

## Opinia nr 158/2020

z dnia 27 listopada 2020 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

#### w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Xospata (gilteryty nib), we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FLT3+) (ICD-10: C92.0) – leczenie pomostowe do allotransplantacji, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Xospata (gilteryty nib), we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FLT3+) (ICD-10: C92.0) – leczenie pomostowe do allotransplantacji, w populacji pacjentów po niepowodzeniu po zastosowaniu co najmniej 2 linii leczenia indukującego i konsolidującego z wykorzystaniem standardowej chemioterapii, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za **zasadne** finansowanie ze środków publicznych leku: Xospata (gilteryty nib), tabletki á 40 mg, we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FLT3+) (ICD-10: C92.0) – leczenie pomostowe do allotransplantacji, w populacji pacjentów po niepowodzeniu po zastosowaniu co najmniej 2 linii leczenia indukującego i konsolidującego z wykorzystaniem standardowej chemioterapii, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa gilteryty nibu przeprowadzono na podstawie badania RCT o akronimie ADMIRAL (Perl 2019), prowadzonego w populacji dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie AML z mutacją FLT3 w porównaniu ze standardową chemioterapią ratunkową. Ponadto w analizie uwzględniono retrospektywne badania: Yilmaz 2020 - dotyczące terapii sekwencyjnej inhibitorami FLT3 (w tym gilteryty nibem) u dorosłych pacjentów z AML oraz Canaani 2016 - dotyczące zastosowania inhibitorów FLT3 u pacjentów z nawrotową / oporną na leczenie AML jako leczenia pomostowego do HCT (u 6 z 12 pacjentów stosowanym inhibitorem FLT3 był gilteryty nib).

Należy podkreślić, że nie odnaleziono badań, w których gilterytynib był stosowany jako leczenie pomostowe do allotransplantacji. Jedyne dowody naukowe odpowiadające populacji docelowej jest opublikowany w postaci abstraktu (badanie Canaani 2016). W przypadku badania ADMIRAL i badania Yilmaz 2020 populacja włączona do ww. badań nie jest w pełni zgodna z populacją wnioskowaną. Powyższe kwestie stanowią główne ograniczenia przeprowadzonej oceny i wpływają na wiarygodność wnioskowania nt. skuteczności ocenianej technologii.

Zgodnie z wynikami badania Canaani 2016 pacjenci otrzymali inhibitory FLT3 średnio przez 68 dni przed rozpoczęciem schematu przygotowania do przeszczepienia (zakres: 37-121 dni). Odsetek blastów w szpiku < 5% stwierdzono u 6/12 pacjentów (50%), ale 10/12 pacjentów (83%) miało przetrwałe FLT3-ITD w PCR. W trakcie przeprowadzania analizy, 3/12 pacjentów (25%) chorych żyło i znajdowało się w remisji z niewykrywalnym FLT3-ITD, ocenianym kolejno w 150, 411 i 564 dniu po HCT. Wszyscy trzej pacjenci, którzy przeżyli, otrzymali inhibitory FLT3 z powodu pierwotnej odpornej AML, każdy miał < 5% blastów przed HCT i otrzymał leczenie podtrzymujące inhibitorami FLT3 po HCT.

Autorzy badania Canaani 2016 wnioskują, że stosowanie inhibitorów FLT3 może być bezpiecznym leczeniem pomostowym do HCT pacjentów z AML, jednakże przeżycie tych pacjentów pozostaje słabe ze względu na wysokie wskaźniki nawrotów choroby po HCT. Ocena, czy same inhibitory FLT3 są skutecznym leczeniem pomostowym do przeszczepienia u pacjentów z nawrotem AML, wymaga dalszych badań. Według autorów badania, przedstawione przez nich wyniki sugerują, iż z terapii inhibitorami FLT3 w leczeniu pomostowym do HCT mogą szczególnie skorzystać pacjenci z FLT3-ITD oporni na początkowe leczenie indukcyjne.

