



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
www.aotmit.gov.pl

**Inaqovi (decytabina+cedazurydyna)
we wskazaniu:
do stosowania w monoterapii u dorosłych
pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą
białaczką szpikową (ang. *acute myeloid
leukaemia, AML*), którzy nie kwalifikują się
do standardowej chemioterapii indukcyjnej.**

Opracowanie analityczne

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

Nr: WS.425.20.2023

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	17
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	18
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	18
3.5 Horizon scanning.....	18
3.6 Opinie ekspertów klinicznych/organizacji pacjenckich.....	19
3.7 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna	19
3.8 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	19
4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	21
4.1 Szacowanie wielkości populacji	21
4.1.1. Opis metodyki	21
4.1.2. Wyniki oszacowań	22
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	22
5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	23
5.1 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	23
5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych	23
5.3 Opis badań	24

5.4	Kryteria populacji docelowej.....	25
5.5	Ocena jakości badań.....	27
5.5.1.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE	27
5.5.2.	Opis komparatora.....	27
5.5.3.	Opis punktów końcowych.....	27
5.5.4.	Ocena innych elementów jakości badania	28
5.5.5.	Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	28
5.5.6.	Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	28
5.6	Podsumowanie jakości materiału dowodowego	29
6	OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	30
6.1	Ocena skuteczności klinicznej	30
6.2	Ocena bezpieczeństwa stosowania	33
6.3	Podsumowanie siły interwencji	37
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	39
7.1	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora.....	39
7.1.1.	Założenia	39
7.1.2.	Dane wejściowe	40
7.1.3.	Wyniki	40
7.2.	Model farmakoekonomiczny	43
7.3.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	43
7.4.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	43
7.6	Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	44
8.	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....	45
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego	45
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>).....	45
8.3.	Niepewność dodatkowych danych	45
8.4.	Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego	45
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	45
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	45
9.	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....	46
9.1.	Populacja docelowa	46
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności.....	46
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne	46
10.	PIŚMIENNICTWO	47
11.	ZAŁĄCZNIKI	49
11.1.	Fragmenty EPAR	49
11.2.	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	49
11.3.	Opinie ekspertów klinicznych i organizacji pacjenckich	52
11.4.	Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych	58

11.5. Strategie wyszukiwania	60
11.6. Diagram selekcji publikacji	61
11.7. Strategia wyszukiwania HTA.....	61

WYKAZ SKRÓTÓW

%LINE	% demetylacji (hipometylacji) elementów nukleotydowych o długich odstępach (ang. <i>long interspersed nucleotide elements 1</i>)
AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AL	ostra białaczka (ang. <i>acute leukaemia</i>)
AML	ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukaemia</i>)
AUC	pole pod krzywą (ang. <i>area under the curve</i>)
BOR	najlepsza odpowiedź całkowita (ang. <i>best objective response</i>)
CDA	deaminaza cytydyny (ang. <i>cytidine deaminase</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
CRh	CR z częściowym wyleczeniem hematologicznym
CRi	CR z niepełnym odzyskaniem liczby krwinek
CRp	CR z niepełnym odzyskaniem płytek krwi
DOCR	czas trwania całkowitej odpowiedzi (ang. <i>duration of complete response</i>)
DoR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
ECOG	(ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	(ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
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>)
HMA	środki hipometylujące (ang. <i>hypomethylating agents</i>)
ILD	śródmiąższowa choroba płuc (ang. <i>interstitial lung disease</i>)
IV	dożylnie
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDAC	niska dawka cytarabiny (ang. <i>low-dose cytarabine</i>)
LoA	prawdopodobieństwo zatwierdzenia (ang. <i>likelihood of approval</i>)
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>Life Years gained</i>)
NCCN	(ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NE	nie do oszacowania (ang. <i>not estimable</i>)
OPA	Opinia Prezesa Agencji
ORP	Opinia Rady Przejrzystości
ORR	odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
SD	stabilna choroba (ang. <i>stable disease</i>)
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment- emergent adverse event</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

WHO
YLL

Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organisation*)
utrącone lata życia (ang. *Years of Life Lost*)

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1 Przedmiot analizy

Produkt leczniczy Inaqovi jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML), którzy nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukcyjnej.

Oceniana technologia to połączenie decytabiny i cedazurydyny (kod ATC: L01BC58). Indukowana przez decytabinę hipometylacja w komórkach nowotworowych może przywrócić normalne funkcjonowanie genów, które mają kluczowe znaczenie dla kontroli różnicowania i proliferacji komórek. Deaminaza cytydyny (ang. *cytidine deaminase*, CDA) jest enzymem odpowiedzialnym za rozkład nukleozydów cytydynowych, w tym analogu cytydyny - decytabiny. Decytabina jest nukleozydowym inhibitorem metabolicznym. Doustne podawanie cedazurydyny z decytabiną zwiększa ogólnoustrojową ekspozycję na decytabinę poprzez hamowanie metabolizmu pierwszego przejścia decytabiny w jelitach i wątrobie przez enzym deaminazę cytydyny (ang. *cytidine deaminase*, CDA). Mechanizm działania decytabiny jest dobrze poznany i szeroko wykorzystywany w leczeniu ostrej białaczki szpikowej. Nie odnaleziono jednak informacji o takim połączeniu właściwości obu substancji i połączeniu mechanizmów ich działania w stosowanych obecnie lekach w leczeniu ostrej białaczki szpikowej.

Produkt leczniczy Inaqovi nie posiada statusu leku sierociego. Badania wymagane do diagnostyki i monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Ostra białaczka szpikowa (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) jest zaburzeniem klonalnym spowodowanym złośliwą transformacją szpikowych komórek macierzystych lub komórek progenitorowych, które nie ulegają normalnemu różnicowaniu. AML jest najczęstszą postacią ostrej białaczki u dorosłych, z częstością występowania rosnącą wraz z wiekiem i najkrótszym przeżyciem (5-letnie przeżycie 24%). Nieleczona AML jest szybko postępującą i śmiertelną chorobą, która wymaga natychmiastowego leczenia. Tylko 20% pacjentów z AML >70 lat żyje 1 rok po rozpoznaniu. Oprócz wieku, inne niekorzystne wskaźniki prognostyczne w AML obejmują: nieprawidłowości genetyczne, wcześniejszą ekspozycję na chemikalia, promieniowanie lub chemioterapię lub historię innego zaburzenia hematologicznego.

U pacjentów w młodszym wieku, stanowiących mniejszość chorych, najczęściej stosuje się intensywną chemioterapię i allogeniczny przeszczep komórek macierzystych. Natomiast pacjenci niekwalifikujący się do terapii indukcyjnej (zazwyczaj powyżej 65 r.ż. lub ze znaczącymi chorobami współistniejącymi) są często leczeni środkami hipometylującymi (ang. *hypomethylating agents*, HMA), takimi jak: decytabina (Dacogen) i azacytydyna (Vidaza), które zostały zatwierdzone przez EMA.

Wszystkie odnalezione dokumenty wytycznych praktyki klinicznej przedstawiają postępowanie w przypadku pacjentów z nowozdiagnozowaną, ostrą białaczką szpikową, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii indukującej. Każdy z odnalezionych dokumentów, za wyjątkiem ASCO 2018 zaleca stosowanie decytabiny, będącej przedmiotem niniejszego opracowania. Nie odnaleziono natomiast informacji o stosowaniu decytabiny w połączeniu z cedazurydyną, a jedynie z wenetoklaksem (NCCN 2023).

Produkt leczniczy Inaqovi nie był wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Substancja czynna wenetoklaks była oceniana we wskazaniu ostra białaczka szpikowa, jednak nie sprecyzowano linii leczenia, ani faktu, czy dedykowana była osobom dorosłym z nowo rozpoznaną AML, które nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukcyjnej. Uzyskała natomiast pozytywną opinię dotyczącą zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Z dodatkowych komparatorów wyłonionych podczas analizy wytycznych substancje czynne decytabina i cedazurydyna nie były oceniane przez AOTMiT.

Aktualnie w Polsce, w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10:C92.0)”, refundowana jest terapia wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną. Ponadto, w ramach chemioterapii dostępne są: azacytydyna, hydroksykarbamid, 6-merkaptopuryna oraz melfalan.

Dodatkowo na podstawie analizy dostępnych wytycznych praktyki klinicznej oraz opcji refundowanych, wyłoniono możliwie najlepszy komparator w warunkach polskich – wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną, który dostępny jest w ramach programu lekowego B.114. Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.0).

1.3 Wielkość populacji docelowej

Roczna liczba nowych przypadków ostrej białaczki szpikowej u osób dorosłych, niekwalifikujących się do standardowej chemioterapii indukcyjnej oszacowana została na 550 (470-620) osób rocznie, a szacowana docelowa populacja leczona za pomocą Inaqovi w skali roku wynosi 180 (120-280) osób.

Szacowana mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 8,8 miesiąca (5,8 – 12,2) - w związku z tym nie należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnych latach. Oszacowania obarczone są niepewnością związaną m.in. z odsetkiem pacjentów z ostrą białaczką szpikową, czy odsetkiem pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii indukującej – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Inaqovi u pacjentów z nowo zdiagnozowaną, ostrą białaczką szpikową, którzy nie kwalifikują się do terapii indukcyjnej oceniano w randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu III fazy. Zastosowanym komparatorem w badaniu była decytabina podawania dożylnie. Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest fakt, iż jest to badanie przeprowadzone metodą *cross-over*, otwartej próby. Dodatkowymi ograniczeniami w badaniu jest dobór punktów końcowych. Pierwszorzędowy punkt końcowy ma charakter parametru farmakokinetycznego, a wiele z drugorzędowych punktów końcowych, które były oceniane statystycznie ma charakter parametrów farmakodynamicznych.

Ograniczeniem danych do modelowania wynikającym z badania jest brak odpowiednio zinterpretowanych punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby. Ze względu na prowadzoną metodykę badania typu *cross-over* brak jest danych m.in. dotyczących przeżycia całkowitego, czy przeżycia wolnego od pogresji, osobno dla pacjentów z doustnie przyjmowanym ASTX727 oraz dożylnie przyjmowaną decytabiną. Dodatkowo krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

1.5 Ocena siły interwencji

Przy interpretacji wyników dla punktów końcowych opartych na pomiarze czasu do wystąpienia określonego zdarzenia (mediana OS=7,9 miesiąca (95% CI: 5,9; 13,0), mediana PFS=6,1 miesiąca (95% CI: 4,0; 8,5), mediana EFS=5,8 miesiąca (95% CI: 3,8; 8,3), mediana czasu do uzyskania pierwszej odpowiedzi wyniosła 2,87 miesiąca (zakres min-max: 1,8 -6,4), a mediana czasu do uzyskania najlepszej odpowiedzi wyniosła 3,42 miesiąca (zakres min-max: 1,8-7,4) należy mieć na uwadze, że brak komparatora ogranicza wiarygodne oszacowanie rzeczywistego efektu stosowania leku.

W grupie pacjentów zależnych od transfuzji na początku badania 65,9% nadal takimi pozostało po jego zakończeniu, a w grupie pacjentów niezależnych od transfuzji 73,9% stało się zależnymi od transfuzji po zakończeniu badania. Można zatem wnioskować, że włączone leczenie nie wpłynęło na zmniejszenie odsetka niezależności od transfuzji.

ASTX727 podawany doustnie (35 mg decytabiny i 100 mg cedazyrydiny) osiągnął ekspozycję decytabiny AUC równoważną infuzji dożylniej decytabiny w dawce 20 mg/m². Procentowy współczynnik średniej geometrycznej najmniejszych kwadratów 5-dniowego AUC₀₋₂₄ (doustnie/dożylnie) wynosił 99,64% (90%CI: 91,23; 108,8).

Na podstawie wyników demetylacji %LINE-1 można stwierdzić, że obie terapie (decytabina dożylnie i ASTX727) wywoływały podobne efekty farmakodynamiczne - maksymalna demetylacja %LINE-1 pomiędzy obiema terapiami nie różniła się liczbowo (z 95% CI, który obejmował 0).

Ocena bezpieczeństwa w badaniu ASTX727-02 EU wykazała, że zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia wystąpiły u 100% pacjentów, a u 88,8% były co najmniej 3. stopnia. Niemal 14% pacjentów z powodu TEAE trwale przerwało leczenie. Spośród poważnych TEAE, które dotknęły niemal 74% badanych, niecałe 24% prowadziło do zgonu pacjenta. Przerwanie leczenia i zmniejszenie dawki wystąpiły u 48% pacjentów.

Działania niepożądane występujące w trakcie leczenia Inaqovi dotyczą większości pacjentów. Duży odsetek stanowią ciężkie przypadki, co wpływa na jakość życia tych pacjentów, która nie była oceniana w tym badaniu. Znaczny odsetek poważnych działań niepożądanych oznacza, że pominięcie znaczenia działań niepożądanych w modelowaniu będzie wносить znaczne ograniczenia i błędy.

Z uwagi na brak grupy kontrolnej w badaniu ASTX727-02 EU nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej technologii w postaci QALYG lub LYG.

1.6 Ocena ekonomiczna

W związku ze zidentyfikowaniem istotnych ograniczeń danych wejściowych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Oszacowany przez AOTMiT koszt terapii lekiem Inaqovi w horyzoncie dożywotnim wyniósł w wariancie maksymalnym ok. [redacted], a w wariancie minimalnym ok. [redacted]. Koszt terapii w horyzoncie dożywotnim oszacowany został na ok. [redacted], podczas gdy koszt komparatora przedstawionego w badaniu rejestracyjnym w horyzoncie dożywotnim został oszacowany na ok. [redacted]. Różnica kosztów w oszacowanym czasie PFS między ocenianą technologią, a decytabiną podawaną dożylnie (Dacogen) wyniosła ok. [redacted] na korzyść komparatora.

Koszt terapii w horyzoncie dożywotnim oszacowany został na ok. [redacted], podczas gdy koszt komparatora wyłonionego w warunkach polskich w horyzoncie dożywotnim został oszacowany na ok. 240 tys. PLN. Różnica kosztów w oszacowanym czasie PFS między ocenianą technologią, a wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną wyniosła ok. [redacted].

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 dla leku Inaqovi.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne, pochodzące z Wielkiej Brytanii oraz Holandii. Wielka Brytania odstąpiła od oceny ze względu na niedostarczenie przez firmę Otsuka Pharmaceuticals (UK) wniosku z odpowiednimi dowodami. Holandia wydała rekomendację negatywną, ze względu na brak spełnionych kryteriów tymczasowej blokady dla leków drogiej (nl. *sluis voor dure geneesmiddelen*).

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

- Badanie I/II fazy.
- Badanie cross-over – każdy.
- Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby, co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji.
- Nieliczna populacja (<100).
- Blisko połowa pacjentów w badaniu została oceniona.
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła 7,95 miesiąca).
- Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi oraz nie zostały one wyczerpująco opisane w badaniu.
- Brak możliwości zinterpretowania danych dotyczących jakości życia.
- Znaczna niejednorodność populacji włączonej do badania pod względem historii leczenia.
- Pierwszorzędowy punkt końcowy ma charakter parametru farmakokinetycznego.
- Wiele z drugorzędowych punktów końcowych, które były oceniane statystycznie mają charakter parametrów farmakodynamicznych lub dotyczą biomarkerów a nie są klinicznymi miarami korzyści dla pacjenta jako takie.
- Punkt końcowy odnoszący się do wyleczenia nie został zdefiniowany w badaniu.
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie.
- Badanie nie było prowadzone w warunkach polskich.
- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana liczba pacjentów (184) w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.

-
- Badanie rejestracyjne jest badaniem typu cross-over (ostatecznie każdy z pacjentów przyjmuje te same dawki obu terapii), niedostarczającym danych porównawczych do oceny korzyści wynikających z zastosowania leku.
 - Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podanego leku.
 - Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (niewielkie badanie rejestracyjne prowadzone metodą otwartej próby, brak komparatora) 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:
 - wenetoklaks w połączeniu z azacytydyną (bez względu na status mutacji FLT3);
 - cytarabinum;
 - azacitidinum;
 - hydroxycarbamidum;
 - mercaptopurinum.
- Za najbardziej odpowiedni komparator do ocenianej technologii przyjęto wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną.

2. Siła interwencji

- Skuteczność:
 - Mediana OS: 7,9 (95% CI: 5,9; 13,0);
 - Mediana PFS: 6,1 (95% CI: 4,0; 8,5);
 - Mediana EFS: 5,8 (95% CI: 3,8; 8,3);
 - CR: 19 (21,8%), (95% CI: 13,7; 32,0).
- Bezpieczeństwo:
 - TEAE: 100% (88,8% co najmniej 3. stopnia)
 - Poważne TEAE: 74% (w tym 24% doprowadziło do zgonu)
 - Przerwanie leczenia i zmniejszenie dawki wystąpiły u 48% pacjentów.

