przerwy w dawkowaniu

Podczas całego okresu badania odsetek pacjentów z TEAE prowadzącymi do przerwy w przyjmowaniu badanego leku był wyższy w przypadku stosowania kwizartynibu niż placebo (34,0% vs. 20,1%), głównie w fazie kontynuacji. Najczęściej zgłaszanymi TEAE związanymi z przerwaniem podawania badanego leku w ramieniu interwencji były cytopenie, wydłużenie odstępu QT w EKG, zapalenie płuc, zwiększenie poziomu AST, biegunka i zapalenie jamy ustnej. Oprócz neutropenii (7,2% vs. 0,7%), żadne inne zdarzenia nie występowały z częstością >5 p.p. w ramieniu kwizartynibu w porównaniu z ramieniem placebo.

Allo-HSCT

W trakcie badania łącznie 102 (38,1%) pacjentów w ramieniu kwizartynibu i 91 (33,6%) pacjentów w ramieniu placebo poddano allo-HSCT zgodnie z protokołem, głównie w fazie konsolidacji. Spośród nich odpowiednio 57 (55,9%) i 41 (45,1%) pacjentów miało powikłania związane z przeszczepem. Zgodnie z informacjami zawartymi w EPAR Vanflyta, większy odsetek ostrej i przewlekłej GvHD wystąpił u pacjentów leczonych kwizartynibem.

Informacje z ChPL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęstszych działań niepożądanych należą: podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej (58,9%), zmniejszenie liczby płytek krwi (40,0%), obniżony poziom hemoglobiny (37,4%), biegunka (37,0%), nudności (34,0%), ból w jamie brzusznej (29,4%), ból głowy (27,5%), wymioty (24,5%) i zmniejszenie liczby neutrofilii (21,9%).

Do najczęstszych działań niepożądanych stopnia 3 lub 4 należą: zmniejszenie liczby płytek krwi (40%), obniżony poziom hemoglobiny (35,5%), zmniejszenie liczby neutrofilii (21,5%), podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej (12,1%), bakteriemia (7,2%) i zakażenia grzybicze (5,7%). Do najczęstszych ciężkich działań niepożądanych w grupie otrzymującej produkt VANFLYTA należały: neutropenia (3,0%), zakażenia grzybicze (2,3%) i zakażenia wirusem opryszczki (2,3%). Działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zgonu były zakażenia grzybicze (0,8%) i zatrzymanie akcji serca (0,4%).

Do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze wstrzymaniem dawkowania produktu VANFLYTA należały: neutropenia (10,6%), małopłytkowość (4,5%) i wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG (2,6%). Do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze zmniejszeniem dawki produktu VANFLYTA należały: neutropenia (9,1%), małopłytkowość (4,5%) i wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG (3,8%).

Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z trwałym przerwaniem dawkowania produktu VANFLYTA była małopłytkowość (1,1%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (ang. *MedDRA System Organ Class, SOC*). W każdej kategorii SOC działania niepożądane wymieniono według częstości ich występowania, począwszy od działań najczęstszych, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej kategorii o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 26. Działania niepożądane

Działania niepożądane	Wszystkie stopnie %	Stopień 3. lub 4.	Kategoria częstości (wszystkie stopnie)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Zakażenia górnych dróg oddechowych ^a	18,1	1,9	Bardzo często
Zakażenia grzybicze ^b	15,1	5,7	Bardzo często
Zakażenia wirusem opryszczki ^c	14,0	3,0	Bardzo często
Bakteriemia ^d	11,3	7,2	Bardzo często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Małopłytkowość ^e	40,0	40,0	Bardzo często
Niedokrwistość ^e	37,4	35,5	Bardzo często
Neutropenia ^e	21,9	21,5	Bardzo często
Pancytopenia	2,6	2,3	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Zmniejszenie łaknienia	17,4	4,9	Bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego			
Ból głowy	27,5	0	Bardzo często
Zaburzenia serca			
Zatrzymanie akcji serca ^g	0,8	0,4	Niezbyt często
Migotanie komór ^g	0,4	0,4	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Krwawienie z nosa	15,1	1,1	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit			

Działania niepożądane	Wszystkie stopnie %	Stopień 3. lub 4.	Kategoria częstości (wszystkie stopnie)
Biegunka ^h	37,0	3,8	Bardzo często
Nudności	34,0	1,5	Bardzo często
Ból w jamie brzusznej ⁱ	29,4	2,3	Bardzo często
Wymioty	24,5	0	Bardzo często
Niestrawność	11,3	0,4	Bardzo często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Zwiększenie poziomu ALAT ^e	58,9	12,1	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Obrzęk ^f	18,9	0,4	Bardzo często
Badania diagnostyczne			
Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG ^k	14,0	3,0	Bardzo często

^a Termin zakażenia górnych dróg oddechowych obejmuje zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardła, zapalenie zatok, nieżyt nosa, zapalenie migdałków, zapalenie krtani i gardła, zapalenie gardła bakteryjne, zapalenie gardła i migdałków, wirusowe zapalenie gardła i ostre zapalenie zatok.

^b Termin zakażenia grzybicze obejmuje kandydozę jamy ustnej, aspergilozę oskrzelowo-płucną, zakażenie grzybicze, grzybicę sromu i pochwy, aspergilozę, grzybicze zakażenie dolnych dróg oddechowych, zakażenie grzybicze jamy ustnej, kandydozę, grzybicze zakażenie skóry, mukormykozę, kandydozę ustno-gardłową, aspergilozę jamy ustnej, grzybicze zakażenie wątroby, grzybicze zakażenie wątroby i śledziona, grzybicę paznokci, fungemię, drożdżycę ogólnoustrojową i grzybicę ogólnoustrojową.

^c Termin zakażenia wirusem opryszczki obejmuje opryszczkę jamy ustnej, półpasiec, zakażenia herpeswirusem, opryszczkę zwykłą, zakażenie ludzkim herpeswirusem typu 6, opryszczkę narządów płciowych i opryszczkowe zapalenie skóry.

^d Termin bakteriami obejmuje bakterię, bakterię wywołaną przez bakterie z rodzaju *Klebsiella*, bakterię gronkowcową, bakterię paciorkowcową, bakterię związaną z wyrobem medycznym, bakterię wywołaną przez bakterie z rodzaju *Escherichia*, bakterię wywołaną przez bakterię *Corynebacterium* oraz bakterię wywołaną przez bakterie z rodzaju *Pseudomonas*.

^e Terminy oparte na danych laboratoryjnych.

^f Termin ból głowy obejmuje ból głowy, napięciowy ból głowy i migrenę.

^g U jednego uczestnika wystąpiły dwa zdarzenia (migotanie komór i zatrzymanie akcji serca).

^h Termin biegunka obejmuje biegunkę i biegunkę krwotoczną.

ⁱ Termin ból w jamie brzusznej obejmuje ból w jamie brzusznej, ból w górnej części jamy brzusznej, dyskomfort w jamie brzusznej, ból w dolnej części jamy brzusznej i ból przewodu pokarmowego.

^j Termin obrzęk obejmuje obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, obrzęk, przeciążenie płynami, obrzęk uogólniony, obrzęk miejscowy i opuchliznę twarzy.

^k Termin wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG obejmuje wydłużenie odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym i nieprawidłowy odstęp QT w elektrokardiogramie.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Vanflyta: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/Vanflyta-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 21.11.2023].

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)¹⁴, na dzień 04.01.2024 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Vanflyta.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)¹⁵ na dzień 04.01.2024 r. odnotowano informację na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Vanflyta. Zidentyfikowano 10 przypadków działań niepożądanych, z czego 6 dotyczyło ciężkich przypadków (w tym 2 zgony). Najwięcej powikłań dotyczyło:

- zaburzeń krwi i układu limfatycznego (4), w tym: anemia (1), neutropenia (1), mielosupresja (1), pancytopenia (1), gorączka neutropeniczna (1);
- urazów, zatruc i powikłań proceduralne (3), wśród których: zastosowanie *off label* (3);
- zaburzeń ogólnych i warunków w miejscu podania (2), w tym: śmierć (1), brak AE (1);
- wyników badań (2), w tym: zmniejszenie liczby płytek krwi (2), zmniejszenie liczby białych krwinek (1).

W bazie EudraVigilance¹⁶ do dnia 04.01.2024 r. nie odnotowano przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku Vanflyta.

¹⁴ <https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa> [dostęp: 04.01.2024].

¹⁵ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f71c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 04.01.2024].

¹⁶ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 04.01.2024].

W bazie VigiAccess¹⁷ prowadzonej przez WHO, w dniu 04.01.2024 r. odnotowano 26 przypadków działań niepożądanych leku Vanflyta. Najwięcej powikłań dotyczyło:

- zaburzeń krwi i układu limfatycznego (6), w tym m.in.: gorączka neutropeniczna (2), pancytopenia (2);
- zaburzeń ogólnych i warunków w miejscu podania (9), wśród których m.in.: progresja choroby (2), nieskuteczność leku (2) i gorączka (2);
- infekcje i infestacje (6), w tym m.in.: aspergiloza oskrzelowo-płucna (1), bakteriemia *Escherichia* (1) i infekcja *Escherichia* (1).

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Wnioski z oceny skuteczności:

Na wykresie Kaplana-Meiera obrazującym prawdopodobieństwo przeżycia, na początku obserwacji (do 5 miesiąca) zaobserwowano przecięcie krzywych na korzyść leczenia placebo. Mimo tego w badaniu osiągnięto istotną statystycznie różnicę w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. OS, z 2-stronną wartością p równą 0,03. W 3-letnim punkcie czasowym odsetek pacjentów, którzy przeżyli wyniósł 49,9% (95% CI: 43,7-55,9) w ramieniu interwencji, w porównaniu z 41,1% (95% CI: 35,0-47,0) w ramieniu placebo. Mediana OS wyniosła 39,2 miesiąca.

Wśród osób z niską liczbą białych krwinek ($<40 \times 10^9/L$) nie zaobserwowano wyraźnego rozdzielania krzywych KM dla OS. W przypadku pacjentów z wysoką liczbą białych krwinek ($\geq 40 \times 10^9/L$) krzywe Kaplana-Meiera wykazały wyraźne rozdzielanie między grupami leczenia na korzyść kwizartynibu. W związku z tym, że nie osiągnięto istotnej statystycznie różnicy w OS pomiędzy interwencją a placebo, brak jest dowodów, że dodanie kwizartynibu do terapii pacjentów z niską liczbą WBC wpływa na wydłużenie przeżycia. Dodatkowa analiza wykazała, że RMST czasu przeżycia pacjentów, którzy otrzymywali kwizartynib był wydłużony o 2,75 miesiąca (95% CI: 0,35; 5,15) po 36 miesiącach, a po 48 miesiącach o 3,81 miesiąca (95% CI: 0,46; 7,15).

Ze względu na brak istotności statystycznej w analizie EFS według kryteriów FDA, nie kontynuowano formalnych testów hierarchicznych. W związku z tym wyniki innych drugorzędowych punktów końcowych należy uznać jedynie za opisowe.

Wnioski z oceny bezpieczeństwa:

Najczęściej zgłaszanymi TEAE zgodnie z SOC (ang. *system organ class*) w obu ramionach głównego badania rejestracyjnego były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, infekcje, zaburzenia ogólne oraz zaburzenia krwi. Najczęściej zgłaszanymi TEAE w ramieniu kwizartynibu były: gorączka neutropeniczna, gorączka, biegunka, hipokaliemia i nudności, które występowały z podobną częstością w obu ramionach leczenia. Największe różnice w porównaniu z placebo zaobserwowano w przypadku: neutropenii (20,4% w ramieniu kwizartynibu vs. 10,1% w ramieniu placebo), wydłużenia odstępu QT w EKG (13,6% vs. 4,1%), bólu głowy (27,5% vs. 19,8%), zmniejszenie liczby neutrofilii (10,2% vs. 4,5%) i zwiększenia aktywności ALT (15,8% vs. 10,1%).

Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli TEAEs ocenionych przez badacza jako związanych z lekiem, był wyższy w ramieniu kwizartynibu w porównaniu z ramieniem placebo (60,4% vs. 36,2%).

SAE związane z leczeniem zgłoszono u 15,5% pacjentów w ramieniu z kwizartynibem i 10,8% w ramieniu placebo. Najczęściej zgłaszanymi TESAE związanymi z badanym lekiem w ramieniu interwencji były: gorączka neutropeniczna (2,6% w ramieniu interwencji vs. 1,5% w ramieniu porównawczym), zapalenie płuc (1,5% vs. 0,7%), neutropenia (1,1% vs. brak w ramieniu placebo) i mielosupresja (1,1% vs. brak w ramieniu placebo).

W głównym badaniu rejestracyjnym więcej wczesnych zgonów (tj. zgonów w ciągu 60 dni od rozpoczęcia stosowania badanego leku) wystąpiło w przypadku stosowania kwizartynibu w porównaniu z placebo. Odsetek zgonów wyniósł 12,1% w ramieniu interwencji i 9,3% w ramieniu porównawczym.

Profil zgłaszanych w bazie FAERS, VigiAccess i EudraVigilance działań niepożądanych jest podobny do profilu zdarzeń niepożądanych przedstawionym w badaniu rejestracyjnym.

UWAGI ANALITYKÓW:

*Zgodnie z EPAR Vanflyta, zmierzony wpływ na OS nie jest poparty przekonującym oddziaływaniem na istotne farmakodynamicznie punkty końcowe, takie jak CR lub MRD. Uznano za niepokojącą również ograniczoną siłę statystyczną dowodów na skuteczność ($p=0,03$). Z tego względu skonsultowano się z SAG (ang. *scientific advice group*). Zgodnie z uzasadnieniem SAG-O, korzyść w zakresie OS uznaje się za ustaloną z wystarczającą pewnością, a brak wpływu na MRD FLT3-ITD nie jest uważany za osłabiający wnioski.*

¹⁷ <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 04.01.2024].

Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych oraz dostępność refundowanych opcji terapeutycznych w Polsce, za najbardziej odpowiedni komparator dla chorych w ocenianym wskazaniu uznano midostaurynę. Zdecydowano się na zestawienie w formie tabelarycznej wybranych wyników dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa leczenia produktem Vanflyta (kwizartynib) oraz Rydapt (midostauryna).

Tabela 27. Zestawienie wybranych wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku Vanflyta oraz Rydapt

	Vanflyta	Rydapt
Mediana czasu obserwacji [miesiące]	39,2	60,2
Ocena skuteczności klinicznej		
Mediana OS [miesiące] (95% CI)	31,9 (21,0; NE)	74,7 (31,5; NE)
Mediana EFS [miesiące] (95% CI)*	0,03 (0,03; 0,95) ^a 5,0 (1,8; 9,0) ^b 11,9 (8,1; 16,5) ^c	8,2 (5,4; 10,7) ^d 11,4 (8,9; 15,4) ^e
CR [%]	54,9	58,9
Ocena bezpieczeństwa		
AEs	99,6%	100%
SAE	54,0%	44%
Zgon	12,1%	4%

*EFS w obu badaniach było zdefiniowane inaczej:

- badanie rejestracyjne leku Vanflyta (QuANTUM-First): od randomizacji do daty wystąpienia najwcześniejszego z poniższych:
 - choroba oporna na leczenie (lub niepowodzenie leczenia) określona na koniec fazy indukcji i zdefiniowana jako całkowita remisja (ang. complete remission, CR) lub CRi (ang. complete remission with incomplete hematologic recovery) nigdy nieosiągnięte w fazie indukcji; lub blasty <5% przy obecności pałeczek Auera; lub pojawienie się nowej lub pogorszenie się choroby pozaszpikowej,
 - nawrót po CR lub CRi zdefiniowany jako ≥5% blastów w aspiracie szpiku kostnego i/lub biopsji, niemożliwy do przypisania do innej przyczyny; lub ponowne pojawienie się blastów białaczkowych w krwi obwodowej; i/lub nowe pojawienie się białaczki pozaszpikowej; lub obecność pałeczek Auera,
 - śmierć z jakiegokolwiek przyczyny w dowolnym momencie badania.
- badanie rejestracyjne leku Rydapt (RAFITY): od momentu randomizacji do nawrotu choroby, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub niepowodzenia w uzyskaniu CR.