Zgodnie z wynikami badania ADMIRAL w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang. *intent-to-treat*, ITT) leczenie gilterytynibem prowadziło do istotnego statystycznie wydłużenia całkowitego czasu przeżycia (OS) - mediana OS wyniosła odpowiednio 9,3 m-ca dla gilterytynibu i 5,6 m-ca dla grupy kontrolnej. Ponadto, w grupie leczonej gilterytynibem wskaźnik remisji całkowitej osiągnięto u 21,1% pacjentów, natomiast w grupie kontrolnej u 10,5% pacjentów. Całkowitą remisję z częściową regeneracją hematopoezy w grupie gilterytynibu osiągnęło 13% pacjentów, natomiast w grupie kontrolnej 4,8% pacjentów.

Odnosząc się do profilu bezpieczeństwa, wyniki badania wskazują, że zdarzeniami niepożądanymi, które prowadziły do zgonu były: progresja choroby (12,2% w grupie gilterytynibu i 4,6% w grupie chemioterapii) oraz zakażenie (odpowiednio 11,4% i 6,4%). Najczęstszymi zdarzeniami prowadzącymi do zgonu w grupie leczonej gilterytynibem było zapalenie płuc (1,2%), perforacja jelita grubego (0,8%) i wstrząs septyczny (0,8%). Częstymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego w grupie leczonej gilterytynibem była gorączka neutropeniczna (45,9%), niedokrwistość (40,7%) i trombocytopenia (22,8%).

Wyniki dotyczące skuteczności praktycznej na podstawie badania Yilmaz 2020 wskazują, że całkowitą remisję (CR) uzyskało 75% pacjentów leczonych gilterytynibem w ramach pierwszorazowego zastosowania inhibitorów FLT3, 37% pacjentów leczonych gilterytynibem w ramach drugiego zastosowania inhibitorów FLT3 oraz 100% pacjentów leczonych gilterytynibem w ramach III zastosowania inhibitorów FLT3.

Mając na uwadze powyższe oraz fakt, że po dotychczasowym zastosowaniu gilterytynibu uzyskano efekt zdrowotny w postaci redukcji blastów o ok. 50% finansowanie wnioskowanej uznaje się za uzasadnione.

### Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Xospata (gilterytynib), tabletki á 40 mg, we wskazaniu ostrej białaczki szpikowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FL3+) (ICD-10: C92.0) – leczenie pomostowe do allotransplantacji, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL), na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami przekazanymi w zleceniu Ministra Zdrowia populację docelową stanowią pacjenci z rozpoznaniem odpornej ostrej białaczki szpikowej o wysokim ryzyku cytogenetyczno-molekularnym (FLT3+), u których zastosowano indukcyjne leczenie chemioterapią:

- DA – daunorubicyna + arabinozyd cytozyny;
- CLAG-M – arabinozyd cytozyny + czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów (G-CSF) + kladrybina + mitoksantron;
- FLAG-IDA – fludarabina + cytarabina + G-CSF + idarubicyna;

Na żadnym etapie leczenia nie uzyskano remisji.

Następnie do terapii włączono wnioskowany lek - gilterytynib (1-sze opakowanie zakupiono ze środków własnych, 2-gie opakowanie sprowadzono na import docelowy uzyskując zgodę Ministerstwa Zdrowia). Zgodnie z opinią eksperta stanowiącą załącznik do ocenianego wniosku, po zastosowaniu gilterytynibu uzyskano redukcję blastów o ok. 50%.

### Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Ostra białaczka szpikowa (AML, ang. *acute myeloblastic leukemia*) jest nowotworem złośliwym układu białokrwinkowego. Charakteryzuje się obecnością klonu transformowanych komórek, wywodzących się z wczesnych stadiów mielopojezy. Komórki te dominują w szpiku i we krwi oraz tworzą nacieki w różnych narządach. Klon białaczkowy powstaje w wyniku transformacji komórki macierzystej lub wczesnych komórek progenitorowych. Wskutek zablokowania procesu różnicowania i dojrzewania może on wykazywać dużą różnorodność cech morfocytochemicznych, immunofenotypowych, cytogenetycznych i molekularnych.