3. Jakość dowodów naukowych

- Dwuramienne badanie, którego ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono na niskie
- Do głównych ograniczeń badania należy:
 - badanie przeprowadzono metodą otwartej próby co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji;
 - badanie przeprowadzono metodą *cross-over* (w układzie naprzemiennym), co oznacza, że każdy z uczestników otrzymał leczenie kontrolne i eksperymentalne;
 - nieliczna populacja (<100);
 - blisko połowa pacjentów została ocenzurowana;
 - brak podanego powodu cenzurowania;
 - krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła 7,95 miesiąca);
 - przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi oraz nie zostały one wyczerpująco opisane w badaniu;
 - brak możliwości zinterpretowania danych dotyczących jakości życia;
 - znaczna niejednorodność populacji włączonej do badania pod względem historii leczenia;
 - pierwszorzędowy punkt końcowy ma charakter parametru farmakokinetycznego;

-
- wiele z drugorzędowych punktów końcowych, które były oceniane statystycznie mają charakter parametrów farmakodynamicznych lub dotyczą biomarkerów a nie są klinicznymi miarami korzyści dla pacjenta jako takie;
 - punkt końcowy odnoszący się do wyleczenia nie został zdefiniowany w badaniu.
4. Wielkość populacji docelowej
- Nowe przypadki rocznie: 545 (470-620; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).
 - Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: 184 (120-280; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo lat.
 - Szacowana populacja w pierwszym roku: 92 (60-140; 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	Inaqovi 35 mg/100 mg tabletki powlekane; 5 tabletek powlekanych w blistrach PVC/aluminium z zalaminowanym środkiem osuszającym (3-warstwowa, formowana na zimno folia aluminium-tworzywo sztuczne); brak numeru GTIN
Substancja czynna	decytabina + cedazurydyna
Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy Inaqovi jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (ang. <i>acute myeloid leukaemia</i> , AML), którzy nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukcyjnej. Kod ICD-10: C92.0 – Ostra białaczka szpikowa Kod ICD-11: 2A60 – Ostre białaczki szpikowe i powiązane nowotwory prekursorowe Kod ORPHA: 519 – Ostra białaczka szpikowa
Pozostałe zarejestrowane wskazania	brak
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego Inaqovi to 1 tabletkę raz na dobę przyjmowana w dniach od 1 do 5 każdego 28-dniowego cyklu. Cykle należy powtarzać co 28 dni. Leczenie należy kontynuować co najmniej przez 4 cykle, do czasu progresji choroby lub wystąpienia objawów ciężkiej toksyczności. Całkowita lub częściowa odpowiedź może nastąpić później niż po ukończeniu 4 cykli.
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania	Decytabina jest nukleozydowym inhibitorem metabolicznym. Uważa się, że wywiera ona działanie przeciwnowotworowe po fosforylacji i bezpośrednim włączeniu do DNA i hamowaniu metylotransferazy DNA, powodując hipometylację DNA i różnicowanie komórek i (lub) ich apoptozę. Indukowana przez decytabinę hipometylacja w komórkach nowotworowych może przywrócić normalne funkcjonowanie genów, które mają kluczowe znaczenie dla kontroli różnicowania i proliferacji komórek. Deaminaza cytydyny (ang. <i>cytidine deaminase</i> , CDA) jest enzymem odpowiedzialnym za rozkład nukleozydów cytydynowych, w tym analogu cytydyny - decytabiny. Doustne podawanie cedazurydyny z decytabiną zwiększa ogólnoustrojową ekspozycję na decytabinę poprzez hamowanie metabolizmu pierwszego przejścia decytabiny w jelitach i wątrobie przez enzym CDA.
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, leki przeciwnowotworowe, analogi pirymidyny; inhibitor deaminazy cytydyny; kod ATC: L01BC58.
Status leku sierocego	NIE. Pierwotnie został oznaczony jako sierocy produkt leczniczy w dniu 10 grudnia 2021 r. Cedazurydyna, decytabina została wycofana z unijnego rejestru sierocych produktów leczniczych przez Komisję Europejską w lipcu 2023 r. na wniosek posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w momencie przyznawania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update report</i> , PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu Uaktualniony RMP należy przedstawiać: <ul style="list-style-type: none">• na żądanie Europejskiej Agencji Leków;• w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
Data dopuszczenia do obrotu	15.09.2023 r.; EU/1/23/1756/001
Podmiot odpowiedzialny	Otsuka Pharmaceutical Holandia BV Herikerbergweg 292 1101 CT Amsterdam Holandia

Źródło: Opracowanie własne na podstawie ChPL Inaqovi https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inaqovi-epar-product-information_en.pdf [dostęp: 08.12.2023] oraz EPAR Inaqovi https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inaqovi-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 08.12.2023]

Produkt leczniczy Inaqovi stanowi połączenie dwóch substancji leczniczych: decytabiny oraz cedazyrydyny. Jego mechanizm opiera się na przeciwnowotworowym działaniu decytabiny, która jest inhibitorem metylotransferaz DNA oraz wspomagającym działaniu cedazyrydyny, będącej inhibitorem deaminazy cytydyny. Mechanizm działania decytabiny jest dobrze poznany i szeroko wykorzystywany w leczeniu ostrej białaczki szpikowej. Nie odnaleziono jednak informacji o takim połączeniu właściwości obu substancji w stosowanych obecnie lekach w leczeniu ostrej białaczki szpikowej.

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: laktoza jednowodna, hypromeloza (E464), kroskarmeloza sodowa (E466), koloidalny bezwodny dwutlenek krzemu, stearynian magnezu (E572), alkohol poliwinylowy (E1203), dwutlenek tytanu (E171), glikol polietylenowy (E1521), talk (E553b), czerwony tlenek żelaza (E172).
- Kobiety, które są lub mogą prawdopodobnie być w ciąży.
- Karmienie piersią.
- Pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub klinicznie niestabilną chorobą serca.
- Należy unikać jednoczesnego podawania produktu leczniczego Inaqovi z produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie przez enzym CDA.
- Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

2.2.2. Diagnostyka

2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

W ramach diagnostyki, wg informacji zawartych w ChPL Inaqovi należy:

- u kobiet wykluczyć możliwą ciążę oraz karmienie piersią;
- przeprowadzić badanie morfologii krwi;
- przeprowadzić badanie czynności nerek oraz wątroby;
- przeprowadzić badania wykluczające u pacjentów ciężką zastoinową niewydolność serca lub klinicznie niestabilną chorobę serca;
- przeprowadzić badania wykluczające u pacjentów śródmiąższową chorobę płuc (ang. *interstitial lung disease*, ILD)

2.2.1.2 Monitorowanie

- Przed każdym cyklem i zgodnie ze wskazaniem klinicznymi należy przeprowadzić badanie morfologii krwi, aby monitorować odpowiedź i objawy toksyczności.
- Należy prowadzić obserwację pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia i niezwłocznie podjąć leczenie.
- W przypadku neutropenii leczenie wspomagające obejmuje profilaktyczne podawanie antybiotyków i (lub) wsparcie w postaci podawania czynnika wzrostu (np. G-CSF) zgodnie z wytycznymi placówki opieki zdrowia.
- Pacjenci z ostrym początkiem lub niewyjaśnionym nasileniem objawów płucnych muszą zostać poddani starannej ocenie w celu wykluczenia ILD. W przypadku potwierdzenia ILD należy rozpocząć odpowiednie leczenie.
- Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby oraz u pacjentów, u których występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe zaburzeń czynności wątroby. Badania czynności wątroby należy przeprowadzić przed każdym cyklem leczenia oraz zgodnie ze wskazaniem klinicznymi.
- Badania czynności nerek należy przeprowadzić przed każdym cyklem leczenia oraz zgodnie ze wskazaniem klinicznymi.
- Pacjenci, zwłaszcza ci z chorobami serca w wywiadzie, muszą być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych niewydolności serca.

-
- Należy rozważyć leczenie kortykosteroidami podawanymi dożylnie i monitorowanie hemodynamiczne przy pierwszym wystąpieniu objawów lub objawów sugerujących zespół różnicowania. Leczenie należy tymczasowo przerwać do czasu ustąpienia objawów, a w przypadku wznowienia leczenia należy zachować ostrożność.

2.3 Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Inaqovi jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML), którzy nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukcyjnej.

Oceniana technologia to połączenie decytabiny i cedazurydyny (kod ATC: L01BC58). Indukowana przez decytabinę hipometylacja w komórkach nowotworowych może przywrócić normalne funkcjonowanie genów, które mają kluczowe znaczenie dla kontroli różnicowania i proliferacji komórek. Deaminaza cytydyny (ang. *cytidine deaminase*, CDA) jest enzymem odpowiedzialnym za rozkład nukleozydów cytydynowych, w tym analogu cytydyny – decytabiny. Decytabina jest nukleozydowym inhibitorem metabolicznym. Doustne podawanie cedazurydyny z decytabiną zwiększa ogólnoustrojową ekspozycję na decytabinę poprzez hamowanie metabolizmu pierwszego przejścia decytabiny w jelitach i wątrobie przez enzym deaminazę cytydyny (ang. *cytidine deaminase*, CDA). Mechanizm działania decytabiny jest dobrze poznany i szeroko wykorzystywany w leczeniu ostrej białaczki szpikowej. Nie odnaleziono jednak informacji o takim połączeniu właściwości obu substancji i mechanizmów ich działania w stosowanych obecnie lekach w leczeniu ostrej białaczki szpikowej.

Produkt leczniczy Inaqovi nie posiada statusu leku sierocego. Badania wymagane do diagnostyki i monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

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 ogólne¹

ICD-10: C92.0 – Ostra białaczka szpikowa

ICD-11: 2A60 – Ostre białaczki szpikowe i powiązane nowotwory prekursorowe

Kod ORPHA: 519 – Ostra białaczka szpikowa

Ostra białaczka szpikowa (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) jest zaburzeniem klonalnym spowodowanym złośliwą transformacją szpikowych komórek macierzystych lub komórek progenitorowych, które nie ulegają normalnemu różnicowaniu. AML odróżnia się od innych nowotworów układu krwiotwórczego obecnością ponad 20% mieloblastów w szpiku kostnym.

AML jest najczęstszą postacią ostrej białaczki u dorosłych, z częstością występowania rosnącą wraz z wiekiem i najkrótszym przeżyciem (5-letnie przeżycie 24%). Mediana wieku w momencie diagnozy wynosi 67 lat, a częstość występowania AML w Unii Europejskiej wynosi poniżej 5 na 10 000. AML u pacjentów w podeszłym wieku jest częściej poprzedzona zespołem mielodysplastycznym, cechuje ją niekorzystna cytogenetyka oraz często wysoki stopień zaawansowania w momencie diagnozy.

Obraz kliniczny AML jest bezpośrednio związany z nieefektywną hematopoezą, u pacjentów zwykle występują oznaki i objawy zmęczenia, krwotoki, a także infekcje i gorączka. Skutkami niekontrolowanego, nadmiernego wzrostu i gromadzenia się blastów, które nie funkcjonują jako normalne komórki krwi, oraz wynikającej z tego redukcji normalnych komórek szpiku, są niedokrwistość, małopłytkowość i neutropenia. Nieleczona AML jest szybko postępującą i śmiertelną chorobą, która wymaga natychmiastowego leczenia. Tylko 20% pacjentów z AML >70 lat żyje 1 rok po rozpoznaniu. Oprócz wieku, inne niekorzystne wskaźniki prognostyczne w AML obejmują: nieprawidłowości genetyczne, wcześniejszą ekspozycję na chemikalia, promieniowanie lub chemioterapię jak również historię innych zaburzeń hematologicznych.

U pacjentów w młodszym wieku, stanowiących mniejszość chorych, najczęściej stosuje się intensywną chemioterapię i allogeniczny przeszczep komórek macierzystych. Natomiast pacjenci niekwalifikujący się do terapii indukcyjnej (zazwyczaj powyżej 65 r.ż. lub ze znaczącymi chorobami współistniejącymi) są często leczeni środkami hipometylującymi (ang. *hypomethylating agents*, HMA), takimi jak: decytabina (Dacogen) i azacytydyna (Vidaza), które zostały zatwierdzone przez EMA.

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>);
- 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 14.12.2023 r., a zaktualizowano w dniu 24.01.2024 r. Odnaleziono 4 dokumenty wytycznych. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML), którzy nie kwalifikują się do standardowej

¹ EPAR Inaqovi https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inaqovi-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 08.12.2023]

chemioterapii indukcyjnej. Dokument ASCO dotyczył wczesnej diagnostyki ostrej białaczki, nie został więc opisany. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.2.

Podsumowanie:

Wszystkie odnalezione dokumenty wytycznych praktyki klinicznej przedstawiają postępowanie w przypadku pacjentów z nowo rozpoznaną, ostrą białaczką szpikową, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii indukującej.

Wytyczne PTOK wskazują, że terapia obejmuje obecnie leczenie przy użyciu HMA, w tym azacytydyny i decytabiny. Ponadto, u chorych, którzy nie mogą tolerować żadnej innej terapii lub nie wyrażają na nią zgody stosuje się 6-merkaptopurynę oraz hydroksykarbamid.

Również dokumenty ESMO rekomendują azacytydynę oraz decytabinę jako leki pierwszego rzutu u nowo zdiagnozowanych pacjentów z AML. Wskazują także, że zatwierdzenie i zalecenie stosowania innych terapii tj. wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną, decytabiną lub niską dawką cytarabiny (ang. *low-dose cytarabine*, LDAC) oraz glasdegib w skojarzeniu z LDAC (zatwierdzonych m.in. w Stanach Zjednoczonych) jest w toku w większości krajów Europejskich i będzie możliwe po zakończeniu trwających badań RCT.

Wytyczne NCCN natomiast rekomendują stosowanie wenetoklaksu w połączeniu z HMA (azacytydyna lub decytabina) lub wenetoklaks w połączeniu z LDAC.

Wnioski:

Każdy z odnalezionych dokumentów, za wyjątkiem ASCO 2018 zaleca stosowanie decytabiny, będącej przedmiotem niniejszego opracowania. Natomiast nie odnaleziono informacji o stosowaniu decytabiny w połączeniu z cedazurydyną, a jedynie z wenetoklaksem (NCCN 2023).

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

W wyniku przeszukiwania wcześniejszych ocen AOTMiT dotyczących ostrej białaczki szpikowej zidentyfikowano następujące rekomendacje Prezesa AOTMiT i stanowiska Rady Przejrzystości (Tabela 2).

Produkt leczniczy Inaqovi i substancja czynna decytabina + cedazurydyna nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Odnaleziono jednak inne substancje stosowane w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową.

Tabela 2. Rekomendacje Agencji dotyczące wskazania: ostra białaczka szpikowa ICD-10: C92.0) obejmującego populację w ocenianym wskazaniu

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RP oraz Rekomendacje AOTMiT
wenetoklaks				
82/2020	ORP nr 97/2020 z dn. 04.05.2020 r.	W sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Venclyxto, we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/082/ORP/U_18_129_200511_o_97_Venclyxto_venetoclaxum_RDTL.pdf	„Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Venclyxto (venetoclaxum), tabletki powlekane, 100 mg, we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0).”
	Opinia AOTMiT nr 48/2020 z dn. 07.05.2020 r.	w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Venclyxto (venetoclaxum) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/082/REK/Rdtl_48_2020_Venclyxto_MK_P.pdf	„AOTMiT (...) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Venclyxto (venetoclaxum) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.”
glasdegibum				
Wykaz TLI 2021	ORP nr 35/2021 z dnia 22.02.2021 r.	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	„Rada Przejrzystości uważa za niezasadne uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności następujących pozycji, spośród przedstawionych przez Agencję do oceny Rady Daurismo (glasdegibum) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową (AML, ang. acute myeloid leukaemia) występującą de novo lub wtórną, których nie można poddać standardowej chemioterapii indukującej.”

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Podsumowanie:

Produkt leczniczy Inaqovi nie był wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Substancja czynna wenetoklaks była oceniana we wskazaniu ostra białaczka szpikowa, jednak nie sprecyzowano linii leczenia, ani faktu, czy dedykowana była osobom dorosłym, z nowo rozpoznaną AML, które nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukcyjnej. Uzyskała natomiast pozytywną opinię dotyczącą zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Dodatkowo w wykazie TLI na 2021 rok znalazł się produkt leczniczy Daurismo, który otrzymał negatywną opinię Rady Przejrzystości. Z dodatkowych komparatorów wyłonionych podczas analizy wytycznych substancje czynne decytabina i cedazurydyna nie były oceniane przez AOTMiT.

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 pacjenci niekwalifikujący się do terapii indukcyjnej (zazwyczaj powyżej 65 r.ż. lub ze znaczącymi chorobami współistniejącymi) leczeni są:
 - środkami hipometylującymi (ang. *hypomethylating agents*, HMA), takimi jak: decytabina (Dacogen) i azacytydyna (Vidaza);
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
 - HMA (azacytydyna lub decytabina);
 - wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną lub decytabiną;
 - wenetoklaks w skojarzeniu z cytarabiną w niskiej dawce (LDAC);
 - glasidegib w skojarzeniu z cytarabiną w niskich dawkach (LDAC);
 - najlepsza opieka podtrzymująca z 6-merkaptopuryną lub hydroksykarbamidem.
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: brak.

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 11.12.2023 r.² we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C.92.0) 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):
 - wenetoklaks w połączeniu z azacytydyną (bez względu na status mutacji FLT3);
- w ramach chemioterapii:
 - cytarabinum;
 - azacitidinum;
 - hydroxycarbamidum;
 - mercaptopurinum.

3.5 Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 15.12.2023 r. Jako słowo kluczowe wykorzystano „acute myelogenous leukemia”. Zastosowano ograniczenie wyszukiwania do obszaru terapeutycznego, jakim jest: „DNA Methyltransferase (DNMT)” oraz „Cytidine Deaminase”. Dodatkowo z tabelarycznego zestawienia wykluczono leki nad którymi badania zostały zawieszono lub wycofane, jak również te nad którymi badania zostały już zakończone i są dostępne na rynku. Odnaleziono 3 produkty lecznicze. Informacje dotyczące leków we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa zawarte w bazie Biomedtracker zostały przedstawione w tabeli poniżej.

² 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-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych> [dostęp: 24.01.2024]

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
Inqovi	Decytabina oraz cedazurydyna	Otsuka Holdings Co., Ltd. (4578)	DNMT Cytidine Deaminase	Mała cząsteczka	III	44%	52%	bd	doustnie
ASTX030	Decytabina oraz cedazurydyna	Otsuka Holdings Co., Ltd. (4578)	DNMT Cytidine Deaminase	Mała cząsteczka	II/III	44%	23%	12.10.2023	doustnie
Hocena	antroquinonol	Golden Biotechnology Corp (4132)	DNMT	Mała cząsteczka	II	0%	2%	bd	doustnie

bd – brak danych

Źródło: Opracowanie własne AOTMIT na podstawie: <https://www.biomedtracker.com/>, [dostęp: 15.12.2023].

Podsumowanie:

W bazie Biomedtracker odnaleziono 7 substancji leczniczych, z czego 3 wykluczono z opisu, ponieważ badania nad nimi zostały zakończone, a leki są dostępne na rynku. Dodatkowo wykluczono 1 lek z powodu zawieszenia badań.

3.6 Opinie ekspertów klinicznych/organizacji pacjenckich

Wystąpiono o opinię do 3 ekspertów klinicznych i 1 stowarzyszenia pacjentów. Otrzymano 1 odpowiedź, którą szczegółowo przedstawiono w załączniku 11.3. Poniżej przedstawiono podsumowanie otrzymanych informacji oraz wyszczególnienie najważniejszych wniosków.