^a Pierwotna analiza dla EFS – ITF zdefiniowane jako nieosiągnięcie CR w ciągu 42 dni od rozpoczęcia ostatniego cyklu chemioterapii indukującej

^b ITF zdefiniowane jako nieosiągnięcie CR przed zakończeniem indukcji (bez 42-dniowego okna)

^c ITF zdefiniowane jako nieosiągnięcie CRc przed zakończeniem indukcji (pierwotny pierwszorzędowy punkt końcowy zdefiniowany w protokole, bez 42-dniowego okna)

^d CR określona w protokole – osiągnięta do lub w 60. dniu leczenia

^e CR o poszerzonej definicji – CR osiągnięta w czasie leczenia lub w ciągu 30 dni od zaprzestania terapii

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Vanflyta https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/Vanflyta-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 21.11.2023] oraz AWA Rydapt https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/010/AWA_OT.4331.1.2019_Rydapt_AML_do_publicacji_w_BIP.pdf [data dostępu: 29.12.2023].

Mediana OS w efekcie terapii lekiem Vanflyta wyniosła 39,2 miesiąca, natomiast w przypadku pacjentów przyjmujących lek Rydapt – 74,7 miesiąca. Mediana czasu obserwacji w badaniu rejestracyjnym kwizartynibu była niższa niż w przypadku midostauryny. Odsetek pacjentów z CR był wyższy w przypadku populacji pacjentów przyjmujących lek Rydapt (54,9% vs. 58,9%). W przypadku badania QuANTUM-First drugorzędowe punkty końcowe tj. EFS i CR nie osiągnęły istotności statystycznej, natomiast w badaniu RAFITY (badanie rejestracyjne leku Rydapt) EFS był istotny statystycznie.

Profil bezpieczeństwa w aspekcie ogólnego występowania zdarzeń niepożądanych oraz zgonów jest zbliżony dla obu technologii. Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon był wyższy w przypadku stosowania kwizartynibu niż midostauryny (12,1% vs. 4%).

Przedstawione zestawienie, ze względu na brak randomizowanego badania klinicznego porównującego leczenie kwizartynibem oraz midostauryną, ma jedynie charakter poglądowy.

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.2.1. Założenia

- Lek jest stosowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL: „ Produkt leczniczy Vanflyta należy podawać w skojarzeniu ze standardową chemioterapią w dawce 35,4 mg (2 × 17,7 mg) raz na dobę przez dwa tygodnie w każdym cyklu chemioterapii indukcyjnej. W przypadku pacjentów, u których dojdzie do całkowitej remisji (ang. *complete remission*, CR) lub do całkowitej remisji z niecałkowitą odnową hematologiczną (ang. *complete remission with incomplete haematologic recovery*, CRi), produkt leczniczy Vanflyta należy podawać w dawce 35,4 mg raz na dobę przez dwa tygodnie w każdym cyklu chemioterapii konsolidującej, a następnie w monoterapii podtrzymującej, rozpoczynając od dawki 26,5 mg raz na dobę. Po dwóch tygodniach dawkę podtrzymującą należy zwiększyć do 53 mg (2 × 26,5 mg) raz na dobę, jeżeli odstęp QT skorygowany według wzoru Fridericii (QTcF) wynosi ≤ 450 ms. Monoterapię podtrzymującą można kontynuować maksymalnie przez 36 cykli.”
- Produkt leczniczy Vanflyta w analizowanym wskazaniu podawany jest w skojarzeniu ze standardową chemioterapią indukującą z wykorzystaniem cytarabiny i antracykliny i chemioterapią konsolidującą z wykorzystaniem cytarabiny oraz w monoterapii. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.¹⁸, cytarabina i antracyklina (daunorubicyna) są refundowane w ramach programu lekowego w ocenianym wskazaniu. Z tego względu do wyliczeń kosztu terapii uwzględniono jedynie koszt leku Vanflyta.
- W kosztach terapii uwzględniono koszt leku Vanflyta, nie uwzględniono kosztów dodatkowych, tj. koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji. Ze względu na wysoką cenę leku, inne koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.
- Koszty terapii oszacowano z uwzględnieniem maksymalnej liczby cykli terapii, której może zostać poddany chory (oszacowano koszt maksymalny ze względu na fakt, że oceniana technologia stosowana jest w skojarzeniu z chemioterapią indukującą, konsolidującą, a następnie w monoterapii. Z tego względu koszt leczenia w 1 roku będzie inny, niż w roku kolejnym – pacjent w drugim roku nie będzie przyjmował ponownie chemioterapii indukującej oraz konsolidującej).
- Ze względu na fakt, że odnaleziona cena leku dotyczy kosztu jednej tabletki bez względu na zawartą w niej ilość substancji czynnej, koszty oszacowano na podstawie ilości przyjmowanych tabletek w trakcie trwania terapii.
- Do przeliczenia ceny z waluty lokalnej, czyli dolarów amerykańskich na złote polskie użyto średniego kursu NBP z 15.01.2024 r. wynoszącego 3,9963 PLN za 1 USD (Tabela nr 010/A/NBP/2024 z dnia 2024-01-15).

7.2.2. Dane wejściowe

Chemioterapia indukująca

Tabela 28. Dane wejściowe – oceniana technologia, ChT indukująca

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 USD [PLN]	3,9963	https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/
Dawka zalecana na podanie [mg]	35,4	ChPL Vanflyta
Liczba tabletek na podanie	2	ChPL Vanflyta

¹⁸ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych> [data dostępu: 20.12.2023]

Założenie	Wartość	Źródło
Liczba podań w cyklu	14	ChPL Vanflyta
Liczba cykli w terapii	2	ChPL Vanflyta
Cena tabletki [PLN]	2 181,98	https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/japans-daiichi-sankyo-gets-us-fda-nod-blood-cancer-treatment-2023-07-20/

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Chemioterapia konsolidująca

Tabela 29. Dane wejściowe – oceniana technologia, ChT konsolidująca

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 USD [PLN]	3,9963	https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/
Dawka zalecana na podanie [mg]	35,4	ChPL Vanflyta
Liczba tabletek na podanie	2	ChPL Vanflyta
Liczba podań w cyklu	14	ChPL Vanflyta
Liczba cykli w terapii	4	ChPL Vanflyta
Cena tabletki [PLN]	2 181,98	https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/japans-daiichi-sankyo-gets-us-fda-nod-blood-cancer-treatment-2023-07-20/

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Monoterapia

Tabela 30. Dane wejściowe – oceniana technologia, monoterapia

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 USD [PLN]	3,9963	https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/
Cykl 1		
Dawka zalecana na podanie [mg]	26,5	ChPL Vanflyta
Liczba tabletek na podanie	1	ChPL Vanflyta
Liczba podań w cyklu	14	ChPL Vanflyta
Dawka zalecana na podanie [mg]	53	ChPL Vanflyta
Liczba tabletek na podanie	2	ChPL Vanflyta
Liczba podań w cyklu	14	ChPL Vanflyta
Liczba cykli w terapii	1	ChPL Vanflyta
Cykl 2 i kolejne		
Dawka zalecana na podanie [mg]	53	ChPL Vanflyta
Liczba tabletek na podanie	2	ChPL Vanflyta
Liczba podań w cyklu	28	ChPL Vanflyta
Liczba cykli w terapii	35	ChPL Vanflyta
Cena tabletki [PLN]	2 181,98	https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/japans-daiichi-sankyo-gets-us-fda-nod-blood-cancer-treatment-2023-07-20/

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

7.2.3. Wyniki

Tabela 31. Oszacowanie kosztów terapii lekiem Vanflyta

Cykl	Dawka na 1 podanie [mg]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w całej terapii	Liczba tabletek na podanie	Liczba tabletek w trakcie terapii	Cena za tabletkę [PLN]	Koszt terapii [PLN]
Indukcja							
I i kolejne	35,4	14	2	2	56	2 181,98	122 190,87
Konsolidacja							
I i kolejne	35,4	14	4	2	112	2 181,98	244 381,74
Monoterapia podtrzymująca							
I.	26,5	14	1	1	14	2 181,98	4 368 323,56
	53	14		2	28		
kolejne	53	28	35	2	1 960		

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 32. Oszacowanie kosztów terapii

Wariant	Koszt terapii [PLN]		
	Indukcja	Konsolidacja	Monoterapia
Minimalny (-20% ceny Vanflyta)	97 752,70	195 505,39	3 494 658,85
Średni	122 190,87	244 381,74	4 368 323,56
Maksymalny (+20% ceny Vanflyta)	146 629,04	293 258,09	5 241 988,27

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

UWAGI ANALITYKÓW:

Ze względu na fakt, że zalecana przez wytyczne kliniczne midostauryna jest refundowana w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.0)” zdecydowano się na zestawienie kosztów terapii ocenianą w niniejszym raporcie technologią (kwizartynib) oraz kosztów leczenia midostauryną. Należy jednak zaznaczyć, że midostauryna nie jest refundowana w fazie podtrzymującej leczenia. Jedyną refundowaną opcją dostępną w ramach terapii podtrzymującej w programie lekowym B.114. jest monoterapia azacytydyną.

Żałożenia do oszacowania kosztów terapii midostauryną:

- Lek jest stosowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Rydapt¹⁹:” Zalecana dawka produktu leczniczego Rydapt wynosi 50 mg doustnie dwa razy na dobę. Produkt leczniczy Rydapt jest podawany od 8 do 21 dnia cyklu chemioterapii indukcyjnej i konsolidacyjnej, a następnie u pacjentów z całkowitą odpowiedzią codziennie jako monoterapia podtrzymująca do nawrotu choroby przez maksymalnie 12 cykli po 28 dni każdy,„
- Do wyliczeń kosztów terapii uwzględniono jedynie koszt midostauryny ze względu na fakt, że podobnie jak w analizowanym wskazaniu, jest ona podawana w skojarzeniu z daunorubicyną i cytarabiną.
- W kosztach terapii uwzględniono koszt substancji czynnej, nie uwzględniono kosztów dodatkowych.

¹⁹ https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/rydapt-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 02.01.2024].

Tabela 33. Oszacowanie kosztów terapii lekiem Rydapt

Cykl	Dawka na 1 podanie [mg]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w całej terapii	Dawka całkowita [mg]	Cena za mg [PLN]	Koszt terapii [PLN]
Indukcja						
I i kolejne	50	56	2	5 600	11,07	61 992,00
Konsolidacja						
I i kolejne	50	56	4	11 200	11,07	123 984,00
Monoterapia podtrzymująca						
I i kolejne	50	56	12	33 600	11,07	371 952,00

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 34. Zestawienie kosztów leczenia kwizartynibem i midostauryną

Wariant	Koszt terapii lekiem Vanflyta [PLN]	Koszt terapii lekiem Rydapt [PLN]	Różnica [PLN]
Indukcja	122 190,87	61 992,00	60 198,87
Konsolidacja	244 381,74	123 984,00	120 397,74
Monoterapia	4 368 323,56	371 952,00	3 996 371,56
Suma	4 734 896,17	557 928,00	4 176 968,17

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Oszacowany maksymalny koszt leczenia midostauryną wynosi ok. 600 tys. PLN. Z kolei oszacowany maksymalny koszt leczenia jednego pacjenta z zastosowaniem kwizartynibu wynosi ok. 4,7 mln PLN. Koszty zastosowania ocenianej w niniejszym opracowaniu interwencji przewyższają koszty zastosowania dostępnego aktualnie w Polsce oraz rekomendowanego przez wytyczne leczenia ok. 8 razy.

7.3. Model farmakoekonomiczny

7.3.1. Metodyka

Analiza kliniczna

Założenia ogólne:

Założenia metodyczne wyliczenia wartości inkrementalnej RMST (rozumianej jako LYG) dla leku Vanflyta:

1. Definicja

W literaturze medycznej wartość obszaru pod przebiegiem krzywej Kaplana-Meiera reprezentowana jest wartością RMST, która mierzy ograniczony średni czas przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu definiowanego jako czas obcięcia (*truncation time, tau*). Natomiast obszar powyżej krzywej Kaplana-Meiera reprezentuje ograniczony średni czas utracony (RMSTL).

RMST (*restricted mean survival time*) można interpretować jako średni czas przeżycia wolny od zdarzeń do określonego punktu czasowego *tau*. W odróżnieniu od mediany przeżycia, przedstawiającej czas przeżycia w danym punkcie czasowym, RMST przedstawia czas przeżycia do danego punktu czasowego.

Zyskane lata życia LYG (*life years gained*) to różnica wartości RMST interwencji (*arm 0*) względem wartości RMST komparatora (*arm 1*).

2. Zakres danych/informacji warunkujących wyliczenie wartości inkrementalnej RMST

Zakres danych do przeprowadzania analizy obejmował:

- Wykres źródłowy, tj. krzywe Kaplana-Meiera reprezentujące ramię interwencji (*arm 0*) oraz ramię komparatora (*arm 1*) w badaniu dotyczącym przeżycia całkowitego (*overall survival, OS*).
- Dane dotyczące liczby osób narażonych na ryzyko (tabela „*number at risk*”) dla każdego punktu czasowego dostępnego w badaniu źródłowym; w ujęciu czas wystąpienia zdarzenia (*time risk*) oraz liczba osób narażonych na wystąpienie określonego zdarzenia.
- Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) lub publikację pełnotekstową z głównego badania będącego podstawą dopuszczenia do obrotu.

3. Metodyka

- Analizę przeprowadzono w środowisku R (R Version 4.1.2/RStudio).
- Analizę wykonano na podstawie pierwszorzędnego punktu końcowego badania rejestracyjnego QuANTUM-First tj. przeżycia całkowitego (OS) wśród pacjentów ramienia interwencji (kwirtezytib) w porównaniu z pacjentami w ramieniu komparatora (placebo).
- W analizie, na etapie rekonstrukcji (patrz poniżej pkt 3.1), został odtworzony przebieg krzywych Kaplana-Meiera reprezentujących prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) wraz z przedziałami ufności (95% CI).
- Wielkość/siła efektu interwencji (*arm 0*) i komparatora (*arm 1*) została przedstawiona jako obszar pod przebiegiem odtworzonych krzywych Kaplana-Meiera. Uzyskaną miarą była oszacowana wartość ograniczonego średniego czasu przeżycia od początku obserwacji do określonego punktu czasowego (*ang. restricted mean survival time, RMST*).
- Zyskane lata życia (*ang. life years gained, LYG*) zostały wyliczone jako różnica wartości RMST interwencji (*arm 0*) względem wartości RMST komparatora (*arm 1*).

Etapy procesu

3.1 Rekonstrukcja danych

W procesie została zastosowana procedura rekonstrukcji danych IPD (*ang. individual patient data*). Procedura odczytu i rekonstrukcji indywidualnych danych pacjenta została przeprowadzona z wykorzystaniem programu *WebPlotDigitizer v.4.6²⁰*. Jest to metoda odtworzenia pierwotnych danych IPD z wykresu źródłowego krzywych przeżycia Kaplana-Meiera. Uzyskane dane IPD posłużyły do oszacowania ograniczonego średniego czasu przeżycia RMST.

3.2 Ekstrapolacja

W celu oszacowania efektu leczenia wykraczającego poza horyzont wynikający z badania została przeprowadzona parametryczna ekstrapolacja funkcji przeżycia przy użyciu pakietu *survHE²¹*. Do przeprowadzenia ekstrapolacji funkcji przeżycia w celu zapewnienia jak najlepszego dopasowania rozkładu został zastosowany rozkład Log-normalny, o najmniejszej wartości kryterium informacyjnego Akaikego (*ang. Akaike Information Criterion, AIC*).

