



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: GLASDEGIB

INDICAȚIE: în asociere cu citarabina în doză mică, pentru tratamentul leucemiei acute mieloide (LAM) nou diagnosticate de novo sau secundară la pacienți adulți care nu sunt eligibili pentru chimioterapia de inducție standard

Data depunerii dosarului

19.04.2021

Numărul dosarului

7865

PUNCTAJ: 80 de puncte





1. Date generale

- 1.1. DCI: Glasdegib
1.2.1. DC: Daurismo 25 mg comprimate filmate
1.2.2. DC: Daurismo 100 mg comprimate filmate
1.3. Cod ATC: L01XX63
1.4. Data eliberării APP: 26 iunie 2020
1.5. Deținătorul de APP: Pfizer Europe MA EEIG
1.6. Tip DCI: nouă
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	comprimate filmate
Concentrație	25 mg; 100 mg
Calea de administrare	Ora lă
Mărimea ambalajului pentru Daurismo 100 mg comprimate filmate	cutie cu blist. din PVC/Al x 30 comprimate filmate
Mărimea ambalajului pentru Daurismo 25 mg comprimate filmate	cutie cu blist. din PVC/Al x 60 comprimate filmate

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/2020 cu ultima completare din data de 07.09.2021

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Daurismo 100 mg comprimate filmate	57.840,82 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică pentru Daurismo 100 mg comprimate filmate	1.928,027 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Daurismo 25 mg comprimate filmate	57.840,82 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică pentru Daurismo 25 mg comprimate filmate	964,0136 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Daurismo 25 mg comprimate filmate, respectiv Daurismo 100 mg comprimate filmate:

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Daurismo este indicat, în asociere cu citarabina în doză mică, pentru tratamentul leucemiei acute mieloide (LAM) nou diagnosticate de novo sau secundară la pacienți adulți care nu sunt eligibili pentru chimioterapia de inducție standard.	Doza recomandată este de 100 mg glasdegib o dată pe zi în asociere cu citarabina în doză mică.	Durata medie a tratamentului nu este menționată. Tratamentul cu glasdegib trebuie continuat atât timp cât pacientul înregistrează beneficiu clinic.

Alte informații din RCP Daurismo 25 mg comprimate filmate, respectiv Daurismo 100 mg comprimate filmate:



Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică: Nu este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă.

Insuficiență renală: Nu este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. Nu sunt disponibile date la pacienții care necesită hemodializă.

Vârstnici (vârsta ≥ 65 ani): Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea Daurismo la copii și adolescenți (cu vârsta < 18 ani) nu au fost stabilite. Daurismo nu trebuie utilizat la copii și adolescenți, deoarece nu există niciun beneficiu terapeutic semnificativ față de tratamentele existente pentru copii și adolescenți.

2. Prevederile Agenției Europene a Medicamentelor referitoare la statutul de medicament orfan

La data de 7 septembrie 2017, Comitetul Agenției Europene a Medicamentului pentru medicamente orfane a recomandat încadrarea ca orfan a medicamentului glasdegib, în conformitate cu prevederile Regulamentului (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului european și al Consiliului din 16 decembrie 1999 privind produsele medicamentoase orfane.

Ulterior, la data de 16 octombrie 2017, Comisia Europeană a acordat către compania Pfizer Limited, din Regatul Unit, statutul de orfan pentru medicamentul maleat de glasdegib indicat în tratamentul leucemiei mieloide acute.

Statutul de orfan pentru glasdegib a fost atribuit ca urmare a existenței următoarelor aspecte:

- severitatea bolii;
- existența metodelor alternative de diagnostic, prevenție sau tratament;
- statut de boală rară sau încadrarea în categoria terapiilor extrem de costisitoare dpdv al investiției.

Leucemia acută mieloidă reprezintă un grup de tulburări heterogene ale celulelor stem hematopoietice caracterizate prin maturarea incompletă a celulelor sanguine și producția redusă a altor celule hematopoietice normale. Creșterea proliferării la nivelul măduvei osoase, creșterea numărului de blasti periferici, apariția pancitopeniei asociată cu prezența infecțiilor, a sângerărilor, a trombilor, reprezintă elemente care caracterizează leucemia acută mieloidă.

Tratamentul pentru leucemia acută mieloidă este complex și depinde de o serie de factori, inclusiv extinderea bolii la momentul inițierii terapiei, administrarea în prealabil a unui tratament, vârsta pacientului, simptomele prezente și starea generală de sănătate.

La momentul desemnării glasdegibului ca medicament orfan, principalele tratamente pentru leucemia acută mieloidă erau reprezentate de chimioterapie și respectiv transplantul de celule stem hematopoietice. Potențialul maleatului de glasdegib asociat decitabinei sau citarabinei de a prezenta un beneficiu semnificativ pentru pacienții cu leucemie mieloidă acută, a fost susținut de rezultatele studiilor clinice preliminare care au fost efectuate.

La momentul desemnării ca medicament orfan a glasdegibului, leucemia acută mieloidă afecta aproximativ 1.1 din 10.000 de locuitori din Uniunea Europeană, echivalentului unui număr de 57.000 de persoane.