Podsumowanie:

Według Prezesa Zarządu Fundacji na Rzecz Pomocy Chorym na Białaczki, ostra 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 leczeni intensywnie są przez ten okres wyłączeni z codziennego życia. Wśród obaw dotyczących obciążenia przy długoterminowym stosowaniu aktualnie dostępnych terapii Prezes Zarządu wymienił brak uzyskania remisji lub kontroli choroby ze względu na dużą różnorodność podtypów ostrej białaczki szpikowej.

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. W opinii wskazano także zagrożenia odczuwane przez pacjentów związane z zastosowaniem ocenianej technologii, które obejmowały m.in. obawy dotyczące skuteczności proponowanej terapii, braku jej finansowania po tym jak lek zacznie działać, możliwych działań niepożądanych czy też kwestii przechowywania i transportowania leku.

3.7 Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Z uwagi na zidentyfikowanie istotnych ograniczeń badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od oszacowania utraconych lat życia związanych z chorobą oraz zyskanych lat życia związanych z zastosowaniem ocenianej interwencji.

3.8 Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Ostra białaczka szpikowa (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) jest zaburzeniem klonalnym spowodowanym złośliwą transformacją szpikowych komórek macierzystych lub komórek progenitorowych, które nie ulegają normalnemu różnicowaniu. AML jest najczęstszą postacią ostrej białaczki u dorosłych, z częstością występowania rosnącą wraz z wiekiem i najkrótszym przeżyciem (5-letnie przeżycie 24%). Nieleczona AML jest szybko postępującą i śmiertelną chorobą, która wymaga natychmiastowego leczenia. Tylko 20% pacjentów z AML >70 lat żyje 1 rok po rozpoznaniu. Oprócz wieku, inne niekorzystne wskaźniki prognostyczne w AML obejmują:

nieprawidłowości genetyczne, wcześniejszą ekspozycję na chemikalia, promieniowanie lub chemioterapię jak również historię innych zaburzeń hematologicznych.

U pacjentów w młodszym wieku, stanowiących mniejszość chorych, najczęściej stosuje się intensywną chemioterapię i allogeniczny przeszczep komórek macierzystych. Natomiast pacjenci niekwalifikujący się do terapii indukcyjnej (zazwyczaj powyżej 65 r.ż. lub ze znaczącymi chorobami współistniejącymi) są często leczeni środkami hipometylującymi (ang. *hypomethylating agents*, HMA), takimi jak: decytabina (Dacogen) i azacytydyna (Vidaza), które zostały zatwierdzone przez EMA.

Wszystkie odnalezione dokumenty wytycznych praktyki klinicznej przedstawiają postępowanie w przypadku pacjentów z nowodiagnozowaną, ostrą białaczką szpikową, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii indukującej. Wszystkie z odnalezionych dokumentów, za wyjątkiem ASCO 2018 zalecają stosowanie decytabiny, będącej przedmiotem niniejszego opracowania. Natomiast nie odnaleziono informacji o stosowaniu decytabiny w połączeniu z cedazurydyną, a jedynie z wenetoklaksem (NCCN 2023).

Produkt leczniczy Inaqovi nie był wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Substancja czynna wenetoklaks była oceniana we wskazaniu ostra białaczka szpikowa, jednak nie sprecyzowano linii leczenia, ani faktu, czy dedykowana była osobom dorosłym, z nowo rozpoznaną AML, które nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukcyjnej. Uzyskała natomiast pozytywną opinię dotyczącą zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Z dodatkowych komparatorów wyłonionych podczas analizy wytycznych substancje czynne decytabina i cedazurydyna nie były oceniane przez AOTMiT.

Aktualnie w Polsce dla pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową którzy nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukcyjnej, w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10:C92.0)”, refundowana jest terapia wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną. Ponadto, w ramach chemioterapii dostępne są: azacytydyna, hydroksykarbamid, 6-merkaptopuryna oraz melfalan.

Dodatkowo na podstawie analizy dostępnych wytycznych praktyki klinicznej oraz opcji refundowanych, wyłoniono możliwie najlepszy komparator w warunkach polskich – wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną, który dostępny jest w ramach programu lekowego B.114. Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.0).

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie ogólnej zachorowalności na białaczkę z 2020 r. i prognozowanej zapadalności na lata 2025, 2030, 2035 i 2040 r. z bazy Globocan oraz danych dotyczących zachorowań na białaczkę szpikową (ICD-10: C92) w latach 2016-2020 zaczerpniętych z KRN (Krajowego Rejestru Nowotworów). Dane dotyczyły kobiet i mężczyzn w wieku 20-85+ lat.

Tabela 4. Zachorowania na białaczkę szpikową (ICD-10: C92) w latach 2016-2020

Rok	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Liczba chorych	1197	1168	1190	1228	1299	1049

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie KRN: <http://onkologia.org.pl/> [dostęp 15.12.2023].

Tabela 5. Prognozowana zapadalność na białaczkę w latach: 2020, 2025, 2030, 2035, 2040

Rok	2020	2025	2030	2035	2040
Liczba chorych	4225	4575	4926	5264	5526

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie Globocan: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en> [dostęp 15.12.2023].

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 białaczki u osób dorosłych³, z czego 80% stanowi AML⁴.

Na przestrzeni lat 2014-2021, na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta, określono, że ze wszystkich pacjentów z ostrą białaczką szpikową 41,64% stanowią pacjenci UNFIT tj. dorośli, niekwalifikujący się do intensywnej chemioterapii (pacjenci UNFIT to pacjenci po 74 roku życia niezależnie od stosowanego schematu leczenia oraz inni, u których zastosowano inne niż intensywne leczenie chemioterapią⁵).

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 4. stopnia, dla której współczynnik dopasowania (współczynnik R²) osiągnął wartość ok. 1. Wyznaczone funkcje posłużyły do przeprowadzenia odpowiednio interpolacji i ekstrapolacji liczby nowych zachorowań na ostrą białaczkę szpikową, na lata 2023-2025 na podstawie dostępnych danych prognozowanych (Globocan) i historycznych (KRN).

Tabela 6. Liczba nowych zachorowań na białaczkę szpikową (C92) wg KRN oraz ostrą białaczkę szpikową (C92.0) wg Globocan

Baza \ Rok	2023	2024	2025
KRN	1140	1131	1122
Globocan	1418	1440	1463

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

³ 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.

⁴ Interna Szczeklika, *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2018, s. 1746.

⁵ 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 białaczkę szpikową (C92) wg KRN i ostrą białaczkę szpikową (C92.0) osób dorosłych, niekwalifikujących się do chemioterapii indukcyjnej

Baza \ Rok	2023	2024	2025
KRN	479	475	471
Globocan	595	605	615

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

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 niekwalifikujących się do chemioterapii indukującej, czy odsetkiem pacjentów z ostrą białaczką szpikową.

Liczbę nowych przypadków rocznie w latach 2024 i 2025 szacuje się na 550 pacjentów (470-620; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

4.1.2. Wyniki oszacowań

Z uwagi na dostępną refundowaną opcję terapeutyczną w postaci wenetoklaks+azacytydyna, przyjęto, że połowa pacjentów zdecyduje się na leczenie dostępną opcją, a druga połowa na leczenie substancją będącą przedmiotem tego opracowania.

Nowe przypadki rocznie: 550 (470-620; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Liczba osób leczonych rocznie: 270 (240-310; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek).

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: 180 (120-280; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

Szacowana populacja w pierwszym roku: 90 (60-140; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

Szacowana populacja w drugim roku: 180 (120-280; zaokrąglenie do pełnych dziesiątek) osobo-lat.

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Roczna liczba nowych przypadków ostrej białaczki szpikowej u osób dorosłych, niekwalifikujących się do standardowej chemioterapii indukcyjnej oszacowana została na 550 (470-620) osób rocznie, a szacowana docelowa populacja leczona za pomocą Inaqovi w skali roku wynosi 180 (120-280) osób.

Szacowana mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 8,8 miesiąca (5,8 – 12,2) - w związku z tym nie należy spodziewać się kumulacji pacjentów w kolejnych latach. Oszacowania obarczone są niepewnością związaną m.in. z odsetkiem pacjentów z ostrą białaczką szpikową, czy odsetkiem pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii indukującej – 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 decytabina/cedazurydyna przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 11.4. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.12.2023 r.

Podsumowanie/wnioski:

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 badań klinicznych z zastosowaniem substancji decytabina/cedazurydyna we wskazaniu: nowo zdiagnozowana ostra białaczka szpikowa u pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do standardowej chemioterapii indukcyjnej (NCT03306264, NCT03813186, NCT04093570, NCT04657081, NCT04746235, NCT04774393, NCT04817241). Tylko jedno badanie było badaniem fazy III (NCT03306264), pozostałe badania były fazy I lub II. W wyniku wyszukiwania odnaleziono również główne badanie rejestracyjne.

5.2 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących leku Inaqovi we wskazaniu nowo zdiagnozowana, ostra białaczka szpikowa (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML), przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 15.12.2023 roku, a zaktualizowano w dniu 24.01.2024 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.5. Strategia 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 8. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	dorośli z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (ang. <i>acute myeloid leukaemia</i> , AML), którzy nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukcyjnej.	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	decytabina/cedazurydyna	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

Do przeglądu systematycznego nie włączono żadnych pierwotnych badań z randomizacją. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania rejestracyjnego produktu leczniczego Inaqovi.

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p>ASTX727-02 EU (NCT03306264)</p> <p>Typ badania: interwencyjne</p> <p>Źródło finansowania: Otsuka Pharmaceutical Holandia BV</p>	<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fazy III; Randomizowane; Cross-over; Wieloośrodkowe; Otwartej próby. <p>Hipoteza: <i>equivalence</i></p> <p>Mediana czasu obserwacji: 7,95 miesiąca (min; max: 4,5; 19,9)</p>	<p>Dorośli pacjenci chorujący na nowo rozpoznaną lub wtórną, ostrą białaczkę szpikową, którzy nie kwalifikują się do terapii indukcyjnej ale kwalifikują się do dożylnego podawania decytabiny.</p> <p><u>Liczba pacjentów włączonych do badania i poddanych randomizacji:</u> 89</p> <p>Pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy, z których każda przyjmowała zarówno decytabinę dożylnie oraz badany lek Inaqovi. Pacjenci z Sekwencji A przyjmowali najpierw badany lek, a następnie dożylną decytabinę (N=44). Pacjenci z sekwencji B przyjmowali najpierw dożylną decytabinę, a następnie badany lek (N=45).</p> <p><u>Mediana wieku pacjentów:</u> 78 lat (min; max: 61; 92)</p> <p><u>Płeć:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Kobiety: 35 (39,3%); Mężczyźni: 54 (60,7%). <p>Skala sprawności ECOG:</p> <ul style="list-style-type: none"> 0: 36 (40,4%); 1: 53 (59,6%). 	<p>Interwencja: decytabina + cedazyrydyna (ASTX727, Inaqovi)</p> <p>Komparator: decytabina dożylnie (IV decytabina)</p> <p>Sekwencja A: najpierw jedna tabletką dziennie badanego leku, podana pięciokrotnie w trakcie pierwszego cyklu, a następnie wlew dożylny decytabiny w dawce 20 mg/m² raz dziennie. 5 dawek w ciągu cyklu 2. Po zakończeniu obu cykli pacjenci otrzymywali jedynie badany lek, do momentu progresji lub nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p>Sekwencja B: najpierw wlew dożylny decytabiny w dawce 20 mg/m² raz dziennie, 5 razy w ciągu cyklu 1, a następnie jedna tabletką badanego leku, raz dziennie, 5 razy w ciągu cyklu 2. Po zakończeniu obu cykli pacjenci otrzymywali jedynie badany lek, do momentu progresji lub nieakceptowalnej toksyczności.</p>	<p>Pierwszorzędowy: pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia decytabiny w osoczu od czasu leczenia produktem (ang. <i>area under the plasma concentration-time curve exposures</i>, AUC) w porównaniu z decytabiną podawaną dożylnie.</p> <p>Pozostałe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> % demetylacji (hipometylacji) elementów nukleotydowych o długich odstępach (ang. <i>long interspersed nucleotide elements 1</i>, LINE-1); Odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>, CR) – CR z niepełnym odzyskaniem płytek krwi [CRp] i Cr z niepełnym odzyskaniem liczby krwinek [CRi]; Czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi, czas do najlepszej odpowiedzi oraz czas do CR; Czas trwania CR; Niezależność od transfuzji (ang. <i>transfusion independence</i>, TI) czerwonych krwinek (ang. <i>red blood cell</i>, RBC) lub płytek krwi; Całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>, OS); Wskaźnik przeżycia po 6 miesiącach, 1 roku i 2 latach; Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>, EFS); Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>, PFS). Ocena bezpieczeństwa.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Inaqovi, s. 78, 86 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inaqovi-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 18.12.2023], <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03306264>, [dostęp: 18.12.2023].

5.4 Kryteria populacji docelowej

Tabela 10. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Inaqovi

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
<p>Mężczyźni lub kobiety w wieku ≥ 18 lat, którzy są kandydatami do otrzymywania decytabiny dożylnie zgodnie ze wskazaniami zatwierdzonymi przez FDA lub EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> W Europie: pacjenci z <i>de novo</i> lub wtórną ostrą białaczką szpikową, zgodnie z kryteriami WHO, którzy nie są kandydatami do standardowej chemioterapii indukcyjnej; W Kanadzie: Pacjenci z <i>de novo</i> lub wtórną AML, zgodnie z kryteriami WHO, którzy w ocenie lekarza nie są uznawani za kandydatów do standardowej chemioterapii indukcyjnej i dla których nie jest dostępna zatwierdzona standardowa terapia. 	<p>4.1 Wskazania do stosowania: Produkt leczniczy Inaqovi jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (ang. <i>acute myeloid leukaemia</i>, AML), którzy nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukcyjnej.</p>
<p>Pacjent zdolny do zrozumienia i przestrzegania procedur badania, zrozumienia ryzyka związanego z badaniem i dostarczenia pisemnej świadomej zgody przed pierwszą procedurą specyficzną dla badania; w szczególności zdolny do przestrzegania harmonogramu oceny farmakokinetyki podczas pierwszych 2 cykli leczenia.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL Inaqovi</p>
<p>Odpowiednia czynność narządów:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wątroba: bilirubina całkowita lub bezpośrednia $\leq 2 \times$ GGN (górną granicę normy); transaminaza asparaginianowa (AST) i transaminaza alaninowa (ALT) $\leq 2,5 \times$ GGN Nerki: stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5 \times$ GGN lub obliczony klirens kreatyniny > 50 ml/min/1,73 m² dla osób z poziomem kreatyniny powyżej normy. 	<p>4.2 Dawkowanie i sposób podawania</p> <p>Kolejne cykle leczenia należy opóźnić w przypadku następujących niehematologicznych działań niepożądanych i wznowić je w tej samej lub zmniejszonej dawce po ustąpieniu działań:</p> <ul style="list-style-type: none"> stężenie kreatyniny w surowicy 2 mg/dl lub większe, stężenie bilirubiny w surowicy $2 \times$ górna granica normy (GGN) lub większe, stężenie aminotransferazy asparaginianowej (AIAT) i aminotransferazy alaninowej (AspAT) $2 \times$ górna granica normy lub większe, czynne lub niekontrolowane zakażenie, nie zaleca się dostosowania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny [CrCl] ≥ 30 ml/min/1,73 m²).
<p>Brak poważnego zabiegu chirurgicznego w ciągu ostatnich 30 dni od pierwszego badania.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL Inaqovi</p>
<p>Kobiety w wieku rozrodczym z negatywnym wynikiem testu ciąży oraz kobiety niekarmiące piersią. Kobiety niebędące w wieku rozrodczym to te, które przeszły histerektomię lub obustronną ooforektomię, lub które zakończyły menopauzę, definiowaną jako brak miesiączki przez co najmniej 1 rok ORAZ wiek ≥ 65 lat lub poziom hormonu folikulotropowego w zakresie menopauzalnym.</p>	<p>4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację,</p> <p><u>Ciąża:</u> Produkt leczniczy Inaqovi nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać test ciążowy u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym. Jeśli produkt leczniczy Inaqovi jest stosowany w okresie ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania tego produktu leczniczego, należy ją poinformować o możliwym ryzyku dla płodu.</p> <p><u>Karmienie piersią:</u> Produkt leczniczy Inaqovi jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią</p>
<p>Status ECOG 0 – 1.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL Inaqovi</p>
<p>Oczekiwana długość życia wynosząca co najmniej 3 miesiące.</p>	<p>Brak odniesienia w ChPL Inaqovi</p>
Kryteria wykluczenia	
<p>Wcześniejsze leczenie więcej niż 1 cyklem azacytydyny lub decytabiny. Wcześniejsza chemioterapia cytotoksyczna, z wyjątkiem hydroksymocznika w celu kontroli wysokiej liczby białych krwinek (WBC).</p>	<p>4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji,</p> <p><u>Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu leczniczego Inaqovi:</u> Należy unikać jednoczesnego podawania produktu leczniczego Inaqovi z produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie przez enzym CDA.</p>