3.3 Szacowanie wartości RMST w horyzoncie dożywotnim

Ograniczony średni czas przeżycia w horyzoncie dożywotnim ekstrapolowanej funkcji przeżycia dotyczy obszaru pod przebiegiem funkcji rozkładu przyjętego do ekstrapolacji. Horyzont dożywotni zdefiniowano jest jako punkt czasowy, w którym prawdopodobieństwo przeżycia ekstrapolowanej funkcji wyniosło 10%.

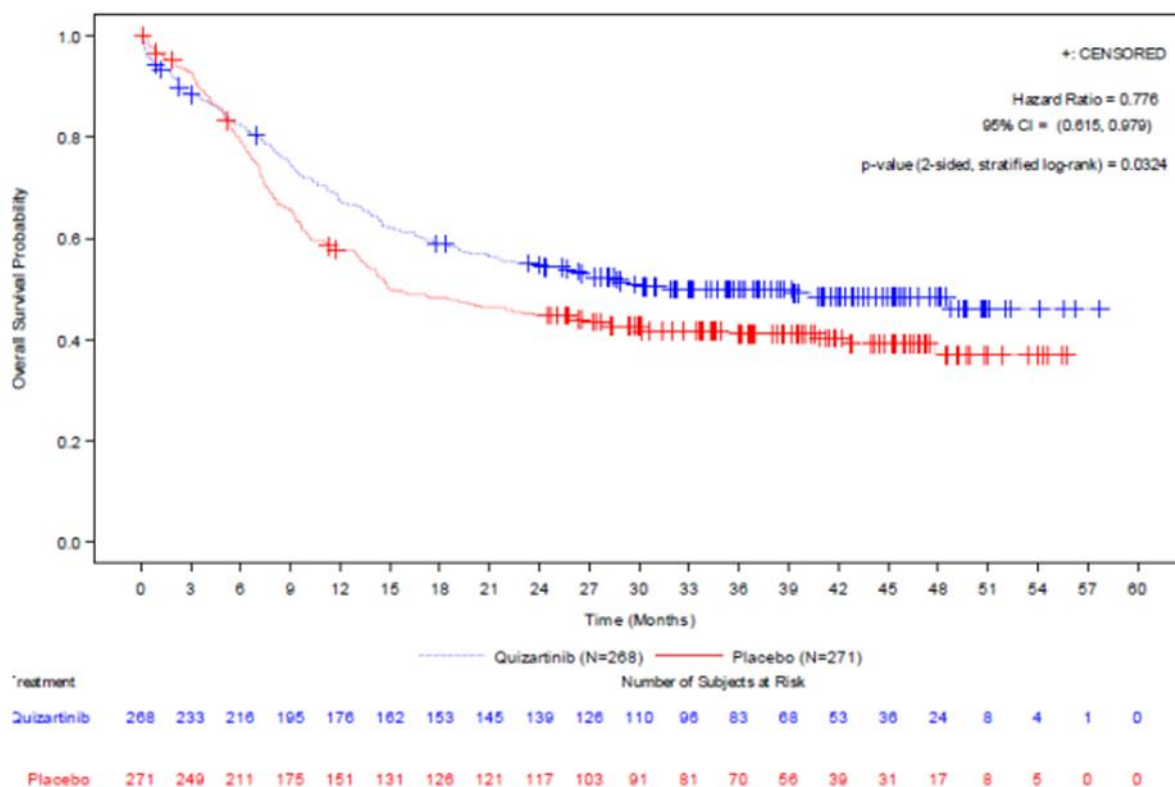
7.3.2. Dane wejściowe

Analiza kliniczna

Zgodnie z założeniami przyjętymi dla analizy klinicznej dokonano procedury odczytu i rekonstrukcji danych z wykresu Kaplana-Meiera dla wyników OS badania rejestracyjnego z zastosowaniem pakietu IPDfromKM w środowisku R.

²⁰ A. Rohatgi, WebPlotDigitizer, Version: 4.6, 09.2022 r. <https://automeris.io/WebPlotDigitizer> [dostęp:28.06.2023]

²¹ Baio G (2020). "survHE: Survival Analysis for Health Economic Evaluation and Cost-Effectiveness Modeling." *Journal of Statistical Software*, *95*(14), 1-47. doi: 10.18637/jss.v095.i14



Rysunek 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS

7.3.3. Wyniki

Analiza kliniczna

Wyniki procesu analitycznego

Podsumowaniem procesu analitycznego jest:

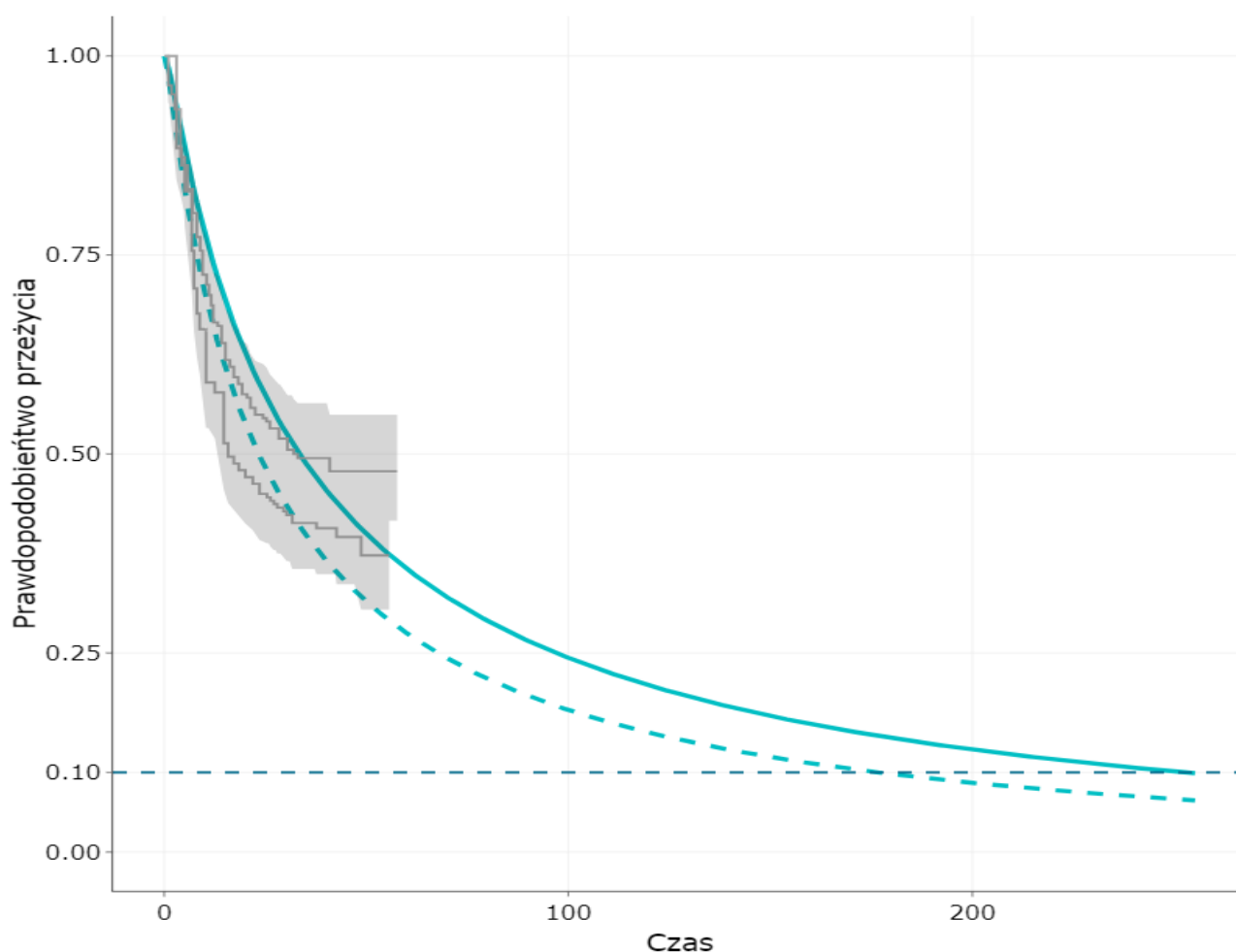
- oszacowana wartość RMST dla ramienia interwencji (arm 0) wraz z przedziałem ufności;
- oszacowana wartość RMST dla ramienia komparatora (arm 1) wraz z przedziałem ufności;
- wartość inkrementalna RMST (rozumiana jako zyskane lata życia (ang. *life years gained*, LYG) czyli różnica wartości RMST interwencji (arm 0) względem wartości RMST komparatora (arm 1);
- krzywe przeżycia całkowitego (OS) Kaplana-Meiera wykreślone na podstawie zrekonstruowanych danych IPD wraz z wyekstrapolowanymi przy użyciu rozkładów Weibulla i log-normalnego funkcjami rozkładu dla horyzontu dożywnotniego.

Tabela 35. Wartości RMST oraz LYG w horyzoncie dożywnotnim ($\tau=255,1$) przy zastosowaniu rozkładu logN

	Rozkład log-normalny		
	$\tau = 255,1$	0.95 LCI	0.95 UCI
RMST arm0 [msc]	50,62	42,92	61,09
RMST arm1 [msc]	37,12	30,9	44,15
Δ RMST [msc]	13,50	12,02	16,94
LYG	1,13		

Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych IPD.

Poniżej przedstawiono ekstrapolację funkcji przeżycia przy użyciu rozkładu log-normalnego.



Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych IPD.

Przyjęcie wszystkich wyżej wymienionych założeń będzie przeszacowywać wyniki i należy spodziewać się w warunkach rzeczywistych mniejszej efektywności klinicznej wyrażonej w QALY niż oszacowana w niniejszym modelu (wersja optymistyczna i wyrażona w LYG).

W poniższej tabeli (Tabela 36) oszacowano wielkość efektu zdrowotnego uzyskanego wskutek zastosowania ocenianej technologii.

Tabela 36. Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny przy zastosowaniu rozkładu logN

Wariant	Horyzont dożywni		
	Lek [LY]	Komparator [LY]	LYG
Minimalny (5%CI)	3,58	2,58	1,00
Oczekiwany	4,22	3,09	1,13
Maksymalny (95%CI)	5,09	3,68	1,41
Optymistyczny	5,09	2,58	2,51
Pesymistyczny	3,58	3,68	-0,10

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywnim przy zastosowaniu rozkładu log-normalnego wyniósł:

- w wariancie pesymistycznym: **-0,10**
- w wariancie oczekiwanym: **1,13**

- w wariancie optymistycznym: **2,51**

UWAGI ANALITYKÓW:

W celu zweryfikowania poprawności wykonanej w badaniu klinicznym analizy wrażliwości, wykonano analizę własną wartości różnicy RMST interwencji względem wartości RMST komparatora w dwóch punktach odcięcia danych tj. 36 miesiącu i 48 miesiącu (Tabela 37). Wyniki obu analiz są do siebie zbliżone.

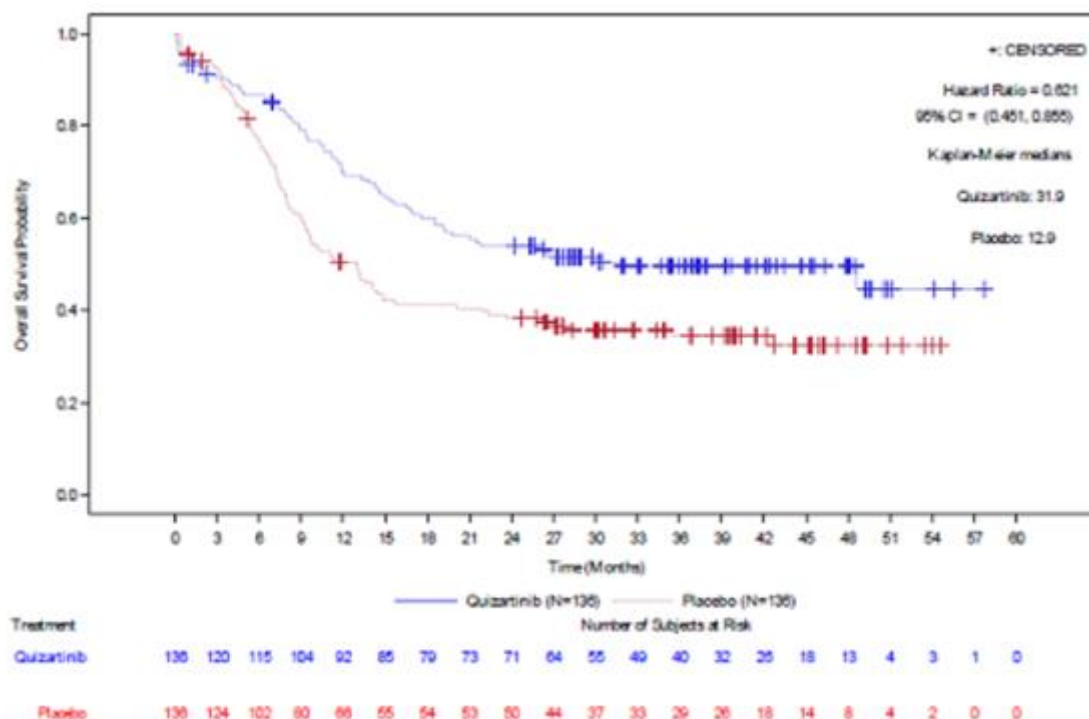
Tabela 37. Porównanie analiz RMST w 36 i 48 miesiącu (badanie AC220-A-U302, populacja ITT vs. analiza własna)

	Δ RMST (badanie AC220-A-U302)	Δ RMST (analiza własna)
Oszacowany RMST (miesiące) w punkcie odcięcia równym 36 miesiący		
Różnica w porównaniu z placebo (95% CI)	2,75 (0,35; 5,15)	2,79 (0,35; 5,23)
Oszacowany RMST (miesiące) w punkcie odcięcia równym 48 miesiący		
Różnica w porównaniu z placebo (95% CI)	3,81 (0,46; 7,16)	3,77 (0,34; 7,20)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych IPD i EPAR Vanflyta https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/Vanflyta-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 21.11.2023], str. 74.

Ponadto, wykonano analizę dla pacjentów z liczbą białych krwinek $\geq 40 \times 10^9/L$ w momencie diagnozy. W przypadku pacjentów z wysoką liczbą białych krwinek krzywe Kaplana-Meiera wykazały wyraźne rozdzielenie między grupami leczenia na korzyść kwizartynibu. Z kolei u pacjentów z niską liczbą WBC brak jest dowodów, że dodanie kwizartynibu wpływa na wydłużenie przeżycia (Rozdział 6.1).

Założenia metodyczne wyliczenia wartości inkrementalnej RMST (rozumianej jako LYG) dla leku są tożsame z tymi przedstawionymi dla analizy OS w całej populacji. Zgodnie z założeniami przyjętymi dla analizy klinicznej dokonano procedury odczytu i rekonstrukcji danych z wykresu Kaplana-Meiera dla wyników OS u pacjentów z liczbą białych krwinek $\geq 40 \times 10^9/L$ w momencie diagnozy (analiza ITT) badania rejestracyjnego z zastosowaniem pakietu IPDfromKM w środowisku R.