Gen FLT3 koduje błonowe białko należące do III klasy receptorów kinazy tyrozynowej i bierze udział w proliferacji, różnicowaniu i apoptozie prekursorów komórek krwiotwórczych. Najczęściej występujące typy mutacji tego genu to: wewnętrzna tandemowa duplikacja (ITD, ang. *internal tandem duplication*).

Ostre białaczki szpikowe stanowią około 80% wszystkich ostrych białaczek występujących u dorosłych. Zapadalność na AML u osób rasy białej wynosi średnio 3,66/100 000 mieszkańców/rok i zwiększa się znacząco wraz z wiekiem (10/100 000/rok u osób > 60. r.ż. oraz 25/100 000/rok u osób > 80. r.ż.) (www.seer.cancer.gov). Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety (4,56 vs. 3,0/100 000/rok). Mutacje FLT3 zdarzają się w około 30% przypadków AML.

Nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 miesięcy od rozpoznania, najczęściej wśród objawów infekcji lub skazy krwotocznej małopłytkowej. U chorych otrzymujących standardowe leczenie indukujące odpowiedź całkowitą (CR, ang. *complete response*) uzyskuje się w 50-80% przypadków. Odsetek uzyskiwanych remisji jest niższy u osób w starszym wieku. U 60-85% chorych w ciągu 2–3 lat od uzyskania remisji występuje nawrót białaczki. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby zależy głównie od grupy ryzyka cytogenetycznego AML. Przyczyną zgonu chorych z lekoopornym nawrotem

białaczki jest najczęściej infekcja lub skaza krwotoczna. Stwierdzenie mutacji FLT3 pogarsza rokowanie i jest wskazaniem do intensyfikacji leczenia oraz kwalifikuje do szybkiego wykonania transplantacji komórek krwiotwórczych (SCT, ang. *stem cell transplantation*).

### **Alternatywne technologie medyczne**

Mając na względzie wytyczne kliniczne i fakt, iż wniosek dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (założenie, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne) można stwierdzić, że brak jest technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie, zarejestrowanej we wnioskowanym wskazaniu.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Fumaran gilterytynibu jest inhibitorem FLT3 i AXL. Gilterytynib hamuje szlak sygnałowy receptora FLT3 i proliferację w komórkach z egzogenną ekspresją zmutowanych FLT3, w tym FLT3-ITD, FLT3-D835Y i FLT3-ITD-D835Y, a także indukuje apoptozę w komórkach białaczkowych z ekspresją FLT3-ITD.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Xospata lek jest wskazany w monoterapii nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczki szpikowej (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) z mutacją FLT3 u dorosłych pacjentów (data dopuszczenia do obrotu, EMA: 24.10.2019 r.).

Oceniane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym leku Xospata.

### **Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 badania kliniczne:

- badanie ADMIRAL (2215-CL-0301) (Perl 2019, protokół – Gorcea 2018) – wieloośrodkowe, otwarte randomizowane, badanie kliniczne 3. fazy, prowadzone u dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie AML z mutacją FLT3.
- Yilmaz 2020 – retrospektywne badanie terapii sekwencyjnej inhibitorami FLT3 (w tym gilterytynibem) u dorosłych pacjentów z AML. Do badania włączano chorych, u których zastosowano co najmniej jedną terapię opartą na FLT3i pomiędzy listopadem 2006 r. a grudniem 2019 r., jako datę odcięcia wskazano 1.05.2020 r. W badaniu Yilmaz 2020 nie wskazano, że włączani do badania pacjenci mieli wcześniej HSCT. Pacjentów włączonych do badania podzielono na 2 kohorty:
  - kohortę 1. (N=56) stanowiły osoby, które terapię opartą na inhibitorach FLT3 otrzymały w ramach pierwszej linii leczenia, po której nastąpiły kolejne terapie ratunkowe oparte na inhibitorach FLT3;
  - Kohortę 2. (N=183) stanowili pacjenci, którzy terapie oparte na FLT3 otrzymali dopiero w kolejnych liniach leczenia.