Hospitalizacja przez ponad 2 dni z powodu udokumentowanej gorączkowej neutropenii, zapalenia płuc, posocznicy lub zakażenia ogólnoustrojowego w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym.	Brak odniesienia w ChPL Inaqovi
Chemioterapia cytotoksyczna lub terapia azacytydyną lub decytabiną w ciągu 4 tygodni od pierwszej dawki badanego leku.	4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji, <u>Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu leczniczego Inaqovi:</u> Ponieważ decytabina jest substratem enzymu deaminazy cytydyny (ang. <i>cytidine deaminase</i> , CDA), który metabolizuje decytabinę, powodując powstanie nieczynnej postaci deaminowanej, należy unikać innych produktów leczniczych hamujących aktywność enzymu CDA, ponieważ jednoczesne podawanie może prowadzić do zwiększenia ekspozycji na decytabinę.
Współistniejące terapie MDS, w tym lenalidomid, erytropoetyna, cyklosporyna/takrolimus, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF), czynnik stymulujący tworzenie makrofagów itp. (wcześniejsze leczenie tymi środkami jest dozwolone, pod warunkiem, że zostało zakończone co najmniej 1 tydzień przed podaniem pierwszej dawki badanego leczenia).	Brak odniesienia w ChPL Inaqovi
Inne schorzenia, takie jak niekontrolowane choroby ogólnoustrojowe, choroby współistniejące, które mogą narazić pacjenta na ryzyko niemożności ukończenia co najmniej 2 cykli leczenia.	Brak odniesienia w ChPL Inaqovi
Znana poważna choroba psychiczna lub inny stan, taki jak aktywne nadużywanie alkoholu lub innych substancji silnie uzależniających.	Brak odniesienia w ChPL Inaqovi
Choroba zagrażająca życiu lub ciężka dysfunkcja układu narządów, taka jak niekontrolowana zastoinowa niewydolność serca lub przewlekła obturacyjna choroba płuc, lub inne przyczyny, w tym nieprawidłowości laboratoryjne, które w opinii badacza mogłyby zagrozić bezpieczeństwu uczestnika, zakłócać wchłanianie lub metabolizm ASTX727 lub zagrozić ukończeniu badania lub integralności wyników badania.	4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, <u>Choroba serca:</u> Pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie lub klinicznie niestabilną chorobą serca zostali wyłączeni z badań klinicznych i dlatego nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u tych pacjentów. <u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</u> Pacjenci z ostrym początkiem lub niewyjaśnionym nasileniem objawów płucnych muszą zostać poddani starannej ocenie w celu wykluczenia ILD(śródmiażdżowej choroby płuc).
Szybko postępująca lub wysoce proliferacyjna choroba (całkowita liczba białych krwinek $> 15 \times 10^9/l$) lub inne kryteria, które sprawiają, że uczestnik jest narażony na wysokie ryzyko konieczności zastosowania intensywnej chemioterapii w ciągu najbliższych 3 miesięcy.	4.2 Dawkowanie i sposób podawania Należy opóźnić kolejny cykl leczenia, jeśli bezwzględna liczba neutrofilii (BLN) jest mniejsza niż $1,0 \times 10^9/l$, a liczba płytek krwi jest mniejsza niż $50 \times 10^9/l$ w przypadku braku czynnej choroby. Należy monitorować morfologię krwi do czasu, aż BLN będzie wynosić $1,0 \times 10^9/l$ lub więcej, a liczba płytek krwi będzie wynosić $50 \times 10^9/l$ lub więcej.
Wcześniejszy nowotwór złośliwy, z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawnokomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry, raka szyjki macicy in situ, raka prostaty lub raka piersi pod kontrolą terapii hormonalnej lub innego nowotworu, po którym uczestnik był wolny od choroby przez co najmniej 2 lata.	Brak odniesienia w ChPL Inaqovi
Trwające klinicznie istotne zdarzenia niepożądane (AE) związane z wcześniejszym leczeniem.	Brak odniesienia w ChPL Inaqovi

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Inaqovi, s. 69 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inaqovi-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 18.12.2023], <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03306264> [dostęp: 19.12.2023], ClinicalTrials <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03306264?term=NCT03306264&rank=1> [dostęp: 19.12.2023] i ChPL Inaqovi https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inaqovi-epar-product-information_en.pdf, [dostęp: 19.12.2023].

Podsumowanie:

Kryteria włączenia i wykluczenia zostały opisane najszerzej na stronie ClinicalTrials, w porównaniu z kryteriami zamieszczonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz dokumencie EPAR Inaqovi.

5.5 Ocena jakości badań

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

Wiarygodność badania rejestracyjnego oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 dla badań z randomizacją. Poniżej przedstawiono ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego ASTX727-02 EU.

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	duże
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie
Ogólne ryzyko błędu	niskie

Podsumowanie:

Ogólne ryzyko błędu systematycznego dla badania rejestracyjnego ASTX727-02-EU oceniono na niskie. Do oceny użyto narzędzia Risk of Bias Tool 2.0. W domenie „brakujące dane o wynikach” ryzyko oceniono na duże, ze względu na to, że wiele z wymienionych punktów końcowych nie zostało zdefiniowanych, a ich wyniki nie zostały wyczerpująco opisane.

5.5.2. Opis komparatora

Komparatorem zastosowanym w badaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Inaqovi jest decytabina, podawana dożylnie w dawce 20 mg/m² raz na dobę, pięć razy w jednym cyklu, przez jeden cykl. Mechanizm działania decytabiny nie różni się w zależności od formy jej podania.

Każdy z odnalezionych dokumentów wytycznych praktyki klinicznej rekomenduje stosowanie decytabiny u pacjentów z nowo zdiagnozowaną, ostrą białaczką szpikową, którzy nie kwalifikują się do leczenia indukcyjnego. Dodatkowo rekomendowane jest stosowanie wenetoklaksu w połączeniu z HMA (azacytydyna lub decytabina) lub LDAC (niskie dawki cytarabiny).

Aktualnie w Polsce, w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10:C92.0)”, refundowana jest terapia wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną. Ponadto, w ramach chemioterapii dostępne są: azacytydyna, hydroksykarbamid, 6-merkaptopuryna oraz melfalan.

Dodatkowo na podstawie analizy dostępnych wytycznych praktyki klinicznej oraz opcji refundowanych, wyłoniono możliwie najlepszy komparator w warunkach polskich – wenetoklaks w skojarzeniu z azacytydyną, który dostępny jest w ramach programu lekowego B.114. Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.0).

5.5.3. Opis punktów końcowych

Badanie ASTX727-02 EU

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
 - Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) – drugorzędowy punkt końcowy, definiowany jako liczba dni od daty randomizacji, do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
- Jakości życia:
 - Brak punktów końcowych odnoszących się do jakości życia.
- Wyleczenia:
 - Odpowiedź całkowita (ang. *complete response*, CR) – drugorzędowy punkt końcowy.
 - Dodatkowo oceniano CR z niepełnym odzyskaniem płytek krwi [CRp], CR z niepełnym odzyskaniem liczby krwinek [CRi] oraz CR z częściowym wyleczeniem hematologicznym [CRh].
- Zastępczych punktów końcowych:

- Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia decytabiny w osoczu od czasu leczenia produktem (ang. *area under the plasma concentration-time curve exposures*, AUC) w porównaniu z decytabiną podawaną dożylnie – pierwszorzędowy punkt końcowy;
- % demetylacji (hipometylacji) elementów nukleotydowych o długich odstępach (ang. *long interspersed nucleotide elements 1*, LINE-1) – drugorzędowy punkt końcowy;
- Czas do pierwszej odpowiedzi, czas do najlepszej odpowiedzi oraz czas do odpowiedzi całkowitej – drugorzędowe punkty końcowe;
- Czas trwania odpowiedzi całkowitej – drugorzędowy punkt końcowy, definiowany jako przedział czasu od pierwszej odpowiedzi całkowitej do czasu nawrotu lub przedział czasowy od CRh do czasu nawrotu;
- Niezależność od transfuzji (ang. *transfusion independence*, TI) czerwonych krwinek (ang. *red blood cell*, RBC) lub płytek krwi – drugorzędowy punkt końcowy;
- Wskaźnik przeżycia po 6 miesiącach, 1 roku i 2 latach – drugorzędowy punkt końcowy;
- Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS) – drugorzędowy punkt końcowy, definiowany jako liczba dni od daty randomizacji, do daty niepowodzenia leczenia lub zgonu, w zależności co nastąpi szybciej;
- Przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*, PFS) – drugorzędowy punkt końcowy, definiowany jako liczba dni od daty randomizacji do daty progresji choroby lub zgonu, w zależności od tego, co nastąpi szybciej.
- Bezpieczeństwa: bezpieczeństwo oceniane na podstawie występujących zdarzeń niepożądanych, przyjmowanych jednocześnie leków, wyników badania fizykalnego, badań laboratoryjnych, parametrów życiowych, stanu sprawności wg ECOG i elektrokardiogramu.

5.5.4. Ocena innych elementów jakości badania

- Brak informacji odnoszących się do bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu leczniczego Inaqovi.

5.5.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- badanie przeprowadzono metodą otwartej próby co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji;
- badanie przeprowadzono metodą *cross-over* (w układzie naprzemiennym), co oznacza, że każdy z uczestników otrzymał leczenie kontrolne i eksperymentalne;
- nieliczna populacja (<100);
- blisko połowa pacjentów została ocenzurowana;
- brak podanego powodu cenzurowania;
- krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła 7,95 miesiąca);
- przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) były drugorzędownymi punktami końcowymi oraz nie zostały one wyczerpująco opisane w badaniu;
- brak możliwości zinterpretowania danych dotyczących jakości życia;
- znaczna niejednorodność populacji włączonej do badania pod względem historii leczenia;
- pierwszorzędowy punkt końcowy ma charakter parametru farmakokinetycznego;
- wiele z drugorzędownych punktów końcowych, które były oceniane statystycznie mają charakter parametrów farmakodynamicznych lub dotyczą biomarkerów, a nie są klinicznymi miarami korzyści dla pacjenta jako takie;
- punkt końcowy odnoszący się do wyleczenia nie został zdefiniowany w badaniu.

5.5.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z badania jest brak odpowiednio zinterpretowanych punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby.

-
- Brak możliwości porównania wyników dotyczących grupy z substancją badaną oraz grupy odniesienia, ze względu na metodykę badania typu *cross-over*.
 - Krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

5.6 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania technologii lekowej Inaqovi u pacjentów z nowo zdiagnozowaną, ostrą białaczką szpikową, którzy nie kwalifikują się do terapii indukcyjnej oceniano w wielośrodkowym badaniu III fazy. Głównym ograniczeniem wynikającym z metodyki badania jest fakt, iż jest to badanie przeprowadzone metodą *cross-over*, otwartej próby. Dodatkowymi ograniczeniami w badaniu jest dobór punktów końcowych. Pierwszorzędowy punkt końcowy ma charakter parametru farmakokinetycznego, a wiele z drugorzędowych punktów końcowych, które były oceniane statystycznie mają charakter parametrów farmakodynamicznych.

Ograniczeniem danych do modelowania wynikających z badania jest brak odpowiednio zinterpretowanych punktów końcowych bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby. Ze względu na prowadzoną metodykę badania typu *cross-over* brak jest danych m.in. dotyczących przeżycia całkowitego, czy przeżycia wolnego od progresji, osobno dla pacjentów z doustnie przyjmowanym ASTX727 oraz dożylnie przyjmowaną decytabiną. Dodatkowo krótki horyzont czasowy obserwacji nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

Skuteczność produktu leczniczego Inaqovi oceniano w wieloośrodkowym, otwartym, dwuramiennym badaniu rejestracyjnym (ASTX727-02 EU) fazy III z udziałem dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną lub wtórną, ostrą białaczką szpikową, którzy nie kwalifikują się do terapii indukcyjnej, ale kwalifikują się do dożylnego podawania decytabiny (cała badana populacja z AML, N=89).

Poniżej przedstawiono i omówiono dane dla najważniejszych punktów końcowych w badaniu rejestracyjnym.

Z uwagi na metodykę badania typu *cross-over* (pacjenci przyjmowali w naprzemiennych cyklach zarówno substancje badaną, jak i lek będący komparatorem) brak jest danych m.in. dotyczących przeżycia całkowitego, czy przeżycia wolnego od progresji, osobno dla pacjentów z doustnie przyjmowanym ASTX727 oraz dożylnie przyjmowaną decytabiną. Wyniki zostały przedstawione dla całej populacji badania po zażyciu kombinacji obu substancji (doustnej oraz dożylniej), co uniemożliwia porównanie wyników dotyczących grupy z substancją badaną oraz grupy odniesienia – z decytabiną. Stanowi to duże ograniczenie do modelowania.

Przeżycie całkowite, OS

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy przeżycia całkowitego, (ang. *overall survival*, OS), dla kohorty pacjentów ze zdiagnozowanym AML (populacja leczona n=87), którzy przyjęli oba schematy leczenia – wyniki łączone zarówno dla populacji ramienia A badania, jak i ramienia B. Mediana OS do daty odcięcia danych 10.09.2021 wynosiła 7,9 miesiąca (95% CI: 5,9; 13,0).

Tabela 11 Wyniki analizy przeżycia – kohorta pacjentów z AML (data odcięcia danych: 10.09.2021)

	Pacjenci z AML (N=87)
Liczba ocenianych pacjentów	40 (46,0%)
Mediana OS w miesiącach	7,9 (95% CI: 5,9; 13,0)
Estymator Kaplana-Meiera	
– 25. percentyl	– 3,4 (95% CI: 1,4; 5,1)
– 75. percentyl	– 13,2 (95% CI: 11,3; NE ^a)

^a NE – *not estimable*, nie do oszacowania

Źródło: Opracowanie własne Agencji na podstawie EPAR Inaqovi, s. 84, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inaqovi-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 20.12.2023].

Przeżycie wolne od progresji, PFS

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy przeżycia wolnego od progresji, (ang. *progression-free survival*, PFS) dla kohorty pacjentów ze zdiagnozowanym AML (populacja leczona n=87), którzy przyjęli oba schematy leczenia – wyniki łączone zarówno dla populacji ramienia A badania, jak i ramienia B). Mediana PFS do daty odcięcia danych 10.09.2021 wynosiła 6,1 miesiąca (95% CI: 4,0; 8,5).

Tabela 12 Wyniki analizy przeżycia wolnego od progresji – kohorta pacjentów z AML (data odcięcia danych: 10.09.2021)

	Pacjenci z AML (N=87)
Liczba ocenianych pacjentów	31 (35,6%)
Mediana PFS w miesiącach	6,1 (95% CI: 4,0; 8,5)
Estymator Kaplana-Meiera	
– 25. percentyl	– 2,0 (95% CI: 1,3; 3,3)
– 75. percentyl	– 9,0 (95% CI: 8,7; 16,9)

Źródło: Opracowanie własne Agencji na podstawie EPAR Inaqovi, s. 84, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inaqovi-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 20.12.2023].

Przeżycie wolne od zdarzeń, EFS

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy przeżycia wolnego od zdarzeń, EFS dla kohorty pacjentów ze zdiagnozowanym AML (populacja leczona n=87), którzy przyjęli oba schematy leczenia – wyniki łączone zarówno dla populacji ramienia A badania, jak i ramienia B). Mediana EFS do daty odcięcia danych 10.09.2021 wynosiła 5,8 miesiąca (95% CI: 3,8; 8,3).

Tabela 13 Wyniki analizy przeżycia wolnego od zdarzeń – kohorta pacjentów z AML (data odcięcia danych: 10.09.2021)

	Pacjenci z AML (N=87)
Liczba ocenzonego pacjentów	29 (33,3%)
Mediana EFS w miesiącach	5,8 (95% CI: 3,8; 8,3)
Estymator Kaplana-Meiera	
– 25. percentyl	– 2,0 (95% CI: 1,3; 3,3)
– 75. percentyl	– 9,0 (95% CI: 8,5; 16,9)

Źródło: Opracowanie własne Agencji na podstawie EPAR Inaqovi, s. 84, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inaqovi-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 20.12.2023].

Ogólna odpowiedź

Poniższe wyniki dotyczą ogólnej populacji badania – zarówno dla ramienia A badania, jak i ramienia B. Na dzień odcięcia danych odpowiedź całkowitą uzyskało 19 pacjentów. Spośród grupy z odpowiedzią niemożliwą do określenia (NE) 21 pacjentów zmarło do daty odcięcia danych, a 5 żyło lecz przerwało leczenie. Spośród grupy pacjentów ze stabilną chorobą (SD) 16 zmarło do daty odcięcia danych, a z pozostałych 17 – 5 przerwało leczenie.

Tabela 14 Wyniki najlepszej możliwej odpowiedzi – kohorta pacjentów z AML (data odcięcia danych: 10.09.2021)

	Pacjenci z AML (N=87)
Najlepsza możliwa odpowiedź	
– Odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i> , CR)	– 19 (21,8%), (95% CI: 13,7; 32,0)
– Odpowiedź całkowita z niepełnym odzyskaniem płytek krwi (ang. <i>complete response with incomplete blood count recovery</i> , CRi)	– 5 (5,7%), (95% CI: 1,9; 12,9)
– Odpowiedź całkowita z niepełnym odzyskaniem liczby krwinek (ang. <i>complete response with incomplete platelet recovery</i> , CRp)	– 2 (2,3%), (95% CI: 0,3; 8,1)
– Odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i> , PR)	– 4 (4,6%), (95% CI: 1,3; 11,4)
– Progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i> , PD)	– 0
– Choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i> , SD)	– 33 (37,9%) (95% CI: 27,7; 49,0)
– Nie do określenia (ang. <i>not estimable</i> , NE)	– 26 (29,9%) (95% CI: 20,5; 40,6)

Źródło: Opracowanie własne Agencji na podstawie EPAR Inaqovi, s. 81, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inaqovi-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 20.12.2023].

Czas do uzyskania pierwszej i najlepszej odpowiedzi

Mediana czasu do uzyskania pierwszej odpowiedzi wyniosła w badaniu 2,87 miesiąca (zakres min-max: 1,8 -6,4), a mediana czasu do uzyskania najlepszej odpowiedzi wyniosła 3,42 miesiąca (zakres min-max: 1,8-7,4). Wyniki dotyczą kohorty wszystkich leczonych pacjentów z AML (n=87).

Czas trwania całkowitej odpowiedzi, DOCR

Tabela 15 Czas trwania odpowiedzi u pacjentów z AML, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą

	Pacjenci z AML (N=87)
Liczba pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź całkowitą (CR)	19
Liczba ocenzonego pacjentów	9 (47,4%)
Mediana czasu trwania odpowiedzi w miesiącach	5,8 (95% CI: 3,3; NE)
Estymator Kaplana-Meiera	
– 25. percentyl	– 3,3 (95% CI: 0,5; 5,3)
– 75. percentyl	– NE (95% CI: 5,3; NE)

Źródło: Opracowanie własne Agencji na podstawie EPAR Inaqovi, s. 82, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inaqovi-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 20.12.2023].

Spośród 10 pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą, dwóch zmarło, a 8 doznało nawrotu choroby.