Rysunek 5. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS u pacjentów z liczbą białych krwinek $\geq 40 \times 10^9/L$ w momencie diagnozy (analiza ITT)

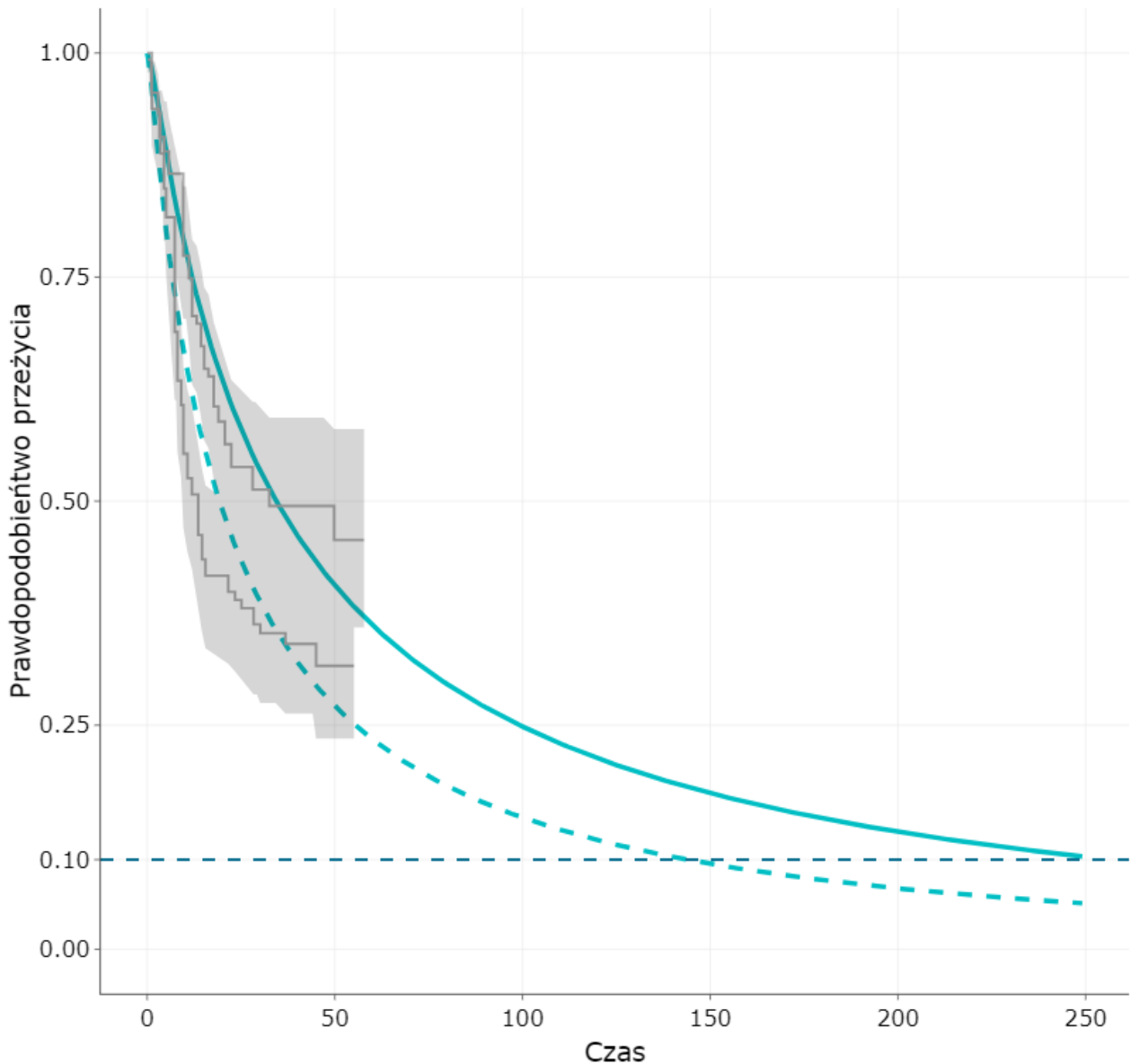
Źródło: EPAR Vanflyta https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/Vanflyta-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 21.11.2023], str. 76

Tabela 38. Wartości RMST oraz LYG w horyzoncie dożywotnym ($\tau=250$) przy zastosowaniu rozkładu logN

	Rozkład log-normalny		
	$\tau = 250$	0.95 LCI	0.95 UCI
RMST arm0 [msc]	70,53	55,77	86,76
RMST arm1 [msc]	47,35	35,18	61,40
Δ RMST [msc]	23,18	20,59	25,36
LYG	1,93		

Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych IPD.

Poniżej przedstawiono ekstrapolację funkcji przeżycia przy użyciu rozkładu log-normalnego.



Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych IPD.

Tabela 39. Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny przy zastosowaniu rozkładu logN

Wariant	Horyzont dożywotni		
	Lek [LY]	Komparator [LY]	LYG
Minimalny (5%CI)	4,65	2,93	1,72
Oczekiwany	5,88	3,95	1,93
Maksymalny (95%CI)	7,23	5,12	2,11
Optymistyczny	7,23	2,93	4,30
Pesymistyczny	4,65	5,12	-0,47

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywotnim przy zastosowaniu rozkładu log-normalnego wyniósł:

- w wariancie pesymistycznym: **-0,47**
- w wariancie oczekiwanym: **1,93**
- w wariancie optymistycznym: **4,30**

Dane wykorzystane do analizy zarówno w przypadku całej populacji, jak i pacjentów z liczbą białych krwinek $\geq 40 \times 10^9/L$ w momencie diagnozy są niedojrzałe. Precyzja oszacowania inkrementalnego efektu zdrowotnego przy zastosowaniu rozkładu logN jest niewielka, a wnioskowanie na podstawie wyników jest niepewne.

7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Vanflyta we wskazaniu do stosowania w skojarzeniu ze standardową chemioterapią indukcyjną z wykorzystaniem cytarabiny i antracykliny oraz standardową chemioterapią konsolidującą z wykorzystaniem cytarabiny, a następnie w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) z mutacją FLT3-ITD, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 24.11.2023 roku, a zaktualizowano dnia 04.01.2024 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.7.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Vanflyta, *quizartinib*, w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- 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>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla leku Vanflyta.

7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Vanflyta (kwizartynib) we wskazaniu do stosowania w skojarzeniu ze standardową chemioterapią indukcyjną z wykorzystaniem cytarabiny i antracykliny oraz standardową chemioterapią konsolidującą z wykorzystaniem cytarabiny, a następnie w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (ang.

acute myeloid leukaemia, AML) z mutacją FLT3-ITD, 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>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 24.11.2023, a zaktualizowano dnia 04.01.2024 r., przy zastosowaniu słowa kluczowego Vanflyta i *quizartinib*. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej technologii. Zidentyfikowano 1 trwającą ocenę NICE.

Tabela 40. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Vanflyta

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2023 Wielka Brytania Link [data dostępu: 24.11.2023]	Kwizartynib do leczenia indukcyjnego, konsolidującego i podtrzymującego nowo zdiagnozowanej ostrej białaczki szpikowej z dodatnim wynikiem FLT3-ITD.	W trakcie.	Oczekiwana data publikacji: 17.07.2024

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

7.6 Podsumowanie oceny ekonomicznej

Oszacowany przez AOTMiT koszt terapii na jednego pacjenta z wykorzystaniem ocenianej technologii, z uwzględnieniem maksymalnej liczby cykli terapii wyniósł ok. 4,7 mln PLN.

Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywotnym przy zastosowaniu rozkładu log-normalnego wyniósł:

- w wariancie pesymistycznym: **-0,10**
- w wariancie oczekiwanym: **1,13**
- w wariancie optymistycznym: **2,51**

Zagraniczne rekomendacje refundacyjne i analizy HTA

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz w ramach przeszukiwania stron internetowych zagranicznych agencji i organizacji HTA nie odnaleziono analiz ekonomicznych oraz rekomendacji refundacyjnych dla leku Vanflyta. Zidentyfikowano 1 trwającą ocenę NICE.

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Definicja przeżycia wolnego od zdarzeń została zmieniona w trakcie trwania badania.
- Indukcja/konsolidacja i podtrzymywanie/kontynuacja były badane razem, a projekt badania nie pozwala na wyodrębnienie efektu dodania ocenianej interwencji do poszczególnej fazy leczenia.
- Brak możliwości zinterpretowania danych dotyczących jakości życia.
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie.
- Komparator nie odpowiada aktualnej najlepszej opcji alternatywnej w warunkach polskich.
- U wysokiego odsetka uczestników badania zareportowano poważne naruszenia protokołu (52,6% w ramieniu interwencji vs. 50,2% w ramieniu porównawczym).
- W przypadku przeżycia wolnego od zdarzeń nie osiągnięto istotności statystycznej. Z tego względu wszystkie drugorzędowe punkty końcowe mają charakter jedynie opisowy.

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

- Badanie prowadzone było w 4 ośrodkach w Polsce: Krakowie, Słupsku i dwóch ośrodkach w Warszawie.
- Rasa biała stanowiła w badaniu klinicznym 59,3% i 60,1% odpowiednio w ramieniu interwencji i porównawczym.
- Odsetek zrekrutowanych kobiet i mężczyzn do badania był zbliżony do populacji polskiej (dla Polski odpowiednio: 52% i 48%, w badaniu głównym: ramię interwencji odpowiednio: 46,3% i 53,7%, ramię porównawcze odpowiednio: 44,6% i 55,4%).

8.3. Niepewność dodatkowych danych

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana liczba pacjentów w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.

8.4. Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego

- Nie dotyczy.

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

- W modelu uwzględniono prawdopodobieństwa przeżycia w wybranych punktach czasowych, określone w procesie rekonstrukcji danych IPD zgodnie z metodologią opisaną w rozdziale 7.2. Należy brać pod uwagę niepewności związane z odczytem danych w powyższym procesie.
- Nie uwzględniono działań niepożądanych oraz zmian jakości życia w trakcie terapii.
- Duża liczba pacjentów cenzurowanych.
- Dane wykorzystane do analizy są niedojrzałe.
- Ze względu na znaczne ograniczenia, tj. dobór nieodpowiedniego komparatora, odstąpiono od wykonania pełnej analizy farmakoekonomicznej.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

- Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego zwiększają niepewności wnioskowania o korzyściach klinicznych ocenianej technologii, a także uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego modelowania farmakoekonomicznego.
- Wymienione ograniczenia mogą wpływać na niepewności oszacowań niniejszego opracowania.

9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1. Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) z mutacją FLT3-ITD.

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- Przeżycie całkowite (OS) zdefiniowane jako czas od daty randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
- Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) zdefiniowany jako czas od randomizacji do daty wystąpienia najwcześniejszego z poniższych:
 - choroba oporna na leczenie (lub niepowodzenie leczenia) określona na koniec fazy indukcji i zdefiniowana jako całkowita remisja (ang. *complete remission*, CR) lub CRi (ang. *complete remission with incomplete hematologic recovery*) nigdy nieosiągnięte w fazie indukcji; lub blasty <5% przy obecności pałeczek Auera; lub pojawienie się nowej lub pogorszenie się choroby pozaszpikowej,
 - nawrót po CR lub CRi zdefiniowany jako $\geq 5\%$ blastów w aspiracie szpiku kostnego i/lub biopsji, niemożliwy do przypisania do innej przyczyny; lub ponowne pojawienie się blastów białaczkowych w krwi obwodowej; i/lub nowe pojawienie się białaczki pozaszpikowej; lub obecność pałeczek Auera,
 - śmierć z jakiegokolwiek przyczyny w dowolnym momencie badania.
- Wskaźnik złożonej odpowiedzi na leczenie (ang. *composite complete remission*, CRc), zdefiniowany jako odsetek pacjentów osiagających CR lub CRi po indukcji.
- Odsetek pacjentów osiagających CRc z negatywnym wynikiem FLT3-ITD MRD.
- Wskaźnik CR, zdefiniowany jako odsetek pacjentów osiagających CR po indukcji.
- Odsetek pacjentów osiagających CR z negatywnym wynikiem FLT3-ITD MRD po terapii indukcyjnej.

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Wydłużenie całkowitego przeżycia: oczekiwana mediana OS [miesiące]: 31,5.
- Przeżycie wolne od zdarzeń: oczekiwana mediana EFS [miesiące]: 0,03.
- Wskaźnik złożonej odpowiedzi na leczenie: oczekiwany wskaźnik CRc [%]: 71,5.
- Odsetek pacjentów osiagających CRc z negatywnym wynikiem FLT3-ITD MRD po terapii indukcyjnej [%]: 25,5.
- Całkowita remisja: oczekiwany wskaźnik CR [%]: 54,5.
- Odsetek pacjentów osiagających CR z negatywnym wynikiem FLT3-ITD MRD po terapii indukcyjnej [%]: 20,0.

10. PIŚMIENICTWO

Badania pierwotne i wtórne	
Erba 2023	H. P. Erba et al., . Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed patients with FLT3-internal-tandem-duplication-positive acute myeloid leukaemia (QuANTUM-First): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, Lancet 2023, 401: 1571-83
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ESMO 2020	M. Heuser et al., Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 2020, 31, 6, 697-712 https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)36079-8/pdf
NCCN 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2023 – April 5, 2023 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf
PTOK 2020	A.Wierzbowska, Zalecenia PTOK, tom 2, 1.10. Ostra białaczka szpikowa, aktualizacja w dniu 26.05.2020 http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_1.10.Ostra_bialaczka_szpikowa_200520.pdf
NICE	https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10928
Pozostałe publikacje	
ChPL Rydapt	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rydapt https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/rydapt-epar-product-information_pl.pdf
ChPL Vanflyta	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vanflyta https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/Vanflyta-epar-product-information_pl.pdf
EMA_559309_2019	Odmowa wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla leku Vanflyta (kwizartinib) https://www.ema.europa.eu/pl/documents/smop-initial/questions-and-answers-refusal-marketing-authorisation-vanflyta-quizartinib_pl.pdf
EPAR Vanflyta	European Public Assessment Report Vanflyta: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/Vanflyta-epar-public-assessment-report_en.pdf
Seferyńska 2014	I. Seferyńska, K. Warzocha, Raport z rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych w Polsce w latach 2004-2010 prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzji w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG), Hematologia, 2014, tom 5, nr 2, 162-172
Interna Szczeklik	Gajewski P. (red.), Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018, s. 1746
KRN raporty	https://onkologia.org.pl/pl/raporty
AWA Venclyxto	Venclyxto (wenetoklaks) w skojarzeniu z azacytydyną w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD-10: C92.0), Analiza weryfikacyjna AOTMiT https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/161/AWA/161_AWA_OT.4231.55.2021_Venclyxto_BIP_REOPTR.pdf
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r., https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych
KRN	http://onkologia.org.pl/
Globocan	https://qco.iarc.fr/tomorrow/en
Biomedtracker	https://www.biomedtracker.com/
NCT02668653	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02668653?term=AC220-A-U302&draw=2&rank=1 https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02668653?term=quizartinib&cond=Acute+Myeloid+Leukemia&draw=2&rank=6
NCT03552029	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03552029?term=quizartinib&cond=Acute+Myeloid+Leukemia&draw=2&rank=1
NCT03723681	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03723681?term=quizartinib&cond=Acute+Myeloid+Leukemia&draw=2&rank=2
NCT02834390	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02834390?term=quizartinib&cond=Acute+Myeloid+Leukemia&draw=2&rank=3
NCT04107727	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04107727?term=quizartinib&cond=Acute+Myeloid+Leukemia&draw=2&rank=8
NCT03661307	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03661307?term=quizartinib&cond=Acute+Myeloid+Leukemia&draw=2&rank=10
NCT04128748	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04128748?term=quizartinib&cond=Acute+Myeloid+Leukemia&draw=2&rank=12
NCT04047641	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04047641?term=quizartinib&cond=Acute+Myeloid+Leukemia&draw=2&rank=13