Zgodnie ze zleceniem pacjenci w populacji docelowej nie otrzymywali inhibitorów FLT3. W związku z tym, w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyłącznie wyniki odnoszące się do kohorty 2. badania Yilmaz 2020.

W badaniu ADMIRAL uczestniczyło 371 pacjentów (247 w ramieniu, w którym podawano gilterytynib i 124 w ramieniu chemioterapii ratunkowej). W ramieniu chemioterapii stosowano następujące schematy leczenia:

- cytarabina 20 mg dwa razy na dobę przez podanie podskórne lub podanie dożylnie przez 10 dni (od 1 do 10 dnia) (schemat LoDAC);
- azacytydyna 75 mg/m<sup>2</sup> pc. raz na dobę, sc. lub iv. przez 7 dni (od 1 do 7 dnia);

- mitoksantron 8 mg/m<sup>2</sup> pc., etopozyd 100 mg/m<sup>2</sup> pc. i cytarabina 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. raz na dobę, iv. przez 5 dni (od 1 do 5 dnia) (schemat MEC);
- czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów 300 µg/m<sup>2</sup> pc. raz na dobę przez sc. przez 5 dni (od 1 do 5 dnia), fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup> pc. raz na dobę przez iv. przez 5 dni (dni od 2 do 6), cytarabina 2000 mg/m<sup>2</sup> pc. raz na dobę, iv. przez 5 dni (od 2 do 6 dnia), idarubicyna 10 mg/m<sup>2</sup> pc. raz na dobę, iv. przez 3 dni (od 2 do 4 dnia) (schemat FLAG-Ida).

Pacjenci włączeni do badania zostali podzieleni na podstawie odpowiedzi na uprzednie leczenie i rodzaj zastosowanej chemioterapii (tj. duża lub mała intensywność). Badanie obejmowało pacjentów z różnymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi związanymi z AML, ponadto do badania wyłączone pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (APL) lub AML związaną z leczeniem. Pacjenci po procedurze HSCT stanowili około 20% zrandomizowanych pacjentów. Szesnastu pacjentów zrandomizowano, ale nie byli oni leczeni (1 pacjent w ramieniu, w którym podawano gilteryty nib i 15 pacjentów w ramieniu, w którym stosowano chemioterapię).

Spośród pacjentów wstępnie wybranych do otrzymywania chemioterapii ratunkowej, 60,5% zrandomizowano do wysokiej intensywności, a 39,5% do niskiej intensywności. Schematy MEC i FLAG-Ida podawano przez maksymalnie dwa cykle, w zależności od odpowiedzi na pierwszy cykl. Schemat LoDAC i azacytydynę podawano w ciągłych 4-tygodniowych cyklach aż do wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności lub do czasu braku korzyści klinicznych.

Obie grupy leczenia były dobrze zrównoważone pod względem charakterystyki demograficznej i wyjściowej. Mediana wieku w momencie randomizacji wynosiła 62 lata (zakres od 20 do 84 lat) w grupie leczonej gilteryty nibem i 62 lata (zakres od 19 do 85 lat) w grupie leczonej chemioterapią ratunkową. Pięćdziesiąt cztery procent pacjentów było płci żeńskiej. Większość pacjentów (83,8%) miała wynik w skali sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wynoszący 0 lub 1. Pacjenci mieli następujące potwierdzone mutacje: wyłącznie FLT3-ITD (88,4%), wyłącznie FLT3-TKD (8,4%) lub zarówno FLT3-ITD, jak i FLT3-TKD (1,9%). Dwanaście procent pacjentów otrzymało wcześniej leczenie innym inhibitorem FLT3. Większość pacjentów miała AML z pośrednim ryzykiem cytogenetycznym (73%); 10% pacjentów miało niekorzystną; 1,3% korzystną, 15,6% niesklasyfikowaną cytogenetykę.

Przed leczeniem gilteryty nibem, 39,4% pacjentów miało pierwotną, oporną na leczenie AML, większość z tych pacjentów zostało sklasyfikowanych jako oporni na leczenie po pierwszym cyklu chemioterapii indukcyjnej, 19,7% miało nawrotową AML po alogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) a 41% pacjentów miało nawrotową AML bez alogenicznego HSCT.