Niezależność od transfuzji

Spośród 87 leczonych pacjentów, na początku badania 41 pacjentów było zależnych od transfuzji, a 46 nie. W grupie pacjentów zależnych od transfuzji na początku badania 27 pacjentów (65,9%) nadal takimi pozostało po jego zakończeniu, a 14 pacjentów (34,1%) po zakończeniu badania stało się niezależnymi od transfuzji.

W grupie pacjentów niezależnych od transfuzji na początku badania 34 pacjentów (73,9%) stało się zależnymi od transfuzji po zakończeniu badania, a 12 (26,1%) nadal pozostało niezależnymi od transfuzji po zakończeniu badania.

Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia decytabiny w osoczu, AUC

Miarą AUC określono, czy decytabina przyjmowana doustnie powoduje równe ilości ekspozycji w osoczu, jak przyjmowana dożylnie.

ASTX727 podawany doustnie (35 mg decytabiny i 100 mg cedazyrydyny) osiągnął ekspozycję decytabiny AUC równoważną infuzji dożylniej decytabiny w dawce 20mg/m². Procentowy współczynnik średniej geometrycznej najmniejszych kwadratów 5-dniowego AUC₀₋₂₄ (doustnie/dożylnie) wynosił 99,64% (90%CI: 91,23; 108,8).

Tabela 16 Porównanie AUC ekspozycji decytabiny w osoczu pomiędzy lekiem ASTX727 podawanym doustnie a decytabiną podawaną dożylnie w populacji opisywanego badania

Analiza		AUC [ng*h/ml]	N	Decytabina dożylnie	N	ASTX727 doustnie	Wspłcz. % śr. geometr. najmniejszych kwadratów (90% CI)		Współczynnik wariacji międzysobniczy [%]
				Śr. geometr.		Śr. geometr.			
Pierwotna	Sparowana	5-dniowy AUC0-24	69	907,39	69	904,13	99,64	91,23-108,8	31,55
Wrażliwości	Niesparowana	5-dniowy AUC0-24	71	908,77	71	893,00	98,26	90,11-107,2	31,56
	Sparowana	5-dniowy AUC0-24	78	896,46	79	885,66	98,80	90,81-107,5	31,31

ANOVA= analiza wariancji, AUC₀₋₂₄=pole pow. pod krzywą zależności stężenia leku w czasie 0-24 godz.

Populacja sparowana: pacjenci z danymi z obu cykli leczenia - doustnym i dożylnym, Populacja niesparowana: pacjenci z danymi dotyczącymi tylko jednego cyklu

Źródło: Opracowanie własne Agencji na podstawie EPAR Inaqovi, s. 80, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inaqovi-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 21.12.2023].

Odsetek demetylacji (hipometylacji) elementów nukleotydowych o długich odstępach (ang. *long interspersed nucleotide elements 1, LINE-1*)

W opisywanym badaniu markerem podstawowej aktywności farmakodynamicznej decytabiny był odsetek demetylacji LINE-1 określony jako odsetek zmiany od wartości wyjściowej demetylacji elementów nukleotydowych o długich odstępach we krwi. Ze względu na projekt badania typu cross-over i efekty przeniesienia demetylacji z cyklu 1. do cyklu 2., wyniki demetylacji LINE-1 zostały przedstawione według leczenia (ASTX727 i IV decytabina) w każdym cyklu osobno.

W porównaniu leczenia w cyklu 1. i cyklu 2., maksymalna demetylacja %LINE-1 pomiędzy decytabiną podawaną dożylnie i badanym lekiem ASTX727 nie różniła się liczbowo (z 95% CI, który obejmował 0), co potwierdza, że obie terapie wywoływały podobne efekty farmakodynamiczne (Tabela 17).

Tabela 17 Porównanie odsetka demetylacji elementów nukleotydowych o długich odstępach (demetylacja %LINE-1) pomiędzy decytabiną podawaną dożylnie a badanym lekiem ASTX727 w dwóch cyklach leczenia

Cykl	n	Leczenie	Śr. wartość wyjściowa	Max demetylacja %LINE		Różnica pomiędzy ASTX727 a decytabiną IV	
				LSM	95%CI	Wartość szacowana	95%CI
1	33	AST727	75,884	9,357	(7,288; 11,426)	1,113	(-1,698; 3,952)
	39	Decytabina IV	76,502	8,243	(6,340; 10,147)		
2	34	ASTX727	74,764	8,037	(6,258; 9,816)	-0,116	(-2,738; 2,507)
	29	Decytabina IV	76,640	8,153	(6,226; 10,079)		

LSM- średnia najmniejszych kwadratów, CI- przedział ufności, n – liczba pacjentów, IV-dożylnie

Analiza bazuje na analizie wariancji ANOVA – w zastosowanym modelu czynnikiem losowym była sekwencja podania, tj. doustnie/dożylnie, reszta czynników była ustalona (leczenie, okres, cykl sekwencja leczenia)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Inaqovi, s. 61, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inaqovi-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 03.01.2024].

Podsumowanie:

Wszystkie dane odnoszą się do daty odcięcia danych, tj. 10.09.2021. Mediana czasu obserwacji wynosiła 7,95 miesiąca (min 4,5 – max 19,9). Mediana OS wynosiła 7,9 miesiąca (95% CI: 5,9; 13,0), mediana PFS wynosiła 6,1 miesiąca (95% CI: 4,0; 8,5), mediana EFS wynosiła 5,8 miesiąca (95% CI: 3,8; 8,3). Mediana czasu do uzyskania pierwszej odpowiedzi wyniosła w badaniu 2,87 miesiąca (zakres min-max: 1,8-6,4), a mediana czasu do uzyskania najlepszej odpowiedzi 3,42 miesiąca (zakres min-max: 1,8-7,4).

W grupie pacjentów zależnych od transfuzji na początku badania 65,9% nadal takimi pozostało po jego zakończeniu, a w grupie pacjentów niezależnych od transfuzji 73,9% stało się zależnymi od transfuzji po zakończeniu badania. Można zatem wnioskować, że włączone leczenie nie wpłynęło na zmniejszenie odsetka niezależności od transfuzji.

ASTX727 podawany doustnie (35 mg decytabiny i 100 mg cedazurydyny) osiągnął ekspozycję decytabiny AUC równoważną infuzji dożylniej decytabiny w dawce 20mg/m². Procentowy współczynnik średniej geometrycznej najmniejszych kwadratów 5-dniowego AUC₀₋₂₄ (doustnie/dożylnie) wynosił 99,64% (90%CI: 91,23; 108,8).

Na podstawie wyników demetylacji %LINE-1 można stwierdzić, że obie terapie (decytabina dożylnie i ASTX727) wywoływały podobne efekty farmakodynamiczne – maksymalna demetylacja %LINE-1 pomiędzy obiema terapiami nie różniła się liczbowo (z 95% CI, który obejmował 0).

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

Analiza bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym na podstawie EPAR

Profil bezpieczeństwa cedazurydyny i decytabiny stosowanych w monoterapii, we wskazaniu: do stosowania u pacjentów dorosłych z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową, którzy nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukcyjnej, pochodzi z badania rejestracyjnego ASTX727-02 EU (data odcięcia danych: 10.09.2021, n=80) oraz badań wspomagających ASTX727-02 NA (data odcięcia 07.06.2021, n=133, pacjenci z MDS/CMML⁶) oraz ASTX27-01-B (data odcięcia: 16.09.2020, n=80, pacjenci z MDS/CMML). Wszyscy pacjenci poddani analizie w tych trzech badaniach przyjęli oba cykle leczenia: cedazurydyna/decytabina doustnie oraz decytabina dożylnie.

Mediana liczby cykli przyjętych przez pacjentów w grupie AML wynosi 6 (min-max: 1-20), a w grupie MDS/CMML 8 (min-max: 1-44).

Wśród pacjentów z AML (n=80) najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (≥20% pacjentów), niezależnie od związku z badanym lekiem, były: niedokrwistość, gorączka neutropeniczna, neutropenia, małopłytkowość, nudności, astenia, gorączka i zapalenie płuc. W grupie pacjentów z MDS/CMML (n=208) dodatkowo były to jeszcze: leukopenia, zaparcia, biegunka, osłabienie, zmęczenie, obrzęki obwodowe, zmniejszenie apetytu, bóle stawów, zawroty głowy, ból głowy, kaszel i duszność.

Podsumowanie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 18 Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia TEAE w populacji AML oraz MS/CMML.

	AML (N=80)	MDS/CMML (N=208)	Total (N=288)
Wszystkie TEAE			
Pacjenci z jakimkolwiek TEAE	80 (100%)	208 (100%)	288 (100%)
Pacjenci z TEAE ≥ 3 stopnia	71 (88,8%)	199 (95,7%)	270 (93,8%)
Pacjenci z TEAE prowadzącym do dyskontynuacji leczenia	11 (13,8%)	13 (6,3%)	24 (8,3%)
Pacjenci z poważnym TEAE:	59 (73,8%)	151 (72,6%)	210 (72,9%)
- w tym z poważnymi TEAE prowadzącymi do zgonu	19 (23,8%)	21 (10,1%)	40 (13,9%)
TEAE związane z jakimkolwiek badanym produktem leczniczym			
Pacjenci z jakimkolwiek TEAE	49 (61,3%)	171 (82,2%)	220 (76,4%)
Pacjenci z TEAE ≥ 3 stopnia	38 (47,5%)	138 (66,3%)	176 (61,1%)

⁶ MDS/CMML – (z ang. *myelodysplastic syndromes/ chronic myelomonocytic leukemia*) zespoły mielodysplastyczne/ przewlekła białaczka mielomonocytowa

	AML (N=80)	MDS/CMML (N=208)	Total (N=288)
Pacjenci z TEAE prowadzącym do dyskontynuacji leczenia	3 (3,8%)	4 (1,9%)	7 (2,4%)
Pacjenci z poważnym TEAE:	18 (22,5%)	35 (16,8%)	53 (18,4%)
- w tym z poważnymi TEAE prowadzącymi do zgonu	1 (1,3%)	5 (2,4%)	6 (2,1%)

Źródło: Opracowanie własne Agencji na podstawie EPAR Inaqovi, s. 96, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inaqovi-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 21.12.2023].

Spośród TEAE ≥ 3 . stopnia w grupie AML najczęstszymi (>20% pacjentów) były: małopłytkowość, niedokrwistość, gorączka neutropeniczna, neutropenia i zapalenie płuc. W grupie MDS/CMML były to: małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość, gorączka neutropeniczna i leukopenia.

Spośród TEAE ≥ 3 . stopnia, które zostały uznane za związane z jakimkolwiek badanym produktem leczniczym w grupie AML raportowane u co najmniej 2 pacjentów były: małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość i gorączka neutropeniczna, a w grupie MDS/CMML (≥ 2 pacjentów): neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość i leukopenia.

Zaraportowano 5 poważnych TEAE związanych z produktem leczniczym i prowadzących do śmierci pacjenta w grupie MDS/CMML (zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie płuc, posocznica i wstrząs septyczny, z czego za związane z decytabiną podawaną dożylnie zostały uznane: posocznica, zapalenie płuc i wstrząs septyczny, a za związane z ASTX727: zapalenie mięśnia sercowego i drugie zapalenie płuc). Nie podano przyczyny śmierci 1 pacjenta z poważnym TEAE powyżej 3. stopnia w grupie AML.

Z powodu zdarzeń niepożądanych trwale przerwało leczenie 11 pacjentów (13,8%) z grupy AML i 13 pacjentów (6,3%) z grupy MDS/CMML. Spośród zgłoszonych TEAE prowadzących do dyskontynuacji leczenia, które wystąpiły u więcej niż 1 pacjenta w grupie AML były: zapalenie płuc (n=4; 5%) oraz astenia (n=2; 2,5%), przy czym astenia u 2 pacjentów (2,5%) i zapalenie jamy ustnej u 1 pacjenta (1,3%) uznane zostały za związane z leczeniem. W grupie MDS/CMML u więcej niż 1 pacjenta zgłoszono następujące TEAE prowadzące do dyskontynuacji leczenia: gorączka neutropeniczna (n=2; 1%) oraz zapalenie płuc (n=2; 1%). U 4 pacjentów z MDS/CMML wystąpiło łącznie 6 TEAE prowadzących do zaprzestania leczenia, które zostały uznane przez badacza za związane z leczeniem. Reakcje te obejmowały gorączkę neutropeniczną (n=2; 1,0%) i aplazję czerwonych krwinek (n=1) oraz nadwrażliwość, wstrząs kardiogeny i zapalenie mięśnia sercowego (n=1).

Informacje z ChPL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Inaqovi oceniano w jednym badaniu III fazy (ASTX727-02-UE), w którym 80 pacjentów z AML otrzymywało produkt leczniczy. Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Inaqovi opisano poniżej i odzwierciedla on znany profil bezpieczeństwa stosowania decytabiny w postaci dożylniej.

Wśród 80 pacjentów, którzy otrzymywali leczenie, najczęstszą reakcją niepożądaną leku ($\geq 20\%$), w tym stopnia ≥ 3 . była małopłytkowość.

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) były gorączka neutropeniczna i zapalenie płuc. Zgony podczas leczenia nastąpiły u 24% pacjentów. Najczęstsze działania niepożądane prowadzące do zgonu obejmowały zapalenie płuc (8%), posocznicę (3%) i krwotok do ośrodkowego układu nerwowego w warunkach małopłytkowości (3%). Trwale przerwanie leczenia wystąpiło u 14% pacjentów podczas leczenia. Najczęstszym działaniem niepożądanym powodującym trwale przerwanie leczenia było zapalenie płuc (5%).

Przerwanie leczenia i zmniejszenie dawki wystąpiły u 48% pacjentów. Najczęstszą reakcją niepożądaną powodującą przerwanie leczenia i zmniejszenie dawki było zahamowanie czynności szpiku kostnego występujące u 19% pacjentów (n = 15) (neutropenia [13%, n = 10], gorączka neutropeniczna [5%, n = 4] i małopłytkowość [3%, n = 2]). Reakcja niepożądana w postaci zapalenia płuc doprowadziła do przerwania leczenia i zmniejszenia dawki u 5% pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Ocena bezpieczeństwa działań niepożądanych opiera się w dużej mierze na doświadczeniach ze stosowaniem produktu leczniczego Dacogen u pacjentów z AML. Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Inaqovi

u dorosłych pacjentów oceniano w populacji bezpieczeństwa obejmującej pacjentów z AML z jednego badania III fazy (ASTX727-02-EU, N = 80).

Wśród 80 pacjentów, którzy otrzymywali produkt Inaqovi, 38% było narażonych przez 6 miesięcy lub dłużej, a 6% było narażonych na działanie leku przez ponad rok.

W Tabeli 19 wymieniono działania niepożądane związane z produktem leczniczym Inaqovi (N = 80) lub związane z decytabiną podawaną dożylnie według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W ramach każdego układu i narządu kolejność działań niepożądanych leku jest podana według częstości ich występowania, a następnie w kolejności według malejącego nasilenia. Odpowiednia kategoria częstości dla każdej reakcji niepożądanej leku jest zdefiniowana jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 19. Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania produktu leczniczego Inaqovi lub podczas leczenia decytabiną w postaci dożylnej u pacjentów z AML

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Terminy MedDRA ^b	AML (N=80)			
		CTCAE ^a wszystkich stopni		CTCAE 3-4 stopnia	
		%	częstość	%	częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Wszystkie pozostałe zakażenia (wirusowe, bakteryjne, grzybicze) ^c	50	Bardzo często	25,0	Bardzo często
	Zapalenie płuc ^d	23,8	Bardzo często	18,8	Bardzo często
	Posocznica ^e	10,0	Bardzo często	6,3	Często
	Zakażenie dróg moczowych ^f	17,5	Bardzo często	2,5	Często
	Zapalenie zatok (w tym grzybicze ^g i bakteryjne ^h)	2,5	Często	2,5	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia ⁱ	81,3	Bardzo często	67,5	Bardzo często
	Małopłytkowość ^{i,j}	73,8	Bardzo często	67,5	Bardzo często
	Niedokrwistość ⁱ	67,5	Bardzo często	60,0	Bardzo często
	Neutropenia ^{i,k}	41,8	Bardzo często	41,8	Bardzo często
	Gorączka neutropeniczna	28,2	Bardzo często	26,3	Bardzo często
	Pancytopenia ^l	Nieznana	Niezbyt często ⁱ	Nieznana	Niezbyt często ⁱ
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Zespół różnicowania ^m	Nieznana	Nieznana	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperglikemia ⁿ	61,1	Bardzo często	4,2	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy ^o	2,5	Często	Nieznana	Często
Zaburzenia serca	Kardiomiopatia ^p	Nieznana	Niezbyt często ^l	Nieznana	Niezbyt często ^l
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa ^q	6,3	Często	Nieznana	Często ^o
	Śródmiąższowa choroba płuc	Nieznana	Nieznana	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie jamy ustnej ^q	10,0	Bardzo często	1,3	Często
	Nudności ^r	21,3	Bardzo często	Nieznana	
	Biegunka ^s	13,8	Bardzo często	Nieznana	Często
	Wymioty ^s	12,5	Bardzo często	Nieznana	Często
	Neutropeniczne zapalenie jelita grubego ^t	1,3	Często	1,3	Często
Zaburzenie wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej ^{j,u}	30,6	Bardzo często	2,8	Często
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej ^{i,v}	28,8	Bardzo często	2,7	Często
	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej ^{j,w}	43,7	Bardzo często	0	Nie dotyczy
	Zwiększenie stężenia bilirubiny ^{i,x,r}	23,3	Bardzo często	Nieznana	Niezbyt często ^q
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Ostra gorączkowa dermatoza neutrofilowa ^y	Nieznana	Niezbyt często ^y	Nie dotyczy ^z	Nie dotyczy ^z

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka ^{za}	23,8	Bardzo często	1,3	Często
---	------------------------	------	---------------	-----	--------

^a Standardowe kryteria terminologiczne działań niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE)

^b Odpowiednia kategoria częstości dla każdej reakcji niepożądaną powodowaną przez lek opiera się na konwencji CIOMS III