NCT01892371	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01892371?term=quizartinib&cond=Acute+Myeloid+Leukemia&draw=2&rank=14
NCT04676243	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04676243?term=quizartinib&cond=Acute+Myeloid+Leukemia&draw=2&rank=15
NCT04687761	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04687761?term=quizartinib&cond=Acute+Myeloid+Leukemia&draw=2&rank=20
NCT01390337	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01390337?term=quizartinib&cond=Acute+Myeloid+Leukemia&draw=2&rank=25
OPA 1 2018	Opinia nr 1/2018 z dnia 18 stycznia 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Rydapt (midostauryna) we wskazaniu ostra białaczka szpikowa NPM1+, FLT3+, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/204/REK/Rdtl_1_2018_Rydapt.pdf
OPA 11 2022	Rekomendacja nr 11/2022 z dnia 4 lutego 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytadyną (ICD-10 C92.0)” https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/161/REK/Venclyxto.pdf
OPA 21 2019	Rekomendacja nr 21/2019 z dnia 5 kwietnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Rydapt (midostauryna) w ramach programu lekowego: „Midostauryna w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD 10 C92.0)” https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/010/REK/RP_21_2019_Rydapt.pdf
OPA 38 2020	Rekomendacja nr 38/2020 z dnia 12 sierpnia 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Vyxeos liposomal (daunorubicyna/cytarabina) we wskazaniu: w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/051/REK/RP_38_2020_Vyxeos.pdf
OPA 42 2020	Rekomendacja nr 42/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) w ramach programu lekowego „Leczenie ostrej białaczki szpikowej gemtuzumabem ozogamycyny (ICD-10 C92.0)” https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/025/REK/RP_42_2020_Mylotarg.pdf
OPA 68 2015	Rekomendacja nr 68/2015 z dnia 31 sierpnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe, Mitoxantrum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiołka po 10 ml we wskazaniach: rak piersi z przerzutami, chłoniak nieziarniczny (typu non-Hodgkin), ostra białaczka nielimfocytowa, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi; wtórna postępująca (SPMS) lub nawracająco-ustępująca (RRMS) postać stwardnienia rozsianego https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/085/REK/RP_68_2015_Mitoxantron_Ebewe.pdf
OPA 68 2017	Rekomendacja nr 68/2017 z dnia 7 listopada 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Vidaza 25 mg/ml (azacytydyna), proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań; biały liofilizowany proszek, 1 fiol. a 100mg, we wskazaniu ostra białaczka szpikowa (AML) z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO w ramach katalogu chemioterapii https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/102/REK/RP_68_2017_Vidaza_MKP.pdf
ORP 11 2022	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2022 z dnia 31 stycznia 2022 roku w sprawie oceny leku Venclyxto (wenetoklaks) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytadyną (ICD-10 C92.0)” https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/161/SRP/U_5_28_31012022_s_11_Venclyxto_venetoclaxum_w_ref_reasumpcja_zacz_REOPTR.pdf
ORP 115 2015	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 115/2015 z dnia 31 sierpnia 2015 roku w sprawie oceny leku Mitoxantron-Ebewe (mitoxantrum), EAN: 5909991018269, we wskazaniach: rak piersi z przerzutami; chłoniak nieziarniczny (typu non-Hodgkin); ostra białaczka nielimfocytowa u dorosłych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi; wtórna postępująca (SPMS) lub nawracająco-ustępująca (RRMS) postać stwardnienia rozsianego https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/085/SRP/U_26_274_150831_stanowisko_115_Mitoxantron_wspolne_w_ref.pdf
ORP 121 2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 121/2017 z dnia 6 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku VIDAZA (azacytydyna) kod EAN: 5909990682706, we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (AML) z >30% blastów w szpiku, zgodnie z klasyfikacją WHO https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/102/SRP/U_43_474_stanowisko_121_VIDAZA_art_35_chemioterapia.pdf
ORP 23 2019	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2019 z dnia 1 kwietnia 2019 roku w sprawie oceny leku Rydapt (midostauryna) w ramach programu lekowego „Midostauryna w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.0)” https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/010/SRP/U_13_107_190401_s_23_RYDAPT_midostauryna_w_ref.pdf
ORP 35 2021	Opinia Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 22 lutego 2021 roku w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/ORP.pdf
ORP 38 2020	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2020 z dnia 6 lipca 2020 roku w sprawie oceny leku Vyxeos liposomal (daunorubicyna/cytarabina) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/051/SRP/U_27_203_200706_s_38_Vyxeos_liposomal_w_ref_zacz.pdf
ORP 42 2020	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 42/2020 z dnia 13 lipca 2020 roku w sprawie oceny leku Mylotarg (gemtuzumab ozogamycyny) w ramach programu lekowego: „Leczenie ostrej białaczki szpikowej gemtuzumabem ozogamycyny (ICD-10 C92.0)” https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/025/SRP/u_28_213_200713_s_42_mylotarg_gemtuzumabum_ozogamicinum_w_ref_zacz.pdf

ORP 9 2018	Opinia Rady Przejrzystości nr 9/2018 z dnia 15 stycznia 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku Rydapt (midostauryna) we wskazaniu: ostra białaczka mieloblastyczna NPM1+, FLT3+ (ICD-10 C92.0) https://bjpold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/204/ORP/U_3_22_180115_opinia_9_RYDAPT_midostauryna_RDTL.pdf
Reuters Vanflyta	https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/japans-daiichi-sankyo-gets-us-fda-nod-blood-cancer-treatment-2023-07-20/
survHE 2020	Baio G (2020). "survHE: Survival Analysis for Health Economic Evaluation and Cost-Effectiveness Modeling." <i>Journal of Statistical Software</i> , *95*(14), 1-47. doi: 10.18637/jss.v095.i14
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa
FAERS	FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f71c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis
EudraVigilance	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków EudraVigilance https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html
VigiAccess	WHO VigiAccess https://vigiaccess.org/
WebPlotDigitizer 2022	Rohatgi A., WebPlotDigitizer, Version: 4.6, 09.2022 r. https://automeris.io/WebPlotDigitizer

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. Fragmenty EPAR

Disease or condition

Proposed Indication:

“VANFLYTA is indicated in combination with standard cytarabine and anthracycline induction and standard cytarabine consolidation chemotherapy, and as continuation monotherapy following consolidation, for the treatment of adult patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (AML) that is FMS-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication (FLT3-ITD) positive”.

Epidemiology and risk factors, screening tools/prevention

Acute myeloid leukaemia is the most common acute leukaemia in adults (Siegel, 2022; De Kouchkovsky, 2016). Kouchkovsky, 2016). The incidence of AML in Europe is estimated at 2.5 to 6 per 100,000 people (Lubeck, 2016). The incidence of AML increases with age, ranging from 1.8 cases per 100,000 people aged 65 years. More than half of the patients with newly diagnosed AML in developed countries are >65 years of age, with a median age at diagnosis of 67 years (Heuser, 2020).

Overall, the outcome of patients with AML is poor, with a 5-year survival rate of 40%, which rapidly declines with increasing age at diagnosis (Thein, 2013). Outcome is influenced by multiple factors, both disease specific (eg, cytogenetic and/or molecular genetic alterations, including FLT3, nucleophosmin 1 [NPM1], and others) and patient specific such as age, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status, organ function, and other comorbidities (Döhner, 2017). Age is the most prominent patient-specific risk factor, while chromosomal aberrations/genetic mutations have been considered the strongest disease-specific risk factors (Kottaridis, 2001). The assessment of genetic mutations, including FLT3, as prognostic factors has become increasingly important for risk assessment and in the treatment of AML, as recommended by both the European LeukemiaNet and the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines (Döhner, 2017; Pollyea, 2021). There is evidence that the incidence of FLT3-ITD mutations decreases with age, with an incidence of up to 35% in patients between 20 and 59 years compared with 16% to 20% in patients >60 years (Konig, 2015). In contrast, FLT3-TKD mutations have not been associated with a consistent prognostic impact (Mead, 2007).

Biologic features

Acute myeloid leukaemia is a heterogeneous hematologic malignancy characterised by the clonal expansion of myeloid blasts in the peripheral blood, bone marrow and/or other tissues.

FMS-like tyrosine kinase 3 is a transmembrane tyrosine kinase in the Class III split kinase domain family of RTKs. It is normally expressed on immature hematopoietic progenitors, as well as on some mature myeloid and lymphoid cells. Furthermore, FLT3 plays a role in the regulation of survival, proliferation, and differentiation of hematopoietic progenitor cells (Kazi, 2019). Overexpression of the FLT3 receptor occurs in nearly all cases of AML and mutations in FLT3 represent one of the most common genetic alterations, occurring in approximately 30% of adult patients with newly diagnosed AML (Papaemmanuil, 2016; Kennedy, 2020).

There are 2 types of FLT3 mutations: FLT3-ITD and point mutations or deletion in the tyrosine kinase domain (TKD; FLT3-TKD). The FLT3-ITD (In-frame internal tandem duplications) mutation is more common than the TKD mutation, and these are found in 20% to 25% and 7% to 10% of all AML cases, respectively. In-frame internal tandem duplications within the FLT3 gene (FLT3-ITD) occur most commonly in exon 14, encoding the juxta membrane (JM) domain. The JM domain inhibits activation of the receptor by steric hindrance, preventing the tyrosine kinase domain (TKD) from assuming an active conformation. Presence of an ITD causes loss of this inhibitory effect, resulting in activation of the TKD causing ligand-independent, or constitutive, FLT3 receptor signalling, and thereby promote cytokine-independent AML cell survival and proliferation. The FLT3-ITD mutations are associated with a higher leukaemic burden with marked leukocytosis and higher blast percentage.

Clinical presentation, diagnosis and stage/prognosis

It is well established that the presence of an FLT3-ITD mutation confers an unfavorable prognosis, with relapse being the principal cause of treatment failure for the majority of these patients. On average, the median time to relapse for patients with FLT3-ITD (+) AML in first remission is estimated at approximately 9 months (Ciolli, 2004; Fröhling, 2002; Kottaridis, 2001). Moreover, approximately 75% of patients with FLT3-ITD (+) AML at diagnosis continue to have the ITD mutation at relapse, suggesting that FLT3-ITD may function as a driver mutation responsible for disease progression (Daver, 2019; Krönke, 2013).

At initial presentation, patients with newly diagnosed AML harboring FLT3-ITD mutations present commonly with a high leukaemic burden, such as increased white blood cell (WBC) counts and a high percentage of blasts in the peripheral blood and bone marrow. When treated with combination chemotherapy alone, FLT3-ITD (+) AML is associated with a higher rate of relapse (Levis, 2004) and inferior overall survival (OS) than compared with FLT3 WT disease (Kottaridis, 2001; Yanada, 2005; Thiede, 2002; Fröhling, 2002; Whitman, 2001).

Management

Chemotherapy has long been the mainstay of treatment for patients with newly diagnosed AML. In patients eligible for induction chemotherapy, cytarabine in combination with an anthracycline remains the standard therapy in newly diagnosed AML, regardless of cytogenetic or molecular abnormalities, with CR achieved in 60% to 85% of adults who are ≤60 years of age and 40% to 60% in adults >60 years of age (Döhner, 2017). For subjects who achieve a CR, the current guidelines recommend that subjects must be offered postinduction therapy to eradicate residual disease and prevent relapse. Available options for consolidation include chemotherapy and/or allogeneic-hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), depending on the risk group. Allogeneic-hematopoietic stem cell transplantation has improved the prognosis of patients with AML, but relapse remains high and nonrelapse mortality associated with allo-HSCT is as high as 20% (Styczyński, 2020).

The clinical management of AML with FLT3 mutations has been transformed by the development of multikinase inhibitors targeting FLT3 mutations. The current approach is to combine them with conventional chemotherapy to increase the cytotoxic effect against leukaemia cells and reverse the poor prognosis for AML patients with FLT3 mutations (Döhner, 2017; Pollyea, 2021). The standard of care for patients with newly diagnosed FLT3-ITD (+) AML includes 2 distinct approaches based on patient age (ranges <60 years and ≥60 years). For AML patients with FLT3 mutations who are <60 years of age and who are eligible for standard induction and consolidation chemotherapy, the NCCN and European LeukemiaNet guidelines recommend that midostaurin be added to standard chemotherapy as part of frontline treatment. This recommendation is based on the results of the RATIFY study in newly diagnosed AML subjects with FLT3 mutations (internal tandem duplication [ITD] and/or TKD) (Stone, 2017). For AML patients with FLT3 mutations who are ≥60 years old and who are benefiting from intensive cytarabine-based induction therapy, the NCCN also recommends that midostaurin be added to standard chemotherapy (Pollyea, 2021). For AML subjects with FLT3-ITD who are unable to tolerate intensive chemotherapy, azacytidine or decitabine alone or in combination with sorafenib or venetoclax with hypomethylating agents are recommended (Pollyea, 2021).

In the European Union (EU), maintenance treatment is approved only for midostaurin in patients who are in CR after induction and consolidation chemotherapy, but not after allo-HSCT (Heuser, 2020). Significant improvements in survival outcomes of patients with FLT3-ITD (+) AML have been reported with allo-HSCT compared with chemotherapy or autologous HSCT; however, relapse following allo-HSCT remains high in these patients compared with those without FLT3-ITD mutations, with a higher 2-year relapse incidence (30% versus 16%; $p = 0.006$) and lower leukaemia-free survival (58% versus 71%; $p = 0.04$), respectively (Schlenk, 2014); Döhner, 2017).

Given the poor prognosis of patients with FLT3-ITD (+) AML and the high risk of relapse, the unmet medical need remains high and new treatment options are urgently needed.

11.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 41. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: nowo zdiagnozowana AML FLT3+ - wybrane fragmenty.

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje														
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK 2020, Polska Link	1.10.5 Leczenie														
	1.10.5.1. Leczenie pierwszej linii														
	1.10.5.1.1. Chorzy poniżej 60. roku życia														
	Tabela 1. Leczenie indukujące u chorych na ostrą białaczkę szpikową w wieku poniżej 60-65 lat														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Cykl</th> <th>Schemat chemioterapii</th> <th>Poziom rekomendacji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Chemioterapia „3 + 7”</td> </tr> <tr> <td>DNR + Ara-C (DA)</td> <td>DNR 60–90 mg/m²/d., dni 1.–3. Ara-C 100–200 mg/m²/d. c.i., dni 1.–7.</td> <td>IA</td> </tr> <tr> <td>IDA + Ara-C (IA)</td> <td>IDA 10–12 mg/m²/d., dni 1.–3. Ara-C 100–200 mg/m²/dobę c.i., dni 1.–7.</td> <td>IA</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Chemioterapia „3 + 7” w skojarzeniu z 3. lekiem</td> </tr> </tbody> </table>	Cykl	Schemat chemioterapii	Poziom rekomendacji	Chemioterapia „3 + 7”			DNR + Ara-C (DA)	DNR 60–90 mg/m ² /d., dni 1.–3. Ara-C 100–200 mg/m ² /d. c.i., dni 1.–7.	IA	IDA + Ara-C (IA)	IDA 10–12 mg/m ² /d., dni 1.–3. Ara-C 100–200 mg/m ² /dobę c.i., dni 1.–7.	IA	Chemioterapia „3 + 7” w skojarzeniu z 3. lekiem	
Cykl	Schemat chemioterapii	Poziom rekomendacji													
Chemioterapia „3 + 7”															
DNR + Ara-C (DA)	DNR 60–90 mg/m ² /d., dni 1.–3. Ara-C 100–200 mg/m ² /d. c.i., dni 1.–7.	IA													
IDA + Ara-C (IA)	IDA 10–12 mg/m ² /d., dni 1.–3. Ara-C 100–200 mg/m ² /dobę c.i., dni 1.–7.	IA													
Chemioterapia „3 + 7” w skojarzeniu z 3. lekiem															