#### Skuteczność kliniczna

W badaniu ADMIRAL pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności w analizie końcowej był całkowity czas przeżycia (ang. *overall survival*, OS) w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang. *intent-to-treat*, ITT) mierzony od daty randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny (liczba analizowanych zdarzeń wyniosła 261).

Pacjenci zrandomizowani do grupy leczonej gilteryty nibem mieli istotnie statystycznie o 36,3% mniejszy hazard zgonu w porównaniu do grupy leczonej chemioterapią (iloraz hazardów, ang. *hazard ratio*, HR = 0,637; 95% CI: 0,490-0,830; 1-stronna wartość). Mediana przeżycia całkowitego (OS) wynosiła 9,3 miesiąca (95% CI: 7,7; 10,7) u pacjentów otrzymujących gilteryty nib i 5,6 miesiąca (95% CI: 4,7; 7,3) u otrzymujących chemioterapię.

Dodatkowo w badaniu skuteczność określano za pomocą wskaźnika całkowitej remisji (ang. *complete remission*, CR) / całkowitej remisji z częściową regeneracją hematopoezy (ang. *complete remission with partial haematologic recovery*, CRh). CR w grupie gilteryty nibu osiągnęło 21,1% pacjentów (95% CI: 16,1; 26,7), natomiast w grupie chemioterapii 10,5% pacjentów (95% CI: 5,7; 17,3). CRh w grupie

gilterytyribu osiągnęło 13% pacjentów (95% CI: 9; 17,8), natomiast w grupie kontrolnej 4,8 % pacjentów (95% CI: 1,8; 10,2).

W przypadku pacjentów, którzy osiągnęli remisję CR lub CRh, mediana czasu do pierwszej odpowiedzi wynosiła 3,7 miesiąca (zakres: od 0,9 do 10,6 miesiąca) w grupie leczonej gilterytyribem i 1,2 miesiąca (zakres: od 1 do 2,6 miesiąca) w grupie leczonej chemioterapią ratunkową. Mediana czasu do najlepszej odpowiedzi CR/CRh wynosiła 3,8 miesiąca (zakres: od 0,9 do 16 miesięcy) w grupie leczonej gilterytyribem i 1,2 miesiąca (zakres: od 1 do 2,6 miesiąca) w grupie leczonej chemioterapią ratunkową.

#### *Skuteczność praktyczna*

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

#### *Bezpieczeństwo*

Zgodnie z wynikami badania ADMIRAL mediana czasu trwania ekspozycji na gilterytyrib i chemioterapię wynosiła odpowiednio 18 tygodni (IQR: 9-34) i 4 tygodnie (IQR: 4-4); ekspozycja na leczenie wynosiła odpowiednio 121,7 pacjentolat i 11,9 pacjentolat. Częstość występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych skorygowanych o ekspozycję, w tym tych, które badacz uznał za związane z lekiem, była wyższa w grupie chemioterapii niż w grupie gilterytyribu.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego w grupie leczonej gilterytyribem była gorączka neutropeniczna (45,9%), niedokrwistość (40,7%) i trombocytopenia (22,8%). Były to również najczęstsze zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub wyższego, które badacze uznali za związane z leczeniem gilterytyribem.

Częstość występowania skorygowanych o ekspozycję zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub wyższego wynosiła 19,34 zdarzeń na pacjentorok w grupie gilterytyribu i 42,44 zdarzeń na pacjentorok w grupie chemioterapii.

Najczęstszymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi, które uznano za związane z leczeniem gilterytyribem, była gorączka neutropeniczna (23 pacjentów [9,3%]), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (11 pacjentów [4,5%]) oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (10 pacjentów [4,1%]). Zdarzenia niepożądane związane z lekiem, prowadzące do przerwania leczenia gilterytyribem, wystąpiły u 27 pacjentów (11,0%). Najczęstszymi zdarzeniami były podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej (4 pacjentów [1,6%]), podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (3 [1,2%]) i zapalenie płuc (3 [1,2%]). Przedłużone skorygowane odstępy QT obliczone według wzoru Fridericii (odstępy QTcF), które uznano za prawdopodobnie związane z leczeniem gilterytyribem, wystąpiły u 12 pacjentów (4,9%), ale tylko 1 więcej niż 500 ms. Zmniejszenie dawki wystąpiło u 6 pacjentów, u których średnia zmiana odstępu QTcF w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła ponad 60 ms.

W populacji podlegającej ocenie bezpieczeństwa (355 pacjentów) odnotowano 251 zgonów, w tym 170 zgonów wśród 246 pacjentów (69,1%) w grupie gilterytyribu i 81 zgonów wśród 109 pacjentów (74,3%) w grupie chemioterapii. W populacji ITT śmiertelność po 30 dniach i po 60 dniach wynosiła odpowiednio 2,0% i 7,7% w grupie otrzymującej gilterytyrib oraz odpowiednio 10,2% i 19,0% w grupie chemioterapii. Częstymi śmiertelnymi zdarzeniami niepożądanymi w obu grupach były progresja choroby (30 pacjentów [12,2%] w grupie gilterytyribu i 5 pacjentów [4,6%] w grupie chemioterapii) oraz zakażenie (28 pacjentów [11,4%] i 7 pacjentów [6,4%], odpowiednio). Najczęstszymi śmiertelnymi zdarzeniami niepożądanymi, które badacz uznał za związane z lekiem w grupie leczonej gilterytyribem,

było zapalenie płuc (3 pacjentów [1,2%]), perforacja jelita grubego (2 [0,8%]) i wstrząs septyczny (2 [0,8%] %]], w grupie chemioterapii była to posocznica (2 pacjentów [1,8%]) i niewydolność oddechowa (2 [1,8%]).

#### *Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa*

W publikacji Canaani 2016 opisano retrospektywne badanie dotyczące zastosowania inhibitorów FLT3 u pacjentów z nawrotową / oporną na leczenie AML. Do badania włączono 12 pacjentów, u których bezpośrednio po zastosowaniu terapii jednym z inhibitorów FLT3 przeprowadzono HCT. Spośród nich, u 6 pacjentów stosowanym inhibitorem FLT3 był gilterytynib (ASP2215). Przed terapią inhibitorami FLT3 7/12 pacjentów (58%) wykazało oporność na wcześniejsze leczenie indukcyjne (5 pacjentów z pierwotną opornością, 5 pacjentów z opornością na leczenie indukcyjne i ratunkowe, 2 pacjentów z nieleczonym nawrotem choroby).

Pacjenci otrzymali inhibitory FLT3 średnio przez 68 dni przed rozpoczęciem schematu przygotowania do przeszczepienia (zakres: 37-121 dni). Odsetek blastów w szpiku < 5% stwierdzono u 6/12 pacjentów (50%), ale 10/12 pacjentów (83%) miało przetrwałe FLT3-ITD w PCR. U 11/12 pacjentów (92%) przeszczepienie miało charakter mieloblastyczny. Ostra GVHD stopnia 3.-4. po HCT wystąpiła u 1/12 (8%). Sześciu pacjentów otrzymało leczenie podtrzymujące inhibitorem FLT3 po przeszczepieniu: 3 z użyciem tego samego inhibitora FLT3 sprzed HCT, a u 3 zastosowano sorafenib. Jeden pacjent zmarł bez nawrotu choroby, natomiast u 9 doszło do nawrotu choroby po 61 dniach (mediana; zakres: 38-144) po HCT. Mediana przeżycia po HCT wyniosła 112 dni (zakres: 44-564 dni).