^c Pogrupowane terminy obejmują ropień odbytu, zakażenie odbytu i odbytnicy, bakteriami, zapalenie tkanki łącznej, gronkowcowe zapalenie tkanki łącznej, zakażenie koronawirusem, dodatni wynik testu na obecność koronawirusa, bakteriami enterokokowa, wirusowe zapalenie jelit, rumień, bakteriami *Escherichia*, zapalenie mieszków włosowych, czyrak, obrzęk dziąseł, zakażenie wirusem opryszczki, zakażenie, bakteriami *Klebsiella*, przekrwienie nosa, zapalenie nosogardła, kandydoza jamy ustnej, opryszczka jamy ustnej, kandydoza ustnogiardłowa, zapalenie ucha zewnętrznego, zapalenie przyzębia, zapalenie gardła, zapalenie błon surowiczych, bakteriami *Pseudomonas*, bakteriami gronkowcowa, zakażenie gronkowcowe, bakteriami paciorkowcowa, zakażenie dróg oddechowych, zakażenie skóry, ropień zęba, zakażenie zęba, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie wirusem *Varicella zoster*

^d Pogrupowane terminy obejmują zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc

^e Pogrupowane terminy obejmują posocznice, wstrząs septyczny, drożdżycę ogólnoustrojową, urosepsę

^f Pogrupowane terminy obejmują bakteriomocz, zapalenie pęcherza moczowego, dyzurię, zakażenie układu moczowego wywołane przez *Escherichia*, zakażenie układu moczowego, zakażenie układu moczowego enterokokowe

^g Pogrupowane terminy obejmują zapalenie zatok wywołane przez *Aspergillus*, grzybicze zapalenie zatok

^h W badaniu klinicznym z użyciem produktu leczniczego Inaqovi nie obserwowano bakteryjnego zapalenia zatok, jednak zapalenie zatok (nieokreślony mikroorganizm) obserwowano w badaniach klinicznych z użyciem dożylniej postaci decytaby z częstością występowania „często” (3%, 1%)

ⁱ Na podstawie wartości laboratoryjnych

^j Małopłytkowość może prowadzić do krwawienia i reakcji krwotocznych, które mogą być śmiertelne

^k Zmniejszenie liczby neutrofilii (n = 79)

^l Pancytopenia, w tym zdarzenia śmiertelne, nie była obserwowana w badaniu klinicznym z użyciem produktu leczniczego Inaqovi, jednak była obserwowana w badaniach klinicznych z użyciem decytaby podawanej dożylnie z częstością występowania „niezbyt często” (< 1%)

^m W badaniu klinicznym z użyciem produktu leczniczego Inaqovi nie obserwowano zespołu różnicowania ani śródmiąższowej choroby płuc, jednak obserwowano je po wprowadzeniu do obrotu z użyciem decytaby w postaci dożylniej

ⁿ Hiperglukemia (n = 72)

^o W badaniu klinicznym z użyciem produktu leczniczego Inaqovi nie obserwowano bólu głowy i krwawienia z nosa stopnia 3-4, jednak obserwowano je w badaniach klinicznych z użyciem decytaby w postaci dożylniej z częstością występowania „często” (1% i 2%)

^p W badaniu klinicznym z użyciem produktu leczniczego Inaqovi nie obserwowano kardiomiopatii, jednak obserwowaną ją w badaniach klinicznych z użyciem decytaby w postaci dożylniej z częstością występowania „niezbyt często” (< 1%)

^q Pogrupowane terminy obejmują wrzód aftowy, zapalenie języka, dyskomfort w jamie ustnej, dyskomfort w jamie ustnej i gardle, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie języka, ból zęba

^r W badaniu klinicznym z użyciem produktu leczniczego Inaqovi nie obserwowano nudności ani zwiększenia stężenia bilirubiny stopnia 3-4, jednak obserwowano je w badaniach klinicznych z użyciem decytaby w postaci dożylniej z częstością występowania „niezbyt często” (< 1%)

^s W badaniu klinicznym z użyciem produktu leczniczego Inaqovi nie obserwowano biegunki ani wymiotów stopnia 3-4, jednak obserwowano je w badaniach klinicznych z użyciem decytaby w postaci dożylniej z częstością występowania „często” (2% i 1%)

^t W badaniu klinicznym z użyciem produktu leczniczego Inaqovi nie obserwowano zapalenia kąticy (w tym zdarzeń śmiertelnych), jednak obserwowano je po wprowadzeniu do obrotu z zastosowaniem decytaby w postaci dożylniej

^u Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (n = 72)

^w Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (n = 73) v Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (n = 71)

^x Zwiększenie stężenia bilirubiny (n = 73)

^y W badaniu klinicznym z użyciem produktu leczniczego Inaqovi nie obserwowano ostrej gorączkowej dermatozy neutrofilowej, jednak obserwowano ją w badaniach klinicznych z użyciem decytaby w postaci dożylniej (wszystkie stopnie) z częstością występowania „niezbyt często” (< 1%)

^z Nie dotyczy (stopnia 3-4): nie zaobserwowano reakcji niepożądaną leku w przypadku produktu leczniczego Inaqovi ani decytaby w postaci dożylniej ani w badaniach klinicznych, ani po wprowadzeniu do obrotu

^{za} Pogrupowane terminy obejmują dreszcze i gorączkę.

Opracowanie własne na podstawie ChPL Inaqovi, s. 11 https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inaqovi-epar-product-information_en.pdf

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)⁷, na dzień 24.01.2024 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Inaqovi.

Ze względu na fakt, że połączenie substancji czynnych – decytaby oraz cedazurydyny zostało zatwierdzone w ocenianym wskazaniu przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) pod nazwą Inqovi, przeszukania alertów dotyczących bezpieczeństwa dokonano również dla tej nazwy.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)⁸ na dzień 24.01.2024 r. odnotowano informację na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego „Inqovi”. Zidentyfikowano 143 przypadki działań niepożądanych, z czego 109 dotyczyło ciężkich przypadków (w tym 26 zgonów). Najwięcej powikłań dotyczyło:

- Zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (56);

⁷ <https://www.urpl.gov.pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa> [dostęp: 24.01.2024].

⁸ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f71c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 24.01.2024].

- Zaburzeń krwi i układu chłonnego (43);
- Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (39);
- Urazy, zatrucia, powikłania proceduralne (36).

W bazie EudraVigilance⁹ do dnia 24.01.2024 r. odnotowano 52 przypadki działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem substancji czynnych – decytabiny oraz cedazurydyny i dotyczyły one:

- Zaburzeń krwi i układu chłonnego (33);
- Zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (14);
- Urazów, zatruc, powikłań proceduralnych (13), nowotworów łagodnych, złośliwych, nieokreślonych (w tym torbieli i polipów) (9).

W bazie VigiAccess¹⁰ prowadzonej przez WHO, w dniu 26.01.2024 r. odnotowano 446 przypadków działań niepożądanych substancji czynnych leku Inaqovi. Do najczęstszych działań niepożądanych należały:

- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (218, 18%);
- Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (192, 16%);
- Urazy, zatrucia, powikłania proceduralne (126, 10%);

Podsumowanie:

Wśród pacjentów z AML najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi ($\geq 20\%$ pacjentów), niezależnie od związku z badanym lekiem, były: niedokrwistość, gorączka neutropeniczna, neutropenia, małopłytkowość, nudności, astenia, gorączka i zapalenie płuc.

Zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia wystąpiły u 100% pacjentów, a u 88,8% były co najmniej 3. stopnia. Niemal 14% pacjentów z powodu TEAE trwale przerwało leczenie. Spośród poważnych TEAE, które dotknęły niemal 74% badanych, niecałe 24% prowadziło do zgonu pacjenta. Najczęstsze działania niepożądane prowadzące do zgonu obejmowały zapalenie płuc (8%), posocznicę (3%) i krwotok do ośrodkowego układu nerwowego w warunkach małopłytkowości (3%). Przerwanie leczenia i zmniejszenie dawki wystąpiły u 48% pacjentów.

W bazie FDA odnotowano 143 przypadki działań niepożądanych związanych z Inaqovi, z czego 109 (76,2%) dotyczyło ciężkich przypadków, w tym 26 (18%) zgonów.

Działania niepożądane występujące w trakcie leczenia Inaqovi wystąpiły u wszystkich pacjentów. Duży odsetek stanowią ciężkie przypadki, co może wpływać na jakość życia pacjentów – punkt końcowy odnoszący się do jakości życia nie był oceniany w tym badaniu.

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Przy interpretacji wyników dla punktów końcowych opartych na pomiarze czasu do wystąpienia określonego zdarzenia (mediana OS=7,9 miesiąca (95% CI: 5,9; 13,0), mediana PFS=6,1 miesiąca (95% CI: 4,0; 8,5), mediana EFS=5,8 miesiąca (95% CI: 3,8; 8,3), mediana czasu do uzyskania pierwszej odpowiedzi wyniosła 2,87 miesiąca (zakres min-max: 1,8-6,4), a mediana czasu do uzyskania najlepszej odpowiedzi wyniosła 3,42 miesiąca (zakres min-max: 1,8-7,4) należy mieć na uwadze, że brak komparatora ogranicza wiarygodne oszacowanie rzeczywistego efektu stosowania leku.

W grupie pacjentów zależnych od transfuzji na początku badania 65,9% nadal takimi pozostało po jego zakończeniu, a w grupie pacjentów niezależnych od transfuzji 73,9% stało się zależnymi od transfuzji po zakończeniu badania. Wnioskować można, że włączone leczenie nie wpłynęło na zmniejszenie odsetka niezależności od transfuzji.

ASTX727 podawany doustnie (35 mg decytabiny i 100 mg cedazurydyny) osiągnął ekspozycję decytabiny AUC równoważną infuzji dożylniej decytabiny w dawce 20mg/m². Procentowy współczynnik średniej geometrycznej najmniejszych kwadratów 5-dniowego AUC₀₋₂₄ (doustnie/dożylnie) wynosił 99,64% (90%CI: 91,23; 108,8).

Na podstawie wyników demetylacji %LINE-1 można stwierdzić, że obie terapie (decytabina dożylnie i ASTX727) wywoływały podobne efekty farmakodynamiczne - maksymalna demetylacja %LINE-1 pomiędzy obiema terapiami nie różniła się liczbowo (z 95% CI, który obejmował 0).

⁹ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 24.01.2024].

¹⁰ <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 26.01.2024].

Ocena bezpieczeństwa w badaniu ASTX727-02 EU wykazała, że zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia wystąpiły u 100% pacjentów, a u 88,8% były co najmniej 3. stopnia. Niemal 14% pacjentów z powodu TEAE trwale przerwało leczenie. Spośród poważnych TEAE, które dotknęły niemal 74% badanych, niecałe 24% prowadziło do zgonu pacjenta. Przerwanie leczenia i zmniejszenie dawki wystąpiły u 48% pacjentów.

Działania niepożądane występujące w trakcie leczenia Inaqovi dotyczą większości pacjentów. Duży odsetek stanowią ciężkie przypadki, co wpływa na jakość życia tych pacjentów, która nie była oceniana w tym badaniu. Znaczny odsetek poważnych działań niepożądanych oznacza, że pominięcie znaczenia działań niepożądanych w modelowaniu będzie wносить znaczne ograniczenia i błędy.

Z uwagi na brak grupy kontrolnej w badaniu ASTX727-02 EU nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej technologii w postaci QALYG lub LYG.

Przedstawione powyżej dane z badania nie pozwalają wnioskować na temat różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych technologii. Pierwszorzędowy punkt końcowy ma charakter parametru farmakokinetycznego, dodatkowo wiele z drugorzędowych punktów końcowych, które były oceniane statystycznie mają charakter parametrów farmakodynamicznych lub dotyczą biomarkerów, a nie są klinicznymi miarami korzyści dla pacjenta jako takie.

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.1.1. Założenia

Założenia dla ocenianej technologii

- Oszacowania wykonano zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Inaqovi: Zalecana dawka produktu leczniczego Inaqovi to 1 tabletka raz na dobę przyjmowana w dniach od 1 do 5 każdego 28-dniowego cyklu. Każda tabletka powlekana zawiera 35 mg decytabiny i 100 mg cedazurydyny. Cykle należy powtarzać co 28 dni. Leczenie należy kontynuować co najmniej przez 4 cykle, do czasu progresji choroby lub wystąpienia objawów ciężkiej toksyczności. Całkowita lub częściowa odpowiedź może nastąpić później niż po ukończeniu 4 cykli.

- Do przeliczenia ceny z [REDAKTOWANO] na złote polskie (PLN) użyto średniego kursu NBP z 31.01.2024 r., wynoszącego 4,3434 PLN za [REDAKTOWANO] (Tabela nr 022/A/NBP/2024 z dnia 2024-01-31)¹¹.
- Koszt terapii lekiem Inaqovi wyliczono dla oszacowanego horyzontu dożywotnego (wartość oczekiwana PFS), tj. 8,8 miesiąca oraz dla 1 roku przyjmowania, tj. 13 cykli.
- W obliczeniach nie uwzględniano innych kosztów dodatkowych, takich jak np. koszty terapii wstępnej i premedykacji. Ze względu na wysoką cenę leku, inne koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.

Założenia dla komparatora z badania

- Oszacowania wykonano zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Dacogen dla decytabiny podawanej dożylnie (decytabina IV): W cyklu leczenia Dacogen podaje się w dawce 20 mg/m² powierzchni ciała we wlewie dożylnym w ciągu 1 godziny, powtarzanym codziennie przez 5 kolejnych dni. Całkowita dawka dobową nie może przekraczać 20 mg/m² a całkowita dawka w cyklu leczenia nie może przekraczać 100 mg/m². W razie pominięcia dawki należy wznowić leczenie tak szybko jak to możliwe. Cykl należy powtarzać co 4 tygodnie w zależności od odpowiedzi klinicznej pacjenta i stwierdzonej toksyczności. Zaleca się by pacjenci otrzymywali co najmniej 4 cykle; jednakże do uzyskania całkowitej lub częściowej remisji może być konieczne zastosowanie więcej niż 4 cykli. Leczenie można kontynuować tak długo, jak pacjent wykazuje odpowiedź, odnosi z niego korzyści lub wykazuje stabilizację, np. przy braku jawnej progresji¹².

- Przyjęto średnią masę ciała pacjenta 70 kg.
- Powierzchnię ciała wyliczono zgodnie ze wzorem Haycocka ($\approx 1,82$ dla średniego wzrostu 170 cm i masy ciała 70 kg).
- W obliczeniach nie uwzględniano innych kosztów dodatkowych, takich jak np. koszty terapii wstępnej i premedykacji. Ze względu na wysoką cenę leku, inne koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.

¹¹ Tabela nr 022/A/NBP/2024 z dnia 2024-01-31, <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/> [dostęp: 24.01.2024].

¹² ChPL Dacogen, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120920124170/anx_124170_pl.pdf [dostęp: 25.01.2024].

7.1.2. Dane wejściowe

Tabela 20. Dane wejściowe dla ocenianej technologii oraz komparatora z badania

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za [] [PLN]	[]	Tabela nr 022/A/NBP/2024 z dnia 2024-01-31
Dawka Inaqovi zalecana na podanie	1 tabletki	ChPL Inaqovi
Zalecana ilość tabletek w jednym cyklu	5 tabletek	ChPL Inaqovi
Cena za 5 tabletek produktu Inaqovi [PLN]	[]	[]
Dawka decytabiny IV na 1 podanie [mg]	36,4	ChPL Dacogen
Dawka decytabiny IV w 1 cyklu [mg]	182	ChPL Dacogen
Cena za 1 podanie decytabiny IV [PLN]	[]	[]

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

7.1.3. Wyniki

Poniżej przedstawiono koszt leczenia ocenianą technologią oraz komparatorem przedstawionym w badaniu rejestracyjnym w wyznaczonym czasie oczekiwanym PFS (8,8 miesiąca – 9,5 cyklu) oraz dla 1 roku przyjmowania (13 cykli).

Tabela 21. Koszt leczenia produktem Inaqovi dla 1 roku oraz horyzontu dożywnego

Wariant	Koszt dla 1 cyklu [PLN]	Koszt [PLN]
Wartość oczekiwana PFS = 0,73(3) roku	[]	[]
1 rok (13 cykli)	[]	[]

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 22. Koszt leczenia decytabiną podawaną dożylnie (decytabina IV, Dacogen) dla 1 roku oraz horyzontu dożywnego

Wariant	Koszt dla 1 cyklu [PLN]	Koszt [PLN]
Wartość oczekiwana PFS = 0,73(3) roku	[]	[]
1 rok (13 cykli)	[]	[]

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 23. Oszacowanie różnicy kosztów interwencji i komparatora przedstawionego w badaniu rejestracyjnym w oczekiwanym czasie PFS (8,8 miesiąca)

Wariant	Lek [PLN]	Komparator [PLN]	Różnica [PLN]
Minimalny (-20% ceny Inaqovi)	[]	[]	[]
Średni	[]	[]	[]
Maksymalny (+20% ceny Inaqovi)	[]	[]	[]

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Oszacowany przez AOTMiT koszt terapii lekiem Inaqovi w horyzoncie dożywnym wyniósł w wariantcie maksymalnym ok. [], a w wariantcie minimalnym ok. []. Koszt terapii w horyzoncie dożywnym oszacowany został na ok. [], podczas gdy koszt komparatora przedstawionego w badaniu rejestracyjnym w horyzoncie dożywnym został oszacowany na ok. []. Różnica kosztów w oszacowanym czasie PFS między ocenianą technologią, a decytabiną podawaną dożylnie (Dacogen) wyniosła ok. [] na korzyść komparatora.

Komentarz Analityków:

Według odnalezionych wytycznych klinicznych wyłoniono komparator w warunkach polskich. Za terapię opcjonalną przyjęto terapię wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną, która jest obecnie szeroko rekomendowaną, stosowaną i refundowaną metodą leczenia ostrej białaczki szpikowej. Koszty dla ww. komparatora oszacowano w celu zestawienia z kosztami ocenianej interwencji.