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje		
	DNR + Ara-C + kladrybina (DAC)	DNR 60 mg/m ² /d., dni 1.–3. Ara-C 100–200 mg/m ² /d. <i>c.i.</i> , dni 1.–7. Kladrybina 5 mg/m ² /d. w 2-godz. infuzji przed Ara-C, dni 1.–5.	IA
	DNR+ Ara-C + midostauryna	DNR 60 mg/m ² /d., dni 1.–3. Ara-C 200 mg/m ² /d. <i>c.i.</i> , dni 1.–7. Midostauryna 50 mg <i>p.o.</i> 2 ×/d., dni 8.–22.	IA u chorych z mutacją <i>FLT-3</i>
DNR — daunorubicyna; Ara-C — arabinozyd cytozynny; <i>c.i.</i> (continuous infusion) — ciągła infuzja dożylna; IDA — idarubicyna; <i>p.o.</i> (per os) — doustnie Źródło: opracowanie własne na podstawie wytycznych PTOK			
Tabela 2. Leczenie poremisyjne u chorych na ostrą białaczkę szpikową w wieku poniżej 60 -65 lat			
Grupa ryzyka wg ELN	Schemat chemioterapii	Poziom rekomendacji	
Korzystne ryzyko	2–4 cykle konsolidujące z pośrednimi dawkami Ara-C (ID-Ara-C) — Ara-C 1–1,5 g/m ² co 12 h <i>i.v.</i> /3 dni (dni 1., 3., 5.) lub — Ara-C 1–1,5 g/m ² /d./5–6 dni	IA	
	2–4 cykle konsolidujące z dużymi dawkami Ara-C (HD-Ara-C) — Ara-C 2–3 g/m ² co 12 h <i>i.v.</i> /3 dni (dni 1., 3., 5.)	IA	
	auto-HSCT	IB	
Pośrednie ryzyko*	allo-HSCT od MSibD lub MUD	IA (MSibD) IIA (MUD)	
	2–4 cykle konsolidujące z pośrednimi dawkami Ara-C (ID-Ara-C) — Ara-C 1–1,5 g/m ² co 12 h <i>i.v.</i> /3 dni (dni 1., 3., 5.) lub — Ara-C 1–1,5 g/m ² /d./5–6 dni	IA	
	2–4 cykle konsolidujące z dużymi dawkami Ara-C (HD-Ara-C) — Ara-C 2–3 g/m ² co 12 h <i>i.v.</i> /3 dni (dni 1., 3., 5.)	IA	
	auto-HSCT	IB	
Wysokie ryzyko*	allo-HSCT od MSibD lub MUD	IA (MSibD) IIA (MUD)	
*Chorzy z mutacją <i>FLT3</i> mogą odnieść korzyść z dołączenia midostauryny po każdym cyklu chemioterapii konsolidującej; ELN — European LeukemiaNet; Ara-C — arabinozyd cytozynny; ID — intermediate-dose; <i>i.v.</i> (intravenous) — dożylnie; HD — high-dose; auto-HSCT (autologous hematopoietic stem cell transplantation) — przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; allo-HSCT (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) — przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; MSibD (matched sibling donor) — zgodny dawca rodzinny; MUD (matched unrelated donor) — zgodny dawca niespokrewniony Źródło: opracowanie własne na podstawie wytycznych PTOK			
1.10.5.1.2. Chorzy powyżej 60. roku życia			
Tabela 3. Leczenie indukujące u chorych na ostrą białaczkę szpikową w wieku ponad 60-65 lat			
Cykl	Schemat chemioterapii	Poziom rekomendacji	
DNR + Ara-C (DA)	DNR 60–90 mg/m ² /d., dni 1.–3. Ara-C 100–200 mg/m ² /d. <i>c.i.</i> , dni 1. –7.	IA	
IDA + Ara-C (IA)	IDA 10-12 mg/m ² /d., dni 1.–3. Ara-C 100–200 mg/m ² /d. <i>c.i.</i> , dni 1. –7.	IA	
DNR + Ara-C + kladrybina (DAC)	DNR 45 mg/m ² /d., dni 1.–3. Ara-C 100 mg/m ² /d. <i>c.i.</i> , dni 1. –7. Kladrybina 5 mg/m ² /d. w 2-godz. Infuzji przed Ara-C, dni 1.-5.	IB*	
*W populacji chorych młodszych (60–65 lat) cechujących się korzystnym i pośrednim ryzykiem cytogenetycznym; DNR — daunorubicyna; Ara-C — arabinozyd cytozynny; <i>c.i.</i> (continuous infusion) — ciągła infuzja dożylna; IDA — idarubicyna. Źródło: opracowanie własne na podstawie wytycznych PTOK			
Tabela 4. Leczenie poremisyjne u chorych na ostrą białaczkę szpikową w wieku ponad 60 -65 lat			

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje		
	Grupa ryzyka wg ELN	Schemat chemioterapii	Poziom rekomendacji
	Korzystne ryzyko	2–3 cykle konsolidujące z pośrednimi dawkami Ara-C (ID-Ara-C) — Ara-C 0,5–1 g/m ² co 12 h i.v./3 dni lub — Ara-C 1–1,5 g/m ² /d./5–6 dni	IIIB
	Pośrednie ryzyko	allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem od MSiB lub MUD*	IIA
		1–2 cykle konsolidujące z pośrednimi dawkami Ara-C (ID-Ara-C) — Ara-C 0,5–1 g/m ² co 12 h i.v./3 dni lub — Ara-C 1–1,5 g/m ² /d./5–6 dni	IIIC
	Wysokie ryzyko*	allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem od MSiB lub MUD*	IIA
		1–2 cykle konsolidujące z pośrednimi dawkami Ara-C (ID-Ara-C) — Ara-C 0,5–1 g/m ² co 12 h i.v./3 dni lub — Ara-C 1–1,5 g/m ² /d./5–6 dni	IIIC
<p>*U chorych z HCT-CI (Hematopoietic Cell Transplantation — Comorbidity Index) < 3; Ara-C — arabinozyd cytozyny; ID — intermediate-dose; i.v. (intravenous) — dożylnie; allo-HSCT (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) — przeszczepienie allogenicznego krwiotwórczego komórek macierzystych; MSiB (matched sibling donor) — zgodny dawca rodzinny; MUD (matched unrelated donor) — zgodny dawca niespokrewniony Źródło: opracowanie własne na podstawie wytycznych PTOK</p>			
<p>1. Jakość dowodów naukowych: I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją; II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru); III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub opinii ekspertów. 2. Kategorie rekomendacji: A — Wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej; B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej; C — Wskazania określone indywidualnie.</p>			
<p>European Society for Medical Oncology, ESMO 2020, Europa Link</p>	<p>TREATMENT AND OUTCOME OF NEWLY DIAGNOSED AML When a diagnosis of AML is made, a number of immediate decisions must be made. In patients in whom APL is suspected, immediate treatment with ATRA should be initiated, until confirmatory molecular and/or cytogenetic results are available [V, A]. Based on eligibility criteria and patient preference, all AML patients must be assigned to either standard induction and consolidation ChT or nonintensive treatment. Patients should be encouraged to participate in clinical trials whenever possible. First-line treatment of AML patients eligible for standard induction and consolidation ChT Recommendations for induction ChT. (...)CPX-351 is also recommended for FLT3-ITD- or FLT3-TKD-positive tAML or MRC-AML, as CPX-351 showed good efficacy in this subgroup [median OS (mOS) 10.25 versus 4.6 months], while very few MRC-AML and no tAML patients were treated in the RATIFY trial evaluating the FLT3 inhibitor midostaurin. For the remaining patients, 7 + 3 + midostaurin is recommended if they are FLT3-ITD or FLT3-TKD positive [I, A]. Midostaurin is approved for patients with a FLT3-ITD or FLT3-TKD mutation (defined by an AR ≥0.05) in combination with 7 + 3 induction ChT. The addition of midostaurin improved OS by 7.1% after 4 years to 51.4%. Consolidation treatment with ChT or autologous HCT. Patients in CR after induction ChT should undergo consolidation treatment with either ChT, autologous HCT (autoHCT) or alloHCT [I, A]. There are insufficient data to give a recommendation on the number of ChT cycles before auto/alloHCT, but the timing of alloHCT is usually determined by donor availability. Patients in CR with ELN favourable-risk AML should be consolidated with ChT [I, A], while autoHCT is an alternative and results in better RFS, but not OS, than ChT (e.g. in patients with CBF-AML or double-mutant CEBPA AML) [II, B]. (...) Patients treated with CPX-351 during induction may receive up to 2 consolidation cycles with CPX-351 with a reduced dose and 2 instead of 3 days of application compared with induction ChT. In FLT3-mutated patients, midostaurin is combined with consolidation ChT and up to 3 consolidation cycles should be applied in patients not undergoing alloHCT. If non-CBF-AML patients are treated with GO during induction, GO is optional in consolidation 1 and 2 in combination with cytarabine.</p>		

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	<p>At least 2 consolidation cycles are recommended in CR patients not undergoing alloHCT with cytarabine 1.5 g/m² every 12 hours on days 1-3 in patients <60-65 years of age, and a dose reduction to 1 g/m² in patients aged ≥60-65 years, taking biologic age into consideration [II, A].</p> <p>If alloHCT is not feasible in younger patients with adverse-risk cytogenetics, consolidation with amsacrine, cytarabine, etoposide/mitoxantrone, cytarabine (MACE/ MidAC) may be considered (OS 39% versus 0% after a median follow-up of 5.6 years) [II, B].</p> <p>Consolidation treatment with alloHCT. AML remains the most frequent indication for alloHCT. Key considerations before proceeding to alloHCT for consolidation in first or second CR include donor availability and patient fitness.</p> <p>Eligibility criteria. In CR1, alloHCT is indicated in patients with intermediate or adverse risk AML and age ≤75 years according to recommendations of ELN 2017, European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and American Society of Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) [II, A].</p> <p>Maintenance treatment after intensive ChT or alloHCT Maintenance treatment is approved only for midostaurin in patients who are in CR after induction and consolidation ChT (but not after alloHCT). Exploratory analysis of the RATIFY trial failed to clarify whether midostaurin maintenance contributes to the OS benefit of midostaurin; based on expert opinion, this treatment after ChT consolidation is not recommended [IV, D]. Importantly, midostaurin maintenance should not replace alloHCT in transplant candidates. Maintenance treatment with subcutaneous azacitidine in older AML patients who obtained CR after induction and consolidation treatment improved disease-free survival but not OS in a randomised study. Recently, maintenance treatment with oral azacitidine (CC-486) showed improved survival in patients ≥55 years of age who obtained CR after intensive ChT, but is currently not approved.</p> <p>The use of maintenance and pre-emptive treatment after alloHCT remains controversial. Therapeutic options include TKIs for FLT3-ITD-mutated AML, HMAs or donor lymphocyte infusions (DLIs). In a small randomised trial, maintenance with sorafenib after alloHCT in FLT3mut patients improved 2-year RFS in patients who were not pretreated with an FLT3 inhibitor. The results of ongoing larger randomised trials are required before maintenance sorafenib or midostaurin can be recommended after alloHCT in patients with FLT3-ITD-positive AML.</p> <p>Levels of evidence: I – Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity II – Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity III – Prospective cohort studies IV – Retrospective cohort studies or case-control studies V – Studies without control group, case reports, expert opinions</p> <p>Grades of recommendation: A – Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended B – Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended C – Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc.), optional D – Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended E – Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended</p>
<p>National Comprehensive Cancer Network, NCCN 2023, USA Link</p>	<p><u>INTENSIVE INDUCTION ELIGIBLE</u> <u>Induction eligible</u> AML with FLT3 mutation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Standard 7+3 (daunorubicin or idarubicin) + midostaurin (FLT3-ITD or TKD) (category 1) • Standard 7+3 (daunorubicin or idarubicin) + quizartinib (FLT3-ITD only) (category 1) <p>Cytogenetic changes consistent with MDS (AML with myelodysplasia-related changes [AML-MRC])</p> <ul style="list-style-type: none"> • Standard 7+3 (daunorubicin or idarubicin) (category 1) • CPX-351/dual-drug liposomal cytarabine and daunorubicin (category 1 for ≥60 y, category 2B for <60 y) • Decitabine (days 1–5) + venetoclax • Azacitidine + venetoclax • LDAC + venetoclax • Low-intensity therapy (azacitidine or decitabine) <p><u>AGE <60 y CONSOLIDATION THERAPY</u> AML with FLT3 mutation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Matched sibling or alternative donor HCT • HiDAC + midostaurin (FLT3-ITD or TKD) • HiDAC • HiDAC + quizartinib (FLT3-ITD only)

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Intermediate-dose cytarabine + daunorubicin + gemtuzumab ozogamicin (CD33 positive)</i> <p><u>AGE ≥60 y CONSOLIDATION THERAPY</u> <u>AML with FLT3 mutation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Intermediate-dose cytarabine + midostaurin (FLT3-ITD or TKD)</i> • <i>Intermediate-dose cytarabine + quizartinib (FLT3-ITD only)</i> • <i>Allogeneic HCT</i> <p><u>MAINTENANCE THERAPY</u> <u>Patient with intermediate or adverse risk disease:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Who received prior intensive chemotherapy and whose disease is now in remission</i> • <i>Completed no consolidation, some consolidation or a recommended course of consolidation and</i> • <i>No allogeneic HCT is planned</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Maintenance therapy with oral azacitidine until progression or unacceptable toxicity (category 1, preferred for age ≥55 y)</i> ○ <i>Maintenance therapy with HMA until progression or unacceptable toxicity</i> <ul style="list-style-type: none"> · <i>Azacitidine</i> · <i>Decitabine (category 2B)</i> <p><u>Post allogeneic HCT, in remission, and history of FLT3 mutation:</u> <u>FLT3 inhibitor maintenance:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Sorafenib (FLT3-ITD only)</i> • <i>Midostaurin (FLT3-ITD or TKD) (category 2B)</i> • <i>Gilteritinib (FLT3-ITD or TKD) (category 2B)</i> • <i>Quizartinib (FLT3-ITD only) (category 2B)</i> <p><u>Patient with history of FLT3-ITD mutation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Previously received quizartinib</i> • <i>No allogeneic HCT is planned</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>FLT3 inhibitor maintenance:</i> <ul style="list-style-type: none"> · <i>Quizartinib (FLT3-ITD only)</i> <p><u>NCCN Categories of Evidence and Consensus</u> <i>Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</i> <i>Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</i> <i>Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.</i> <i>Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate</i> <i>All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.</i></p>

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.3. Opinie ekspertów / organizacji pacjenckich

Informacje podstawowe

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Proszę podać nazwę organizacji.	Fundacja Na Rzecz Pomocy Chorym Na Białaczkę
2.	Proszę o podanie obszarów zdrowotnych, których dotyczy działalność organizacji.	Hematologia i hematatoonkologia- białaczki ostre i przewlekłe, chłoniaki, szpiczak mnogi, zaburzenia krzepnięcia, hemofilia, małopłytkowości, zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP), małopłytkowości immunologiczna (ITP.), niedokrwistości, anemia aplastyczna, hemofilia. Profilaktyka, edukacja, wsparcie leczenia.
3.	Jak wielu członków liczy organizacja?	10 + 15 wolontariuszy
4.	Proszę o informację, czy organizacja należy do zrzeszenia innych organizacji międzynarodowych (jeśli tak, to do jakiego).	Bezpośrednio nie, pośrednio poprzez Polską Koalicję Pacjentów Onkologicznych, która należy do know AML

Wpływ choroby na życie u pacjentów z ostrą białaczką szpikową

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Jak ostra białaczka szpikowa wpływa na codzienne życie pacjenta? (np. objawy, utrata zdolności do pracy, utrata pewności siebie przy wychodzeniu z domu, niezdolność do prowadzenia pojazdów, wykluczenie społeczne, skutki emocjonalne i psychologiczne, tj. strach, niepokój, niepewność, samotność/izolacja, czynności, które pacjenci uważają za trudne lub niewykonalne, wsparcie wymagane do codziennego życia (fizyczne lub emocjonalne).	Ostra białaczka szpikowa to ciężka choroba, która znacząco zmienia życie pacjentów – zarówno przez objawy związane z samą chorobą jak i te związane z leczeniem. Objawy: osłabienie, związane z niedokrwistością, gorączka, upośledzeniem odporności, objawy skazy (krwawienia, wybroczyny, siniaki), objawy leukostazy, nacieczenia narządów, bóle brzucha m.in. związane z powiększeniem wątroby, śledziony, infekcją i objawy otrzewnowe utrata zdolności do pracy- pacjenci tracą pracę i zdolność do utrzymania się samodzielnego utrata pewności siebie przy wychodzeniu z domu -lęk przed infekcjami niezdolność do prowadzenia pojazdów – częściowo, część prowadzi, jednak tak duże osłabienie nie pozwala. wykluczenie społeczne – pacjenci są inaczej postrzegani z ciężką chorobą z licznymi ograniczeniami, skutki emocjonalne i psychologiczne, tj. strach, niepokój, niepewność, samotność/izolacja, czynności, które pacjenci uważają za trudne lub niewykonalne – wizyta w sklepie, centrum handlowym, długie wycieczki wsparcie jest wymagane do codziennego życia (fizyczne i emocjonalne), stosowane tylko u niektórych pacjentów, a powinno być u każdego w formie profilaktycznej.
2.	Proszę o wskazanie pacjentów najbardziej dotkniętych jednostką chorobową (np. mężczyźni/kobiety, dzieci, grupy etniczne).	Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 65–70 lat. Jednak psychologiczne aspekty najbardziej odczuwają młodzi dorośli i osoby w wieku do ok 40 lat.