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

Wnioski autorów badania: stosowanie inhibitorów FLT3 może być bezpiecznym leczeniem pomostowym do HCT pacjentów z AML, jednakże przeżycie tych pacjentów pozostaje słabe ze względu na wysokie wskaźniki nawrotów choroby po HCT. Ocena, czy same inhibitory FLT3 są skutecznym leczeniem pomostowym do przeszczepienia u pacjentów z nawrotem AML, wymaga dalszych badań. Według autorów badania, przedstawione przez nich wyniki sugerują, iż z terapii inhibitorami FLT3 w leczeniu pomostowym do HCT mogą szczególnie skorzystać pacjenci z FLT3-ITD oporni na początkowe leczenie indukcyjne.

Zgodnie z CHPL bezpieczeństwo produktu Xospata oceniono u 319 pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie AML, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę 120 mg gilterytynibu.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi gilterytynibu były zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi (93,4%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) (82,1%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) (80,6%), zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi (68,7%), biegunka (35,1%), zmęczenie (30,4%), nudności (29,8%), zaparcia (28,2%), kaszel (28,2%), obrzęki obwodowe (24,1%), duszność (24,1%), zawroty głowy (20,4%), niedociśnienie tętnicze (17,2%), ból kończyny (14,7%), astenia (13,8%), ból stawów (12,5%) i ból mięśni (12,5%).

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Wskazanie, którego dotyczy wniosek jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Xospata (monoterapia nawrotowej lub odpornej na leczenie ostrej białaczki szpikowej z mutacją FLT3 u dorosłych pacjentów).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez European Medicines Agency (EMA) na etapie rejestracji. Zatem, w związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

#### *Ograniczenia analizy*

Najważniejsze ograniczenia wpływające na wiarygodność wnioskowania związane są z następującymi aspektami:

- nie odnaleziono żadnych badań, w których gilterytynib był stosowany jako leczenie pomostowe do allotransplantacji, jedyny dowód odpowiadający populacji docelowej jest opublikowany w postaci abstraktu, co obniża jakość/wiarygodność danych w nim przedstawionych;
- populacja włączona do badania ADMIRAL nie w pełni odpowiadała populacji wnioskowanej:
  - część pacjentów przeżyło procedurę HSCT przed włączeniem do badania (ok. 20%);
  - część pacjentów stosowała przed włączeniem do badania inhibitory FLT3 (11-13%);
  - pacjenci z wysokim ryzykiem cytogenetycznym stanowili jedynie niewielki odsetek włączonych do badania pacjentów (9-10%), największy odsetek stanowili pacjenci z umiarkowanym ryzykiem cytogenetycznym – 72-74%;
- w badaniu ADMIRAL dozwolone było zwiększanie dawki w przypadku tych pacjentów, którzy nie odpowiadali na dawkę początkową 120 mg (co jest zgodne z ChPL Xospata);
- w żadnym z odnalezionych badań nie oceniano jakości życia pacjentów.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Mając na uwadze odnalezione wytyczne kliniczne oraz przedstawioną historię leczenia w ocenianym wskazaniu brak jest możliwości zidentyfikowania aktywnej technologii alternatywnej. W związku z powyższym nie przeprowadzono analizy efektywności technologii alternatywnych.

#### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Koszt stosowania oszacowano na podstawie otrzymanego zlecenia Ministra Zdrowia. Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia lek Xospata nie jest objęty refundacją w Polsce.

Zgodnie z wnioskiem koszt brutto jednego opakowania leku wynosi [REDAKTOWANE] brutto. W ocenianym wniosku wskazano, że gilterytynib ma być stosowany w dawce 120 mg na dobę – zatem jedno opakowanie zawierające 84 tabletki powinno być wystarczające na 28 dni terapii. Mając powyższe na względzie koszt 3 miesięcy / 3 cykli terapii gilterytynibem wynosi [REDAKTOWANE] PLN brutto. Natomiast wskazany we wniosku koszt 3 miesięcy terapii wynosi [REDAKTOWANE] brutto. Przy czym we wniosku wskazano, że ilość wnioskowanych tabletek to 336 sztuk – wskazana ilość odpowiada 4 opakowaniom produktu leczniczego Xospata (gilterytynib) i 4 miesiącom terapii.

#### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców**

Należy zaznaczyć, że nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL z uwagi na brak danych dotyczących liczby pacjentów ze wznową AML zakwalifikowanych do allotransplantacji,

W związku z powyższym odstąpiono od oszacowań wydatków płatnika publicznego w zakresie finansowania wnioskowanej technologii.

#### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

Uwzględniono następujące wytyczne kliniczne odnoszące się do ocenianego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2020 (Polska);
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2020 (Europa);
- European Leukemia Network (ELN) 2017 (Europa).



Polskie wytyczne w przypadku choroby odpornej i nawrotowej zalecają różne schematy chemioterapii ratunkowej lub allo-HSCT, w zależności od uzyskanej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie. W wytycznych wskazano, że dotychczas nie ma standardowego postępowania u chorych z oporną i nawrotową AML, dlatego rekomenduje się leczenie w ramach badań klinicznych z wykorzystaniem nowych leków. Wskazane w polskich wytycznych schematy chemioterapii są aktualnie finansowane w Polsce ze środków publicznych.

Rekomendacje europejskie (ESMO 2020) wskazują, że alloHCT jest najskuteczniejszą opcją leczenia, zapewniającą długoterminowe przeżycie u 20-30% pacjentów. Ze względu na ograniczone długoterminowe efekty leczenia zdecydowanie zaleca się udział w badaniach klinicznych. U pacjentów kwalifikujących się do ChT i alloHCT z mutacją FLT3 rokowanie po alloHCT jest złe, ale odnotowano obiecujące wyniki przy stosowaniu zarówno gilterytynibu, jak i kwizartynibu w monoterapii (kwizartynib nie jest zarejestrowany do stosowania w Europie). Natomiast u pacjentów niekwalifikujących się do standardowej ChT z mutacją FLT3 autorzy wytycznych ESMO 2020 zalecają leczenie gilterytynibem, które wykazało korzystny wskaźnik odpowiedzi na leczenie i poprawę OS w porównaniu z ChT (mOS 9,3 mies. wobec 5,6 mies.) [I, A]. W rekomendacji wskazano również, że wenetoklaks w połączeniu z HMA lub LDAC jest obiecującym leczeniem drugiego rzutu z całkowitym odsetkiem odpowiedzi na poziomie 21-43% - należy zwrócić uwagę, że produkt leczniczy Venclyxto (wenetoklaks) nie jest zarejestrowany w leczeniu AML, zatem jego użycie wiązało by się ze stosowaniem leku poza wskazaniem rejestracyjnym (off-label).

W wytycznych ELN 2017 (opublikowanych przed datą rejestracji preparatu Xospata przez EMA tj. 24.10.2019 r.) wskazano, iż nie ma ustalonego standardu leczenia. Dlatego włączenie pacjentów do badania klinicznego powinno być priorytetem. Korzyści mogą zostać osiągnięte także po przeprowadzeniu allo-HCT. Innym podejściem może być zastosowanie krótkiego kursu chemioterapii (fludarabina, cytarabina, amsakryna) bezpośrednio przed kondycjonowaniem o zredukowanej intensywności (RIC) i allo-HCT. W przypadku chorych niekwalifikujących się do intensywnej ChT ratunkowej brakuje skutecznych metod leczenia.

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

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 29.10.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.2967.2020.1.AK, odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Xospata (gilterytynib) we wskazaniach: ostra białaczka szpikowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FLT3+) (ICD-10: C92.0) – leczenie pomostowe do allotransplantacji, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398), Opinii Rady Przejrzystości nr 317/2020 z dnia 23 listopada 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Xospata (gilterytynib) we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FLT3+) (ICD10: C92.0) oraz raportu nr OT.422.144.2020 Xospata (gilterytynib) we wskazaniach: ostra białaczka szpikowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FLT3+) (ICD-10: C92.0) – leczenie pomostowe do allotransplantacji; ostra białaczka szpikowa (wysokie ryzyko cytogenetyczno-molekularne, FLT3+) (ICD-10: C92.0) – leczenie pomostowe do allotransplantacji u pacjenta, u którego występują przeciwwskazania do zastosowania chemioterapii arabinozydem cytozyny.