Założenia dla komparatora wyłonionego w warunkach polskich:

- Oszacowania kosztów komparatora wyłonionego w warunkach polskich (wenetoklaks w połączeniu z azacytydyną) dokonano w oparciu o ChPL Azacitidine Accord: Zalecana dawka początkowa dla pierwszego cyklu leczenia dla wszystkich pacjentów, bez względu na początkowe hematologiczne wartości laboratoryjne, to 75 mg/m² powierzchni ciała, podawane jako wstrzyknięcie podskórne, codziennie przez 7 dni, po czym następuje okres odpoczynku trwający 21 dni (28-dniowy cykl leczenia)¹³. Dodatkowo oszacowania dokonano na podstawie ChPL Venclyxto: Dawka początkowa wynosi 20 mg wenetoklaksu raz na dobę przez 7 dni. Dawkę należy stopniowo zwiększać przez okres 5 tygodni aż do osiągnięcia zalecanej dawki dobowej 400 mg (Tabela 24)¹⁴.

Tabela 24. Schemat zwiększania dawki produktu leczniczego Venclyxto

Tydzień	Dawka dobową produktu Venclyxto [mg]
1.	20
2.	50
3.	100
4.	200
5. i kolejne	400

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie ChPL Venclyxto https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161205136381/anx_136381_pl.pdf [dostęp: 25.01.2024].

- Leczenie należy kontynuować do czasu stwierdzenia progresji choroby lub do czasu, gdy pacjent już go nie toleruje.
- Przyjęto średnią masę ciała pacjenta 70 kg.
- Powierzchnię ciała wyliczono zgodnie ze wzorem Haycocka ($\approx 1,82$ dla średniego wzrostu 170 cm i masy ciała 70 kg).
- Terapia refundowana jest w ramach programu lekowego: „B.114. LECZENIE CHORYCH NA OSTRĄ BIAŁACZKĘ SZPIKOWĄ (ICD-10: C92.0)”.
- W obliczeniach nie uwzględniano innych kosztów dodatkowych, takich jak np. koszty terapii wstępnej i premedykacji. Ze względu na wysoką cenę leku, inne koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.

Dane wejściowe dla komparatora wyłonionego w warunkach polskich:

- 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. określono cenę za 1 mg Venclyxto, wynoszącą 1,96 PLN oraz cenę za 1 mg Azacitidine Accord, wynoszącą 4,69 PLN¹⁵.
- Na podstawie poniższej tabeli obliczono koszt roczny przyjmowania produktu leczniczego Venclyxto oraz Azacitidine Accord.

Wyniki:

¹³ ChPL Azacitidine Accord, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200213147052/anx_147052_pl.pdf [dostęp: 25.01.2024]

¹⁴ ChPL Venclyxto https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161205136381/anx_136381_pl.pdf [dostęp: 25.01.2024]

¹⁵ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11.12.2023 <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych> [dostęp: 25.01.2024]

Tabela 25. Oszacowanie rocznych kosztów terapii wenetoklaksem

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Liczba podań w 1 tygodniu	Liczba tygodni w roku	Cena za 1 mg [PLN]	Cena za podanie [PLN]	Koszt całej terapii [PLN]
A	B	C	D	E	F	$G = B * C * D * E$
Tydzień 1						
wenetoklaks	20	7	1	1,9554	39,108	273,75
Tydzień 2						
wenetoklaks	50	7	1	1,9554	97,77	684,39
Tydzień 3						
wenetoklaks	100	7	1	1,9554	195,54	1368,78
Tydzień 4						
wenetoklaks	200	7	1	1,9554	391,08	2737,56
Tydzień 5 i kolejne						
wenetoklaks	400	7	48	1,9554	782,16	262805,76
Suma						267870,24

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

W poniższej tabeli przedstawiono koszty roczne stosowania produktu leczniczego Azacitidine Accord.

Tabela 26. Oszacowanie rocznych kosztów terapii azacytydyną

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Cena za 1 mg [PLN]	Cena za podanie [PLN]	Koszt całej terapii [PLN]
azacytydyna	136,5	7	13	4,6937	640,69	58 302,79

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Łączny roczny koszt terapii wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną wyniósł 326 173 PLN. Dodatkowo oszacowano koszty terapii wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną w oczekiwanym czasie PFS, dokonano tego według schematu przedstawionego w tabelach wyżej do 9 miesiąca.

Tabela 27. Oszacowanie kosztów komparatora w oczekiwanym czasie PFS

Wariant	Koszt w oczekiwanym czasie PFS [PLN]
Wartość oczekiwana PFS = 0,73 roku	240 420,78

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 28. Oszacowanie różnicy kosztów interwencji i wyłonionego w warunkach polskich komparatora w oczekiwanym czasie PFS (8,8 miesiąca)

Wariant	Lek [PLN]	Komparator [PLN]	Różnica [PLN]
Minimalny (-20% ceny Inaqovi)		240 420,7	
Średni		240 420,7	
Maksymalny (+20% ceny Inaqovi)		240 420,7	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Koszt terapii w horyzoncie dożywoźnym oszacowany został na ok. [redacted], podczas gdy koszt komparatora wyłonionego w warunkach polskich w horyzoncie dożywoźnym został oszacowany na ok. 240 tys. PLN. Różnica kosztów w oszacowanym czasie PFS między ocenianą technologią, a wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną wyniosła ok [redacted]

7.2. Model farmakoekonomiczny

W związku ze zidentyfikowaniem istotnych ograniczeń danych wejściowych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

7.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Inaqovi we wskazaniu ostrej białaczki szpikowej, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 27.12.2023 roku, a zaktualizowano 24.01.2024 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 11.7.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Inaqovi lub Inqovi, decytabina i cedazurydyna 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 Inaqovi.

7.4. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Inaqovi/Ingovi, w których substancją czynną jest połączenie cedazurydyny i decytabiny we wskazaniu ostrej białaczki szpikowej 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 27.12.2023 r., a zaktualizowano 24.01.2024 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Inaqovi/ Inqovi oraz substancji czynnych: cedazurydyna i decytabina W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne, w tym 1 rekomendację negatywną, a 1 z odstępniem od oceny. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego

Organizacja/Rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2023, Wielka Brytania https://www.nice.org.uk/guidance/ta932	Leczenie ostrej białaczki szpikowej u dorosłych, niekwalifikujących się do chemioterapii indukcyjnej	Odstąpiono od oceny	NICE nie jest w stanie wydać zaleceń dotyczących decytabiny-cedaurydyny (Inaqovi) w leczeniu nieleczzonej ostrej białaczki szpikowej u dorosłych. Wynika to z faktu, że firma Otsuka Pharmaceuticals (UK) nie dostarczyła dowodów.
Zorginstituut Nederland, 2023, Holandia, https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/brief/2023/10/19/brief-zorginstituut-sluis kandidaten-eerste-helft-2024	Leczenie dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną <i>de novo</i> lub wtórną ostrą białaczką szpikową	Negatywna	Pomimo wcześniejszego wpisania Inaqovi na listę leków do przeglądu w ramach tymczasowej blokady, zdecydowano nie rejestrować tego leku z uwagi na nie spełnianie kryteriów blokady.

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

Podsumowanie:

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne, pochodzące z Wielkiej Brytanii oraz Holandii. Wielka Brytania odstąpiła od oceny ze względu na niedostarczenie przez firmę Otsuka Pharmaceuticals (UK) wniosku z odpowiednimi dowodami. Holandia wydała rekomendację negatywną, ze względu na brak spełnionych kryteriów tymczasowej blokady dla leków drogich (nl. *sluis voor dure geneesmiddelen*).

7.6 Podsumowanie oceny ekonomicznej

W związku ze zidentyfikowaniem istotnych ograniczeń danych wejściowych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Oszacowany przez AOTMiT koszt terapii lekiem Inaqovi w horyzoncie dożywotnim wyniósł w wariancie maksymalnym ok. ██████████, a w wariancie minimalnym ok. ██████████. Koszt terapii w horyzoncie dożywotnim oszacowany został na ok. ██████████, podczas gdy koszt komparatora przedstawionego w badaniu rejestracyjnym w horyzoncie dożywotnim został oszacowany na ok. ██████████. Różnica kosztów w oszacowanym czasie PFS między ocenianą technologią, a decytabiną podawaną dożylnie (Dacogen) wyniosła ok. ██████████ na korzyść komparatora.

Koszt terapii w horyzoncie dożywotnim oszacowany został na ok. ██████████, podczas gdy koszt komparatora wyłonięgo w warunkach polskich w horyzoncie dożywotnim został oszacowany na ok. 240 tys. PLN. Różnica kosztów w oszacowanym czasie PFS między ocenianą technologią, a wenetoklaksem w skojarzeniu z azacytydyną wyniosła ok. ██████████.

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 dla leku Inaqovi.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne, pochodzące z Wielkiej Brytanii oraz Holandii. Wielka Brytania odstąpiła od oceny ze względu na niedostarczenie przez firmę Otsuka Pharmaceuticals (UK) wniosku z odpowiednimi dowodami. Holandia wydała rekomendację negatywną, ze względu na brak spełnionych kryteriów blokady dla leków drogich (nl. *sluis voor dure geneesmiddelen*).

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Badanie I/II fazy.
- Badanie *cross-over*.
- Badanie przeprowadzono metodą otwartej próby, co mogło potencjalnie zwiększyć ryzyko stronniczości w raportowaniu wyników, które są subiektywne w ocenie i interpretacji.
- Nieliczna populacja (<100).
- Blisko połowa pacjentów w badaniu została oceniona.
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła 7,95 miesiąca).
- Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi oraz nie zostały one wyczerpująco opisane w badaniu.
- Brak możliwości zinterpretowania danych dotyczących jakości życia.
- Znaczna niejednorodność populacji włączonej do badania pod względem historii leczenia.
- Pierwszorzędowy punkt końcowy ma charakter parametru farmakokinetycznego.
- Wiele z drugorzędowych punktów końcowych, które były oceniane statystycznie mają charakter parametrów farmakodynamicznych lub dotyczą biomarkerów a nie są klinicznymi miarami korzyści dla pacjenta jako takie.
- Punkt końcowy odnoszący się do wyleczenia nie został zdefiniowany w badaniu.
- Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone: zgodnie z wymogiem EMA, oceniany produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych danych o bezpieczeństwie.

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

- Badanie nie było prowadzone w warunkach polskich.

8.3. Niepewność dodatkowych danych

- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych podana liczba pacjentów (184) w skali roku jest oszacowaniem niedokładnym.

8.4. Niepewność założeń modelu farmakoekonomicznego

- Badanie rejestracyjne jest badaniem typu *cross-over* (ostatecznie każdy z pacjentów przyjmuje te same dawki obu terapii), niedostarczającym danych porównawczych do oceny korzyści wynikających z zastosowania leku Inaqovi.
- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podanego leku.

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

- Nie dotyczy.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

- Zidentyfikowane niepewności dotyczące metodyki materiału dowodowego (niewielkie badanie rejestracyjne prowadzone metodą otwartej próby, brak komparatora, zastosowana metoda *cross-over*) 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 rozpoznaną ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML), którzy nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukcyjnej.

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) – drugorzędowy punkt końcowy, definiowany jako liczba dni od daty randomizacji, do daty zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
- Odpowiedź całkowita (ang. *complete response*, CR) – drugorzędowy punkt końcowy.
- Przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*, PFS) – drugorzędowy punkt końcowy, definiowany jako liczba dni od daty randomizacji do daty progresji choroby lub zgonu, w zależności od tego, co nastąpi szybciej.

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

- Przeżycie całkowite, mediana OS: 7,5 miesiąca
- Przeżycie wolne od progresji, oczekiwana mediana PFS: 8,5 miesiąca
- Całkowita odpowiedź, CR: 21,5%

10. PIŚMIENNICTWO

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, <i>Annals of Oncology</i> 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
NICE 2023	National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2023, Wielka Brytania https://www.nice.org.uk/guidance/ta932
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
Zorginstituut, 2023	Zorginstituut Nederland, 2023, Holandia, https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/brief/2023/10/19/brief-zorginstituut-sluiskandidaten-eerste-helft-2024
Pozostałe publikacje	
AWA Venclxyto	Venclxyto (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/2021/161AWA/161_AWA_OT.4231.55.2021_Venclxyto_BIP_REOPTR.pdf
ChPL Azacidine Accord	ChPL Azacidine Accord, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200213147052/anx_147052_pl.pdf [dostęp: 25.01.2024]
ChPL Dacogen	ChPL Dacogen, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120920124170/anx_124170_pl.pdf [dostęp: 25.01.2024].
ChPL Inaqovi	ChPL Inaqovi https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inaqovi-epar-product-information_en.pdf [dostęp: 08.12.2023]
ChPL Venclxyto	ChPL Venclxyto https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161205136381/anx_136381_pl.pdf [dostęp: 25.01.2024]
EPAR Inaqovi	EPAR Inaqovi https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inaqovi-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 08.12.2023]
EudraVigilance	https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html [dostęp: 24.01.2024].
FAERS	https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis [dostęp: 24.01.2024].
Globocan	https://qco.iarc.fr/tomorrow/en [dostęp 15.12.2023].
Interna Szczeklika	Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018, s. 1746
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów, http://onkologia.org.pl/ [dostęp 15.12.2023].
NCT03306264	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03306264?term=cedazuridine+and+decitabine&cond=Acute+Myeloid+Leukemia&draw=2&rank=1 [dostęp: 20.12.2023]
NCT03813186	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03813186?term=cedazuridine+and+decitabine&cond=Acute+Myeloid+Leukemia&draw=2&rank=2 [dostęp: 20.12.2023]
NCT04093570	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04093570?term=cedazuridine+and+decitabine&cond=Acute+Myeloid+Leukemia&draw=1 [dostęp: 20.12.2023]
NCT04657081	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04657081?term=cedazuridine+and+decitabine&cond=Acute+Myeloid+Leukemia&draw=1 [dostęp: 20.12.2023]
NCT04746235	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04746235?term=cedazuridine+and+decitabine&cond=Acute+Myeloid+Leukemia&draw=2&rank=3 [dostęp: 20.12.2023]
NCT04774393	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04774393?term=cedazuridine+and+decitabine&cond=Acute+Myeloid+Leukemia&draw=1&rank=5 [dostęp: 20.12.2023]
NCT04817241	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04817241?term=cedazuridine+and+decitabine&cond=Acute+Myeloid+Leukemia&draw=1&rank=8 [dostęp: 20.12.2023]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11.12.2023 https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych [dostęp: 25.01.2024]
Opinia PA 48/2020	Opinia Prezesa AOTMiT nr 48/2020 z dn. 07.05.2020 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/082/REK/Rdtl_48_2020_Venclxyto_MKP.pdf
ORP 97/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 97/2020 z dn. 04.05.2020 r https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/082/ORP/U_18_129_200511_o_97_Venclxyto_venetoclaxum_RDTL.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

URPL <https://www.urpl.gov.pl/pl/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa> [dostęp: 24.01.2024].

VigiAccess <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 26.01.2024].

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. Fragmenty EPAR

Disease or condition

The proposed indication for Inaqovi (ASTX727) is for the 'treatment of adult patients with newly diagnosed AML who are ineligible for standard induction chemotherapy.' Acute myeloid leukaemia (AML) is a clonal disorder caused by malignant transformation of a bone marrow derived, myeloid stem cell or progenitor cell, that fail to undergo normal differentiation. AML is differentiated from other haematopoietic malignancies by the presence of greater than 20% myeloblasts in the bone marrow.

Epidemiology and risk factors, screening tools/prevention

AML is the most common form of acute leukaemia in adults, with incidence increasing with age and the shortest survival (5-year survival 24%) (Shallis et al 2019). The median age at diagnosis is 67 years (Fey and Buske 2013). The median age at diagnosis of AML is 67 years (Fey and Buske 2013). Based on the data from Globocan 2020 (Sung et al 2021), European Cancer Information System (ECIS) 2022 (ECIS 2022), and Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute (NCI) in the United States (NCI SEER), supportive literature, and other community data, the estimated prevalence of AML in the European Union is below 5 per 10,000. In general, AML in elderly patients is more likely to be preceded by myelodysplastic syndrome, to have unfavourable cytogenetics, and to be refractory to chemotherapy (Appelbaum et al 2006).

Clinical presentation, diagnosis and prognosis

The clinical presentation of AML is directly related to ineffective haematopoiesis; patients typically present with signs and symptoms of fatigue, haemorrhage, as well as infections and fever (Löwenberg 1999). The effects of uncontrolled, exaggerated growth and accumulation of blasts that fail to function as normal blood cells, and the resultant reduction of normal marrow cells, are anaemia, thrombocytopenia, and neutropenia. Untreated, AML is a rapidly progressing and fatal disease that requires prompt attention (Gilliland 2008). Only 20% of AML patients >70 years are alive 1 year after the diagnosis (Naur et al 2021).

In addition to age, other adverse prognostic indicators in AML include adverse cytogenetic or molecular genetic abnormalities, past exposure to chemicals, radiation, or chemotherapy, or history of another haematological disorder (Schiffer 2021). There are correlations between age at diagnosis of AML, medical comorbidities, and underlying cytogenetic and molecular aberrations (DiNardo and Cortes 2016); furthermore, cytogenetics and genetic mutations are the most accurate predictors of treatment resistance (Estey 2018).

Management

Curative therapies, including intensive chemotherapy and allogeneic stem cell transplantation, are generally applicable to the minority of patients who are younger. Patients not suitable for induction therapy (generally >65 years old and/or with significant co-morbidities) are often treated with hypomethylating agents (HMAs) administered parenterally which imposes a significant treatment burden. The HMAs decitabine (Dacogen®) and azacitidine (Vidaza®) are approved by the EMA for adult patients with AML who are not candidates for standard induction chemotherapy. Administration of these products requires hospital visits for the patient.