3.	Proszę o wskazanie wyzwań w zarządzaniu przedmiotową chorobą, gdy pacjenci cierpią również na inne schorzenia.	Odpowiednie leczenie każdej z chorób towarzyszących oraz licznych powikłań internistycznych leczenia hematologicznego przez hematologa wymaga bardzo szerokiej wiedzy internistycznej i interdyscyplinarnego podejścia do leczenia zwłaszcza pacjentów leczonych intensywnie.
4.	Jakie są inne problemy/potrzeby pacjentów z ostrą białaczką szpikową (np. dostępność do rehabilitacji, wsparcia psychologicznego, leczenia bólu, wsparcia żywieniowego, itp.).	Potrzeba wsparcia psychologicznego od początku choroby, telefon zaufania dla pacjentów, rehabilitacja dostosowana pod chorobę, obecnie prawie jej nie ma, turnusy rehabilitacyjno-psychologiczne, wsparcie żywieniowe dostosowane do sytuacji pacjenta, miejsca przebywania (szpital, dom), rodzaju choroby.

Doświadczenie z obecnie dostępnymi opcjami terapeutycznymi

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Proszę wskazać główne terapie/technologie medyczne obecnie stosowane przez pacjentów w tym schorzeniu i sposób ich stosowania (postać farmaceutyczna, miejsce terapii (domu, szpital, itp.), dawka, częstotliwość terapii i łatwość dostępu).	<p>Po ustaleniu dokładnego rozpoznania, czynników ryzyka i chorób współistniejących wyznacza się plan leczenia dający największą szansę na wyleczenie przy najmniejszym ryzyku, który już na początku powinien uwzględniać docelowe przeprowadzenie allo-HCT. Leczenie indukujące remisję jest bardzo podobne w różnych podtypach AML z wyjątkiem APL; może zachodzić konieczność jego modyfikacji zależnie od chorób współistniejących, stanu ogólnego i wieku chorego. Leczenie po uzyskaniu remisji jest z kolei dostosowane do grupy rokowniczej i poziomu MRD.</p> <p>1. Indukcja remisji: polichemioterapia mająca na celu możliwie jak najszybszą i najbardziej doszczętną eradykację masy komórek białaczkowych oraz przywrócenie normalnej hematopoezy. Standardowo: antracyklina (daunorubicyna(i) lub idarubicyna), cytarabina (Ara-C) i ew. kładrybina lub lek ukierunkowany na zmiany molekularne (midostauryna w AML z mutacją FLT3, gemtuzumab ozogamycyny w AML z mutacjami CBF i ekspresją CD33). Regeneracja szpiku i remisja występują zwykle po 4 tyg. od rozpoczęcia leczenia.</p> <p>U chorych na AML >75. rż. lub ze współistniejącymi chorobami wykluczającymi intensywną chemioterapię → wenetoklaks w skojarzeniu z lekiem hipometylującym (azacytydyną, decytabiną) lub z niskodawkowaną Ara-C (LD Ara-C) albo glasdegib, albo iwosydenib (AML z mutacją IDH1).</p> <p>W AML związanej z wcześniejszym leczeniem (chemio- i/lub radioterapią) i AML związanej ze zmianami mielodysplastycznymi → CPX-351 (preparat zawierający w liposomach cytarabinę i daunorubicynę).</p>

		<p>2. Konsolidacja remisji: faza leczenia po uzyskaniu całkowitej remisji, mająca na celu usunięcie minimalnej (in. mierzalnej) choroby resztkowej</p> <p>(MRD), czyli obecność komórek białaczkowych, które przetrwały w liczbie niewykrywalnej za pomocą podstawowych badań, a dającej się ujawnić za pomocą cytometrii przepływowej lub metod molekularnych; duże dawki Ara-C z ew. modyfikacjami; optymalną metodę konsolidacji wybierz w oparciu o grupę rokowniczą:</p> <p>1) w grupie rokowania korzystnego zaleca się 3–4 cykle</p> <p>2) w grupie rokowania pośredniego i niekorzystnego konsolidację ogranicza się tak, aby zapewnić jak najlepszą CR z MRD(–) i jednocześnie nie opóźniać wykonania allo-HCT.</p> <p>3. Leczenie pokonsolidacyjne w CR1: ma na celu zapobieganie nawrotowi choroby:</p> <p>1) u chorych z grupy o niekorzystnym i pośrednim rokowaniu:</p> <p>a) allo-HCT od zgodnego w HLA dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego, a w razie zbyt długiego poszukiwania – od dawcy haploidentycznego (śmiertelność zależna od HCT 15–20%) u chorych >50. rż. lub z chorobami współistniejącymi rozważ kondycjonowanie o zredukowanej intensywności (RIC) lub niemieloablacyjne</p> <p>b) auto-HCT (śmiertelność zależna od HCT <5%) rozważ w grupie pośredniego rokowania, gdy nie ma dawcy lub gdy występują przeciwwskazania do allo-HCT</p> <p>2) u chorych o korzystnym rokowaniu po uzyskaniu CR i podaniu konsolidacji monitoruj remisję na poziomie MRD. Alternatywą jest auto-HCT po przeprowadzeniu 1–2 cykli konsolidujących. Jeżeli występują dodatkowe czynniki obciążające rokowanie (mutacja KIT w >25% blastów, duża leukocytoza w chwili rozpoznania, dodatnia MRD po konsolidacji), indywidualnie rozważ allo-HCT.</p> <p>Leczenie podawane jest szpitalnie a leku doustne mogą być kontynuowane w domu.</p>
2.	<p>Proszę określić wpływ obecnie dostępnych terapii na najbardziej dotkliwe aspekty choroby (np. objawy, poprawa oddychania, połykania, chodzenia, zdolność do ubierania się, pracy, uczenia się, kontaktów towarzyskich).</p>	<p>Uzyskanie remisji, redukcja objawów, wycofanie zaburzeń krzepnięcia, częstych infekcji, poprawa wydolności fizycznej pacjentów, chodzenia, poprawa funkcji codziennych, poprawa zdrowia psychicznego, pacjent wyleczony wraca do pracy, na studia.</p>

3.	Proszę wymienić najważniejsze korzyści płynące z obecnie stosowanych terapii.	<p>Leczenie intensywne: Uzyskanie remisji wolnej od leczenia przy jak najmniejszej ilości działań niepożądanych, powikłań.</p> <p>Leczenie nieintensywne: stabilizacja choroby, uzyskanie remisji lub częściowej remisji zależnej od kontynuowanego leczenia, uniezależnienie pacjenta od hospitalizacji, poprawa wydolności fizycznej do samodzielnego codziennego funkcjonowania.</p>
4.	Proszę wskazać obciążenia, jakie obecnie stosowane terapie nakładają na codzienne życie pacjenta (np. wpływ na różnych etapach choroby, przerwa w pracy, wizyty w klinice w celu otrzymania podawanych leków, trudności w korzystaniu z technologii, wyzwania związane z powrotem do zdrowia po leczeniu, konieczność rehabilitacji, wizyty w klinice w celu wykonania zabiegów i badań).	<p>Pacjenci leczeni intensywnie są przez cały okres leczenia, który zakończony jest przeszczepem szpiku praktycznie wyłączeni z codziennego życia. Praca praktycznie niemożliwa, ewentualnie łagodna umysłowa zdalna, odległość od Ośrodka leczącego nawet 150 km, długotrwały dojazd na wizyty ambulatoryjne, natomiast podczas hospitalizacji odległość ogranicza osoby bliskie w częstych wizytach. Wyzwaniem jest leczenie wspomagające które ułatwia szybszy powrót do zdrowia. Czasami osoby z powikłaniami chemioterapii wymagają rehabilitacji w powodu długiego pozostania w łóżku.</p> <p>Pacjenci leczeni nieintensywnie: ciągłe hospitalizacje celem podania leczenia parenteralnego, długotrwałe podróże do szpitala, często osoby starsze potrzebują osoby towarzyszącej do podróży, hospitalizacje celem przetoczeniu preparatów krwiopochodnych, liczne kontrole ambulatoryjne.</p>
5.	Proszę wymienić działania niepożądane obecnie stosowanych terapii, które są trudne do tolerowania przez pacjentów.	Infekcje, osłabienie, zmęczenie, reakcje alergiczne w tym skórne, dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego
6.	Proszę wskazać obawy/ zagrożenia/ obciążenia dotyczące długoterminowego stosowania aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych.	Obawą jest brak uzyskania remisji lub kontroli choroby ze względu na dużą różnorodność podtypów ostrej białaczki szpikowej. Może okazać się, że pacjent nie uzyskuje remisji, bo nie był leczony lekiem, który działa w danym podtypie choroby. Wtedy kosztowna terapia, która została zastosowana nie przynosi efektu.
7.	Jeśli obecna terapia jest produktem leczniczym, jakie są wyzwania związane z przyjmowaniem go zgodnie z zaleceniami lub w jaki sposób modyfikowane jest dawkowanie? (np. dzielenie dawek w celu uniknięcia działań niepożądanych lub pominięcie dawek z powodu wystąpienia działań niepożądanych).	Wyzwaniem jest stosowanie leku, który nie wywołuje działań niepożądanych, aby terapie można było stosować zgodnie z wytycznymi i aby efekt działania leku był największy. W przypadku powikłań np. wątrobowych, nerkowych, dostosowywana jest dawka leku zgodnie z CHPL a czasem nawet odroczone.

Oczekiwania dotyczące ocenianej technologii medycznej Vanflyta (kwizartynib)

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Dla osób bez doświadczenia w stosowaniu Vanflyta , jakie są ogólne oczekiwania wobec nowych terapii/technologii medycznych?	<p>Nowe leki działają coraz bardziej wybiórczo poprzez wybieranie poszczególnych mechanizmów sygnałowych w komórkach patologicznych. W przypadku Vanflyta (kwizartynib) jest 2. generacją inhibitorem receptorowym kinazy tyrozynowej FLT3, hamującym dalszą sygnalizację i blokując proliferację komórek zależną od FLT3-ITD.</p> <p>Oczekiwania to szybsze uzyskiwanie remisji przy minimalnych działaniach ubocznych.</p>
2.	<p>Proszę wymienić korzyści, których oczekują pacjenci z zastosowania ocenianej technologii w aspekcie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przebiegu choroby, • objawów, • bólu, • stopnia niepełnosprawności, • zdrowia psychicznego, • jakości życia, • łatwości stosowania, • miejsca terapii, • innych aspektów. 	<p>Korzyści w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przebiegu choroby – szybsze lub w ogóle osiągnięcie całkowitej remisji (complete remission, CR) • objawów – mniej objawów niepożądanych • bólu-zmniejszenie dolegliwości • stopnia niepełnosprawności – zmniejszenie poprzez CR • zdrowia psychicznego – poprawa poprzez uzyskanie CR • jakości życia – poprawa na etapie leczenia, ocena kwestionariuszami do tego przeznaczonymi • łatwości stosowania -preferowany lek doustny • miejsca terapii - domowa • innych aspektów – brak ograniczeń dietetycznych
3.	<p>Proszę wymienić obawy/zagrożenia odczuwane przez pacjentów, związane z zastosowaniem ocenianej technologii w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aspektów choroby, dla których oceniane leczenie jest nieskuteczne lub leczenie może skutkować pogorszeniem przebiegu choroby; • Wszelkich trudności związanych z przyjmowaniem leczenia (np. zastrzyki zamiast tabletek, wszelkie szkolenia potrzebne do korzystania z urządzeń medycznych, ryzyko związane z nieprawidłowym stosowaniem); • Wszelkich działań niepożądanych (ich rodzaj i liczba, jak często występują, jak długo trwają, jak poważne są). Proszę opisać, jakie działania niepożądane osoby chore są skłonne zaakceptować lub tolerować, a które byłyby trudne 	<ul style="list-style-type: none"> • Aspektów choroby, dla których oceniane leczenie jest nieskuteczne lub leczenie może skutkować pogorszeniem przebiegu choroby; Nowe leki mają mało badań klinicznych, które mówią o skuteczności danego leczenia, brak danych real world evidence (RWE), przez co pacjenci obawiają się o skuteczność proponowanej terapii oraz o nowe działania niepożądane. • Wszelkich trudności związanych z przyjmowaniem leczenia (np. zastrzyki zamiast tabletek, wszelkie szkolenia potrzebne do korzystania z urządzeń medycznych, ryzyko związane z nieprawidłowym stosowaniem) Lek jest podawany doustnie i najczęstsze obawy związane są z zapomnieniem zabrania leku ze sobą podczas wyjazdu, przechowywaniem leku, transportowaniem w ciepłe dni. Następnie pacjenci wymieniają obawy o objawy z przewodu pokarmowego przy leku doustnym. • Wszelkich działań niepożądanych (ich rodzaj i liczba, jak często występują, jak długo trwają, jak poważne są). Proszę opisać, jakie działania niepożądane osoby chore są skłonne zaakceptować lub tolerować, a które byłyby trudne Działanie niepożądane grade 1 i 2 wg CTCAE są akceptowalne przy odczuwaniu efektu terapii danym lekiem, np. łagodna wysypka, łagodne dolegliwości z przewodu pokarmowego np bóle brzucha, okresowa biegunka, luźne stolce. Ponadto

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
	<p>do zaakceptowania lub tolerowania i dlaczego;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wszelkich skutków finansowych dla chorych lub ich rodzin (np. koszty dojazdów do szpitala, koszty zatrudnienia opiekuna, itp.); • Innych obaw niewymienionych powyżej. 	<p>łagodne zaburzenia rytmu serca, ciśnienia tętniczego, zaburzenia funkcji wątroby.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wszelkich skutków finansowych dla chorych lub ich rodzin (np. koszty dojazdów do szpitala, koszty zatrudnienia opiekuna, itp.); <p>Pacjenci boją się zawsze, że nowa terapia zacznie przynosić efekty lecznicze i potem zabraknie środków na finansowanie jej. Lek podawany doustnie, wydawany przy cyklu standardowej terapii, brak innych zagrożeń finansowych.</p> <p>Innych obaw niewymienionych powyżej.</p> <p>-</p>

Doświadczenie z ocenianą technologią medyczną Vanflyta (kwizartynib)

Proszę wymienić pozytywne i negatywne skutki stosowania leczenia, zgłaszane przez pacjentów przyjmujących **Vanflyta**.

Brak doświadczeń - lek niedostępny dotychczas w Polsce

Dodatkowe informacje

Proszę o podanie wszelkich dodatkowych informacji, które mogą być pomocne dla analityków Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Ważne jest zapewnienie dostaw leku, aby nie brakowało go w początkowej fazie, z poziomu procesu administracyjnego „polskie opakowanie” ułatwia zamawianie leku. Ponadto lepiej jest odbierane przez pacjentów.