11.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 30. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: monoterapia dorosłych z ostrą białaczką szpikową (ang. acute myeloid leukaemia, AML), którzy nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii indukcyjnej

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
PTOK 2020 http://onkologia.zaleceniamed.pl/pdf/zalecenia PTOK tom2 1.10.Ostra bialaczka szpikowa 2 00520.pdf	10.5.1.2. Chorzy powyżej 60. roku życia Chorzy zdyskwalifikowani z intensywnego leczenia indukującego ze względu na zaawansowany wiek lub współistnienie poważnych chorób przewlekłych powinni być leczeni za pomocą umiarkowanie intensywnej CTH (Tabela). Przez wiele lat standardem leczenia były małe dawki Ara-C (LD-Ara-C, low-dose Ara-C). Alternatywą dla LD-Ara-C są obecnie HMA, w tym azacytydyna i decytabina . Wyniki randomizowanych badań wskazują, że terapia za pomocą HMA wydłuża OS starszych chorych w porównaniu z innymi opcjami terapeutycznymi. Szczególną korzyść z leczenia HMA odnoszą chorzy z grupy wysokiego ryzyka cytogenetycznego lub z białaczką z cechami zależnymi od mielodysplazji.

Tabela 1. Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (AML) w wieku ponad 60-65 lat niekwalifikujących się do intensywnego leczenia.

Leczenie	Dawkowanie	Poziom rekomendacji
AZA	AZA 75 mg/m ² /d. s.c., dni 1.-7. co 4 tygodnie do progresji	IA
DEC	DEC 20 mg/m ² /d., dni 1.-5. co 4 tygodnie do progresji	IA
LD-Ara-C	LD-Ara-C 20 mg co 12 h s.c./d., dni 1.-10. co 4 tygodnie do progresji*	IB
BSC**	hydroksykarbamid, 6-merkaptopuryna	IC

*Małe dawki arabinozydu cytozyny (LD-Ara-C, low-dose cytosine arabinoside) nie są rekomendowane u chorych z grupy niekorzystnego ryzyka wg European LeukemiaNet; **tylko u chorych, którzy nie mogą tolerować żadnej innej terapii przeciwbiałaczkowej, lub nie wyrażają zgody na inne leczenie; AZA — azacytydyna; s.c. (subcutaneous) — podskórnie; DEC — decytabina; BSC (best supportive care) — najlepsze leczenie wspomagające (leczenie cyto redukcyjne hydroksymocznikiem; przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, koncentratu krwinek płytkowych, świeżo mrożonego osocza, antybiotykoterapia)

Źródło: opracowanie własne na podstawie wytycznych PTOK

Poziomy jakości dowodów naukowych:

I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doborem chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją

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

First-line treatment of AML patients not eligible for standard induction and consolidation ChT

The HMAs azacitidine and decitabine are currently the first choice in newly diagnosed unfit AML patients [II, B]. While venetoclax in combination with azacitidine, decitabine or low-dose cytarabine (LDAC) is approved in the United States and Israel and glasdegib in combination with LDAC is approved in the United States for newly diagnosed AML patients aged ≥ 75 years or those with comorbidities that preclude use of intensive induction ChT, their approval is pending in most European countries. Although venetoclax in combination with an HMA or LDAC is considered to be superior to currently available first-line treatments for AML patients ineligible for standard induction ChT based on promising preliminary data, results of ongoing randomised trials are awaited before its use can be recommended with confidence [III, A].

A prospective randomised study comparing 5- and 10-day decitabine treatment in newly diagnosed AML patients found almost identical CR and early mortality rates, EFS and OS between the two arms, which also extended to the subgroup of TP53^{mut} patients. Thus, if decitabine is chosen, it is recommended to follow the 5-day schedule [II, B]. No predictive markers are known to recommend one HMA over the other. HMA treatment is usually continued until disease progression or intolerance but may be terminated after at least 4 consecutive cycles if the patient has not responded or derived clinical benefit. Given the moderate effects of HMAs, LDAC remains an alternative to HMAs in the first-line treatment of AML patients who are ineligible for standard induction and consolidation ChT, except in patients with adverse-risk cytogenetics, where LDAC has very poor activity [II, B]. First-line treatment with LDAC results in mOS of ~5 months. A practical benefit of LDAC is its longer stability after being dissolved, allowing administration at home unlike azacitidine and decitabine. Patients with MDS progressing to AML during treatment with azacitidine constitute a significant therapeutic challenge. Current evidence shows that 21%-43% AML patients pretreated with HMAs and who received HMA and venetoclax achieved a response. MDS patients progressing to AML under HMA treatment may be similarly sensitised to HMA by the addition of venetoclax [III, B]; LDAC or best supportive care with either 6-mercaptopurine or low-dose melphalan or hydroxycarbamide are remaining options, if no clinical trial is available [III, C].

Patients should be treated for at least 4 cycles and, in case of clinical benefit, should continue until progression or intolerance. Patients responding to initial treatment should be re-evaluated regarding their ability to undergo alloHCT using RIC, which may cure a proportion of these patients.

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

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

ESMO 2020

[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)36079-8/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)36079-8/pdf)

	<p>Not a Candidate for or Declines Intensive Remission Induction Therapy: <i>Treatment options include a clinical trial, or lower-intensity therapy based on the presence or absence of actionable mutations. The preferred regimens include venetoclax combined with HMAs (azacitidine [category 1] or decitabine). Other recommended options include venetoclax combined with low-dose cytarabine [LDAC] or glasdegib combined with LDAC. Patients not considered candidates for combination or targeted therapy may receive monotherapy with HMA (azacitidine or decitabine for either a 5- or 10-day course), GO alone (a category 2B recommendation), or LDAC alone (a category 3 recommendation). Best supportive care with hydroxyurea and transfusion support should also be considered and have been used as the comparator arm in several clinical trials in unfit patients who are older.</i></p>
<p>NCCN 2023, USA https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf</p>	<p>Not a candidate for intensive induction therapy AML without actionable mutations <u>Preferred:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Azacitidine + venetoclax (category 1) • Decitabine (days 1-5) + venetoclax <p><u>Other recommendations</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • LDAC + venetoclax • Azacitidine or decitabine • Glasdegib + LDAC • Gemtuzumab ozogamicin (CD33 positive) (category 2B) • LDAC (category 2B) • Best supportive care (hydroxyurea, transfusion support)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.3. Opinie ekspertów klinicznych i organizacji pacjenckich

Stanowisko dr n. med. Michała Witkowskiego w sprawie umieszczenia produktu leczniczego w wykazie technologii o wysokim poziomie innowacyjności

Uprzejmie proszę o udzielenie odpowiedzi na poniższe pytania.

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 białczkowych oraz przywrócenie normalnej hematopoezy. Standardowo: antracyklina (daunorubicyna(i) lub idarubicyna), cytarabina (Ara-C) i ew. kladrybina 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. rz. lub ze współistniejącymi chorobami wykluczającymi intensywną chemioterapię → wenenoklaks w skojarzeniu z lekiem hipometylującym (azacytydyną, decytabiną) lub z niskodawkowaną Ara-C (LD Ara-C) albo giasdegib, 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 opóźnić 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.	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).	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.
3.	Proszę wymienić najważniejsze korzyści płynące z obecnie stosowanych terapii.	Leczenie intensywne: Uzyskanie remisji wolnej od leczenia przy jak najmniejszej ilości działań niepożądanych, powikłań. Leczenie nieintensywne: stabilizacja choroby, uzyskanie remisji lub częściowej remisji zależnej od kontynuowanego leczenia, uniezależnienie pacjenta od hospitalizacji, poprawa wydolności fizycznej do samodzielnego codziennego funkcjonowania.
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).	Pacjenci leczeni <u>intensywnie</u> 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. Pacjenci leczeni <u>nieintensywnie</u> : ciągłe hospitalizacje celem podania leczenia parenteralnego, długotrwałe podróże do szpitala, często osoby starsze potrzebują osoby towarzyszącej do podróży, hospitalizacje celem przetoczenia preparatów krwiopochodnych, liczne kontrole ambulatoryjne.
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	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,

	w celu uniknięcia działań niepożądanych lub pominięcia dawek z powodu wystąpienia działań niepożądanych).	nerkowych, dostosowywana jest dawka leku zgodnie z CHPL a czasem nawet odroczonea.
--	---	--

Oczekiwania dotyczące ocenianej technologii medycznej Inaqovi

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
1.	Dla osób bez doświadczenia w stosowaniu Inaqovi , jakie są ogólne oczekiwania wobec nowych terapii/technologii medycznych?	<p>Nowe leki działają coraz bardziej wybiórczo poprzez wybieranie poszczególnych mechanizmów sygnałowych w komórkach patologicznych oraz zmniejszają liczbę powikłań i czas przebywania w szpitalu stawiając na jakość życia pacjentów. W przypadku Inaqovi (decytabina/cedazurydyna) – leku który dzięki dołączeniu do decytabiny cedazurydyny możliwe jest przyjmowanie leku w tabletkach.</p> <p>Oczekiwania to zmniejszenie okresu przebywania pacjenta w szpitalu oraz prowadzenie terapii w formie leków doustnych możliwych do przyjmowania w domu pacjenta oraz 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, więcej czasu spędzanego poza szpitalem • 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 	<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

Lp.	Pytanie	Odpowiedź
	<p>skutkować pogorszeniem przebiegu choroby;</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 do zaakceptowania lub tolerowania i dlaczego; • Wszelkich skutków finansowych dla chorych lub ich rodzin (np. koszty dojazdów do szpitala, koszty zatrudnienia opiekuna, itp.); • Innych obaw niewymienionych powyżej. 	<p>do korzystania z urządzeń medycznych, ryzyko związane z nieprawidłowym stosowaniem)</p> <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 do zaakceptowania lub tolerowania i dlaczego; <p>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 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> <ul style="list-style-type: none"> • Innych obaw niewymienionych powyżej.

Doświadczenie z ocenianą technologią medyczną Inaqovi

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

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 31. Dane o rozpoczynających się/trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących cedazurydyny i decytabiny

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data między- okresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Tak	A Phase 3, Randomized, Open-Label, Crossover Study of ASTX727 (Cedazuridine and Decitabine Fixed-Dose Combination) Versus IV Decitabine in Subjects With Myelodysplastic Syndromes (MDS), Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML), and Acute Myeloid Leukemia (AML) (NCT03306264)	III	zakończone	1 i 2	15.02.2018	31.07.2021	28.03.2023	200	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03306264?term=cedazuridine+and+decitabine&cond=Acute+Myeloid+Leukemia&draw=2&rank=1	bd
Nie	A Phase 1b Study to Evaluate the Effect of Food on Pharmacokinetics of ASTX727 (Cedazuridine and Decitabine) in Subjects With Myelodysplastic Syndromes or Acute Myeloid Leukemia (NCT03813186)	I	zakończone	1	08.11.2018	14.06.2019	16.12.2019	18	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03813186?term=cedazuridine+and+decitabine&cond=Acute+Myeloid+Leukemia&draw=2&rank=2	bd
bd	A Phase 2 Study of Venetoclax in Combination With ASTX727 in Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia , and Newly Diagnosed Elderly Patients With AML Who Are Not Candidates for Intensive Chemotherapy (NCT04746235)	II	Rekrutuje	1 i 2	22.02.2021	15.10.2024	15.10.2024	40	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04746235?term=cedazuridine+and+decitabine&cond=Acute+Myeloid+Leukemia&draw=2&rank=3	bd
bd	Phase 1b/2 Study of Oral Decitabine/Cedazuridine (ASTX727) and Venetoclax in Combination With the Targeted Mutant IDH1 Inhibitor Ivosidenib or the Targeted Mutant IDH2 Inhibitor Enasidenib (NCT04774393)	I i II	Rekrutuje	1 i 2	24.05.2021	29.11.2024	29.11.2024	84	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04774393?term=cedazuridine+and+decitabine&cond=Acute+Myeloid+Leukemia&draw=1&rank=5	bd

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data między-okresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
bd	Clinical Evaluation of ASTX727 in Combination With Venetoclax All-Oral Therapy vs Standard of Care Cytarabine and Anthracycline Induction Chemotherapy for Younger FLT3WT Patients With ELN High- Risk Acute Myeloid Leukemia (NCT04817241)	Ib/II	Rekrutuje	1	20.02.2022	01.08.2024	01.08.2024	55	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04817241?term=ce+dazuridine+and+decitabine&cond=Acute+Myeloid+Leukemia&draw=1&rank=8	bd
Nie	A Single-Arm, Open-Label Pharmacokinetic, Safety, and Efficacy Study of ASTX727 in Combination With Venetoclax in Adult Patients With Acute Myeloid Leukemia (NCT04657081)	I/II	Rekrutuje	1	09.02.2021	31.12.2024	31.12.2025	188	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04657081?term=ce+dazuridine+and+decitabine&cond=Acute+Myeloid+Leukemia&draw=1&rank=18	bd
bd	An Open-Label, Multicenter, Extension Study for Participants Who Participated in Prior Clinical Studies of ASTX727 (Standard Dose), With a Food Effect Substudy at Select Study Centers (NCT04093570)	II	Rekrutacja na zaproszenie	1 i 2	30.09.2019	31.12.2024	31.12.2024	332	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04093570?term=ce+dazuridine+and+decitabine&cond=Acute+Myeloid+Leukemia&draw=1&rank=19	bd

bd – brak danych

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 20.12.2023].

11.5. Strategie wyszukiwania

Tabela 32. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Inaqovi w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 24.01.2024)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Inaqovi OR Inqovi OR decitabine OR cedazuridine	598
#2	Decitabine AND cedazuridine	30
#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	7 366
#4	initial treatment OR first-line treatment OR first-line therapy OR newly diagnosed	102 469
#5	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	1 707 362
#6	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5	3

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 33. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Inaqovi w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 24.01.2024)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Inaqovi OR Inqovi OR decitabine OR cedazuridine	5 027
#2	Decitabine AND cedazuridine	35
#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	104 922
#4	initial treatment OR first-line treatment OR first-line therapy OR newly diagnosed	1 112 523
#5	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	2 118 454
#6	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5	2

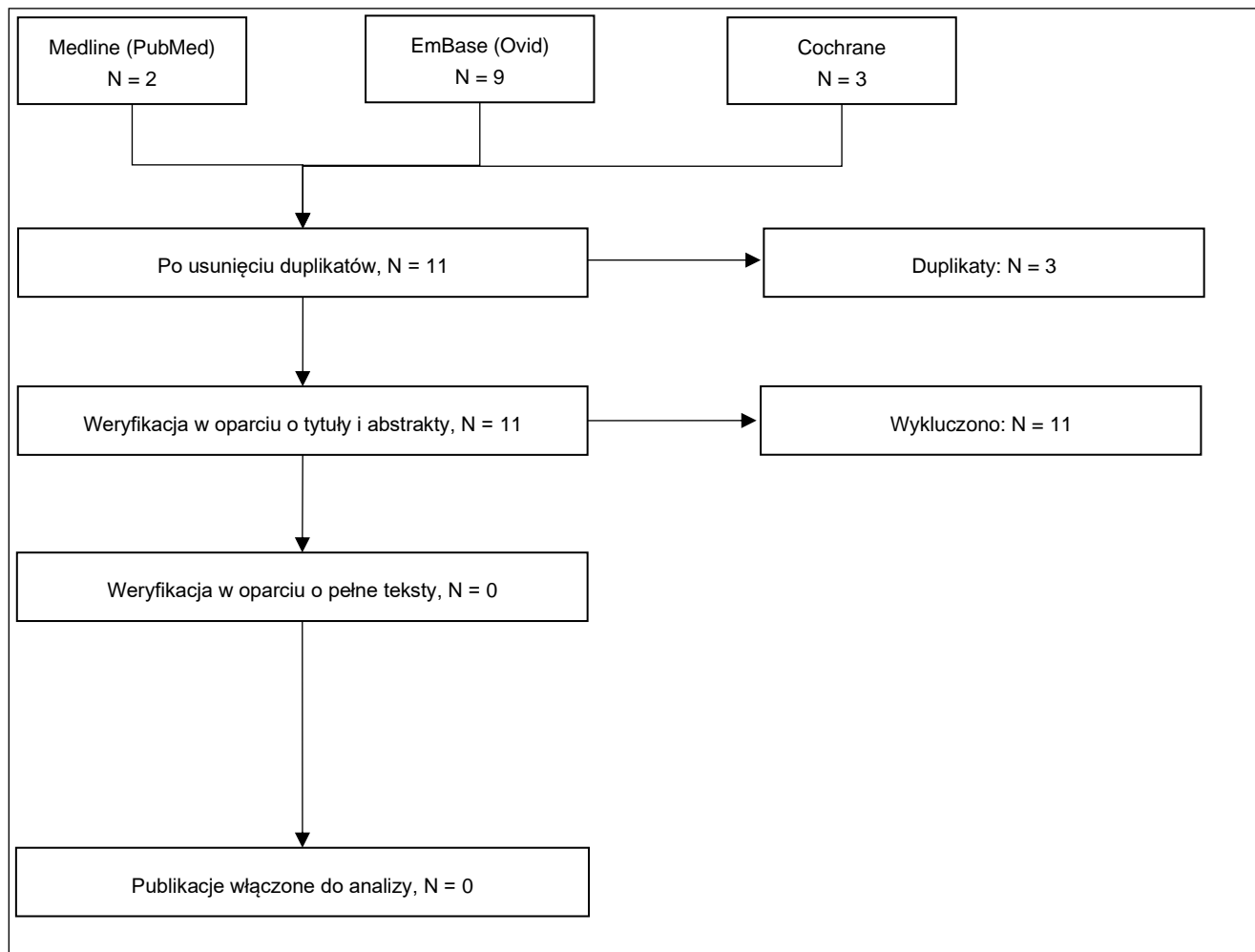
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 34. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Inaqovi w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 24.01.2024)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"random*".af.	2 301 911
#2	randomized controlled trial.af.	1 089 823
#3	controlled clinical trial.af.	502 834
#4	clinical trials.af.	531 527
#5	(Inaqovi or Inqovi or decitabine or cedazuridine).af.	10 749
#6	(decitabine AND cedazuridine).af.	254
#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.	138 120
#8	(initial treatment OR first-line treatment OR first-line therapy OR newly diagnosed).af.	251 215
#9	1 or 2 or 3 or 4	2 849 330
#10	5 and 6 and 7 and 8 and 9	9

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

11.6. Diagram selekcji publikacji



11.7. Strategia wyszukiwania HTA

Tabela 35. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed dla leku Inaqovi [data ostatniego wyszukiwania 24.01.2024]

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 751 132
#2	(Decitabine) AND (cedazuridine)	35
#3	(Inaqovi) OR (Inqovi)	5 027
#4	(#1) AND (#2) AND (#3)	0

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.