11.4. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych

Tabela 42. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących kwizartynibu w leczeniu nowo zdiagnozowanej AML

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
nie	NCT03552029: A Phase 1 Study of Milademetan in Combination With Quizartinib in Subjects With FLT3-ITD Mutant Acute Myeloid Leukemia That Are Relapsed/Refractory, or Newly Diagnosed and Unfit for Intensive Chemotherapy	I	Zakończone (na podstawie decyzji Sponsora)	pierwsza lub druga	12.12.2018	01.04.2021	01.04.2021	10	Link	20.05.2022
bd	NCT03723681: A Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Quizartinib in Combination With Standard Induction Therapy and Consolidation Therapy in Chinese Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia	I	Zakończone	pierwsza	05.11.2018	03.03.2022	03.03.2022	7	Link	
bd	NCT02834390: Phase 1b, Open-label, Dose Escalation Study of Quizartinib in Combination With Induction and Consolidation Chemotherapy in Japanese Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML)	I	Zakończone	pierwsza	12.08.2016	19.10.2017	19.10.2017	7	Link	19.08.2021

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
tak	NCT02668653: A Phase 3, Double-Blind, Placebo-controlled Study of Quizartinib Administered in Combination With Induction and Consolidation Chemotherapy, and Administered as Continuation Therapy in Subjects 18 to 75 Years Old With Newly Diagnosed FLT3-ITD (+) Acute Myeloid Leukemia (QuANTUM First)	III	Zakończone	pierwsza	01.08.2016	13.08.2021	16.06.2023	539	Link	18.11.2023
bd	NCT04107727: A 2:1 Randomized Phase II Trial to Compare the Efficacy and Safety of Standard Chemotherapy Plus Quizartinib Versus Standard Chemotherapy Plus Placebo in Adult Patients With Newly Diagnosed FLT3 Wild-type AML	II	Aktywne, nie rekrutuje	pierwsza	05.09.2019	09.2024	09.2024	273	Link	
bd	NCT03661307: A Phase I/II Study of Quizartinib in Combination With Decitabine and Venetoclax for the Treatment of Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML)	I/II	Aktywne, nie rekrutuje	pierwsza lub kolejne	31.10.2018	01.01.2026	01.01.2026	72	Link	
bd	NCT04128748: A Phase I/II Study of Liposomal Cytarabine and Daunorubicin (CPX-351) in Combination With Quizartinib in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) and High	I/II	Aktywne	pierwsza lub kolejne	27.05.2020	31.12.2025	31.12.2025	52	Link	19.11.2020 ^a

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
	Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS)									
bd	NCT04047641: A Combination of Cladribine, Idarubicin, Cytarabine (CLIA) and Quizartinib for the Treatment of Patients With Newly Diagnosed or Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) and High-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS))	I/II	Rekrutuje	pierwsza lub kolejne	22.10.2019	31.12.2025	31.12.2025	- (szacowana liczba uczestników:80)	Link	
nie	NCT01892371: Phase I/II Study of the Combination of Quizartinib (AC220) With 5-Azacytidine or Low-Dose Cytarabine for the Treatment of Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) and Myelodysplastic Syndrome (MDS)	I/II	Zakończone	pierwsza lub kolejne	12.11.2013	07.02.2023	07.02.2023	200	Link	
bd	NCT04676243: Randomized Study in Newly Diagnosed AML With FLT3-ITD Comparing Daunorubicin/ Cytarabine or Idarubicin/Cytarabine and Quizartinib to Physician's Choice	III	Wycofane (badanie okazało się niewykonalne)	pierwsza	05.2022	05.2025	12.2025	0	Link	

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
bd	NCT04687761: A Phase I-II, Multicentre, Open Label Clinical Trial to Assess the Safety and Tolerability of the Combination of Low-dose Cytarabine or Azacitidine, Plus Venetoclax and Quizartinib in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Patients Aged Equal or More Than 60 Years Old Ineligible for Standard Induction Chemotherapy	I/II	Rekrutuje	pierwsza	04.11.2020	11.2024	11.2024	- (szacowana liczba uczestników:84)	Link	
nie	NCT01390337: A Phase 1 Study of AC220 (ASP2689) in Combination With Induction and Consolidation Chemotherapy in Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia	I	Zakończone	pierwsza	10.2011	02.2015	02.2015	19	Link	

^a M. Jentsch, ELN risk stratification and outcomes in secondary and therapy-related AML patients consolidated with allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2021 Apr;56(4):936-945.

bd- brak danych

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [data dostępu: 27.11.2023] i <https://www.biomedtracker.com/> [data dostępu: 27.11.2023].

11.5. Strategie wyszukiwania

Tabela 43. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Vanflyta w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 04.01.2024)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Vanflyta OR quizartinib OR AC220 OR AC-220	88
#2	acute myeloid leukemia* OR acute nonlymphoblastic leukemia* OR acute non-lymphoblastic leukemia* OR acute myelogenous leukemia* OR acute myeloid leukemia* OR acute myeloblastic leukemia* OR acute myelocytic leukemia* OR acute myelogenous leukemia* OR acute nonlymphocytic leukemia* OR acute nonlymphocytic leukemia* OR acute non-lymphocytic leukemia* OR AML OR ANLL	7 358
#3	FLT3 ITD OR FMS like Tyrosine Kinase 3 internal tandem duplication OR fetal liver tyrosine kinase 3 internal tandem duplication OR FLT3* OR Feline McDonough Sarcoma-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication	736
#4	initial treatment OR first-line treatment OR first-line therapy OR newly diagnosed	102 410
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	33

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 44. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Tibsovo w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 04.01.2024)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "random*" OR "trial"	2 495 008
#2	Vanflyta OR quizartinib OR AC220 OR AC-220	332
#3	acute myeloid leukemia* OR acute nonlymphoblastic leukemia* OR acute non-lymphoblastic leukemia* OR acute myelogenous leukemia* OR acute myeloid leukemia* OR acute myeloblastic leukemia* OR acute myelocytic leukemia* OR acute myelogenous leukemia* OR acute nonlymphocytic leukemia* OR acute nonlymphocytic leukemia* OR acute non-lymphocytic leukemia* OR AML OR ANLL	104 651
#4	FLT3-ITD OR FMS-like Tyrosine Kinase 3 internal tandem duplication OR fetal liver tyrosine kinase 3 internal tandem duplication OR FLT3* OR Feline McDonough Sarcoma-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication	8 504
#5	initial treatment OR first-line treatment OR first-line therapy OR newly diagnosed	1 108 655
#6	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5	12

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

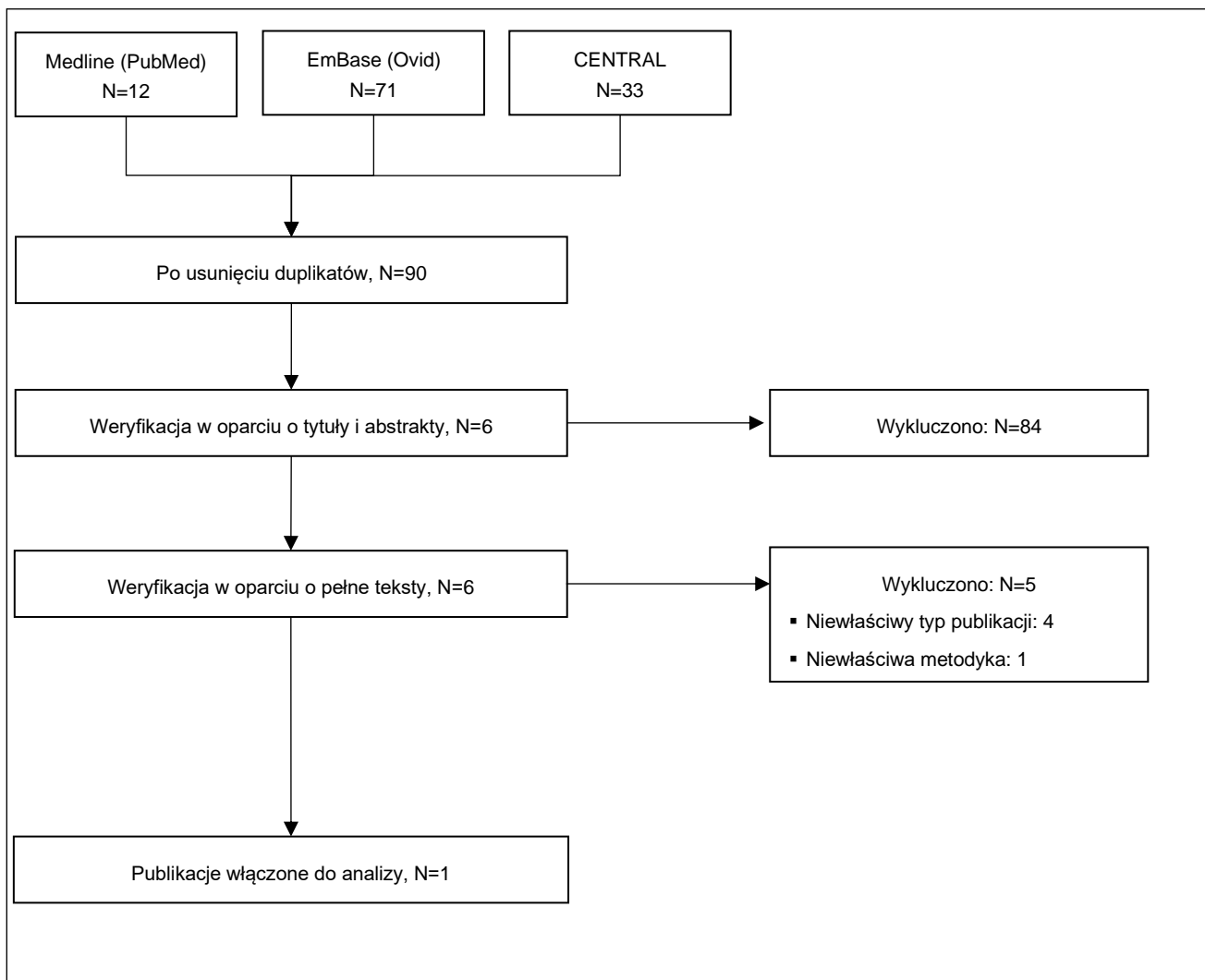
Tabela 45. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Vanflyta w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 04.01.2024)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"random*".af.	2 291 524
#2	randomized controlled trial.af.	1 085 271
#3	controlled clinical trial.af.	502 500
#4	placebo.af.	533 754
#5	clinical trials.af.	528 882
#6	(Vanflyta OR quizartinib OR AC220 OR AC-220).af.	1 700
#7	(acute myeloid leukemia* OR acute nonlymphoblastic leukemia* OR acute non-lymphoblastic leukemia* OR acute myelogenous leukemia* OR acute myeloid leukemia* OR acute myeloblastic leukemia* OR acute myelocytic leukemia* OR acute myelogenous leukemia* OR acute nonlymphocytic leukemia* OR acute nonlymphocytic leukemia* OR acute non-lymphocytic leukemia* OR AML OR ANLL).af.	137 484
#8	(FLT3-ITD OR FMS-like Tyrosine Kinase 3 internal tandem duplication OR fetal liver tyrosine kinase 3 internal tandem duplication OR FLT3* OR Feline McDonough Sarcoma-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication).af.	20 083
#9	(initial treatment OR first-line treatment OR first-line therapy OR newly diagnosed).af.	249 826

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#10	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	3 024 303
#11	6 AND 7 AND 8 AND 9 AND 10	71

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.6. Diagram selekcji publikacji



Rysunek 6. Diagram selekcji publikacji

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT

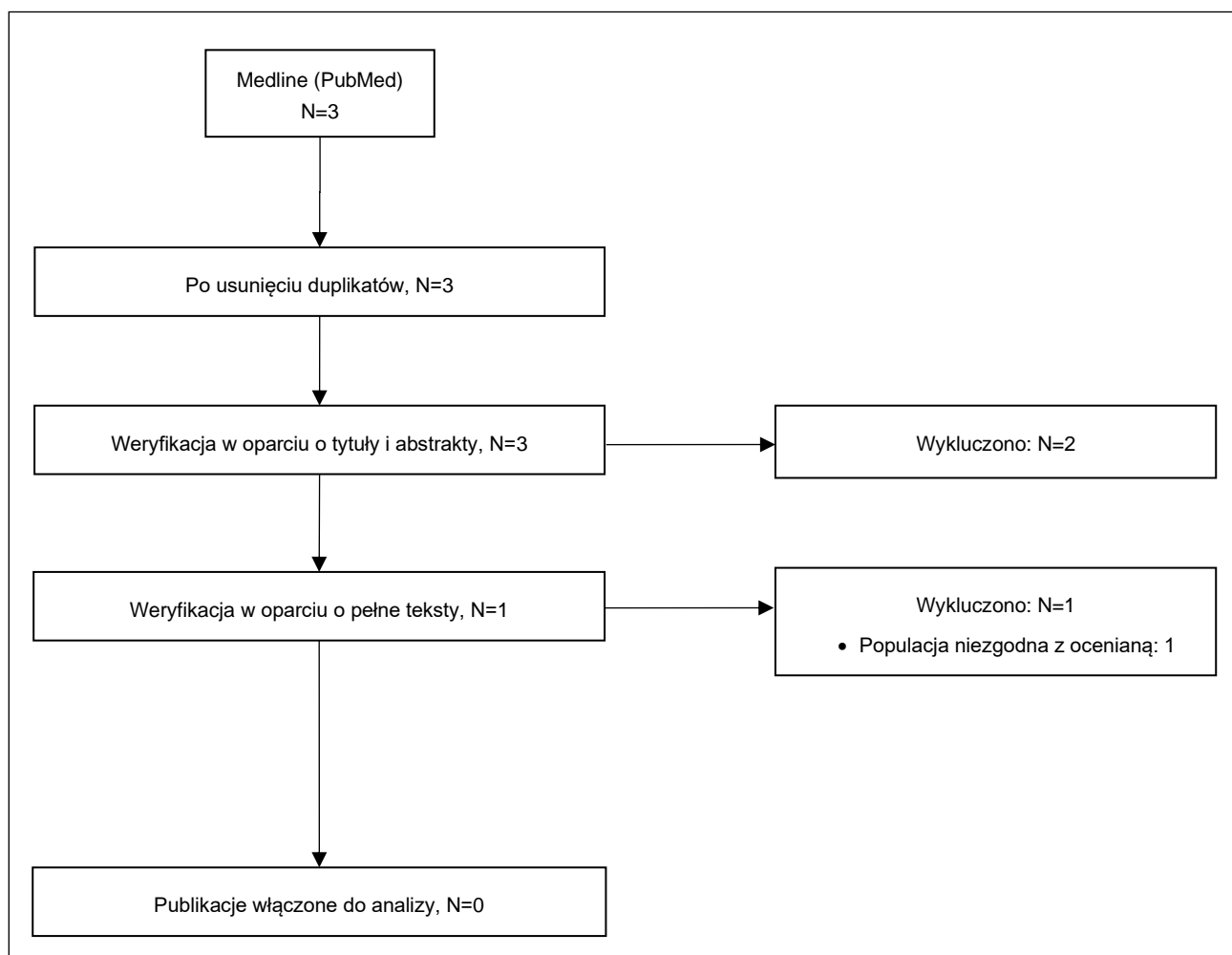
11.7. Strategia wyszukiwania HTA

Tabela 46. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed dla leku Vanflyta [data ostatniego wyszukiwania 04.01.2024]

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 744 261
#2	(Vanflyta) OR (quizartinib)	296
#3	(#1) AND (#2)	3

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.8. Diagram selekcji HTA



Rysunek 7. Diagram selekcji analiz HTA

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.