Glasdegibul acționează prin inhibarea căii Hedgehog (Hh) de transducere a semnalului, legându-se de o proteină transmembranară Smoothed (SMO). Proteina numită „SMO” este implicată în activarea căii de semnalizare Hedgehog.



Calea de semnalizare Hedgehog este implicată, în mod normal, în reglarea stadiilor incipiente ale dezvoltării celulare la făt și a anumitor procese celulare la adulți. În anumite condiții, acesată cale devine anormal de activă.

Semnalizarea aberantă Hedgehog s-a dovedit a fi implicată în dezvoltarea afecțiunilor hematologice maligne și este considerată critică pentru supraviețuirea celulelor stem maligne și pentru hiperplazia acestora.

Calea de semnalizare Hedgehog este de asemenea implicată în rezistența la chimioterapie. Creșterea expresiei componentelor căii Hedgehog a fost observată în leucemia mieloidă rezistentă la chimioterapie, iar inhibarea farmacologică a acestei căi a determinat creșterea sensibilității leucemiei mieloidă acute la chimioterapie. Aceste constatări au stat la baza asocierii dintre chimioterapie și un medicament care inhibă calea Hedgehog.

Glasdegibul blochează această cale prin legarea de proteina „SMO,,, încetinind astfel creșterea și răspândirea celulelor imature din leucemia acută mieloidă.

La data de 26 iunie 2020 pe baza raportului Agenției Europene a Medicamentelor care a cuprins analiza rezultatelor studiilor clinice efectuate de către compania Pfizer privind eficacitatea și siguranța terapiei cu glasdegib în leucemia acută mieloidă, Comisia Europeană a acordat autorizația de introducere pe piață pentru medicamentul Glasdegib cu denumirea comercială Daurismo.

3. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus, pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această acțiune.

Leucemia acută mieloidă (LAM) este desemnată ca fiind o boală rară atât de Administrația pentru Alimente și Medicamente (FDA), cât și de Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA). Această afecțiune este de obicei considerată ca diagnostic potențial în urma rezultatelor anormale ale testelor de sânge de rutină, în contextul în care simptomele sunt vagi și nespecifice. Simptomele precum pierderea apetitului, scăderea ponderală, fatigabilitate, dispnee, confuzie, echimoze, sângerări și infecții frecvente, sunt frecvent raportate de către pacienții care prezintă această afecțiune.

Diagnosticul de leucemie mieloidă acută devine certitudine după o examinare a probelor din sânge periferic și din măduva osoasă (aspirare și/sau biopsie) care indică prezența blaștilor în procent de 20% sau mai mult.

Imunofenotiparea, citogenetica și genetica moleculară sunt utilizate pentru a descrie caracteristicile bolii și pentru a ghida terapia. Testarea direcționată pentru mutații FLT3, NPM1, CEBPA și KIT ajută la determinarea subgrupului prognostic și au un rol important în ghidarea tratamentului. Aproximativ 20-30% dintre pacienții cu LAM au o mutație internă duplicată în tandem (ITD) a genei FLT3, care este asociată cu un prognostic deosebit de slab. Schimbările citogenetice reprezintă cel mai puternic factor prognostic pentru remisia completă (RC) și supraviețuirea globală (SG).



LAM reprezintă aproximativ 80% din leucemiile acute diagnosticate la adulți. Țările din spațiul european au raportat rate variate de incidență ale LAM la 100.000 de indivizi, respectiv 2,7 în Serbia, 3,0 în Elveția și Olanda, 4,7 în Italia, 5,1 în Marea Britanie și 5,4 în Danemarca.

Incidența LAM crește odată cu vârsta, de la aproximativ 1,3 la 100.000 indivizi la pacienții cu vârsta sub 65 de ani, la 12,2 cazuri la 100.000 indivizi la vârstnicii peste 65 de ani.

Majoritatea cazurilor de LAM sunt tumori maligne de novo, însă LAM poate apărea și la pacienții cu tulburări hematologice pre-existente sau ca o consecință a terapiei citotoxice anterioare. Sunt implicați mai mulți factori de risc, inclusiv: expunerea la radiații, anumite tulburări de sânge, terapia citotoxică, fumatul, consumul de alcool și antecedente familiale.

Mediana vârstei la diagnostic a fost de aproximativ 68 de ani pentru LAM. Deși LAM se manifestă cel mai des la vârstnici, aceasta poate afecta și copiii. Majoritatea pacienților prezintă leucocitoză și semne de insuficiență a măduvei osoase, cum ar fi trombocitopenia, reflectând acumularea de mieloblaști imaturi și nefuncționali în măduva osoasă și sângele periferic. Sindroamele mielodisplazice (SMD) sunt un grup de tulburări hematologice heterogene cu risc de progresie către LAM.

Clasificarea bolii și evaluarea riscului sunt importante în determinarea căilor de tratament.

Grupul LAM cu risc favorabil cuprinde toți pacienții la care riscul de recidivă estimat este scăzut dacă sunt tratați numai cu chimioterapie de inducție și consolidare.

Grupul de LAM cu risc intermediar cuprinde pacienții cu anomalii moleculare sau citogenetice care nu sunt clasificate drept favorabile sau adverse.

Grupul LAM cu risc advers include pacienții cu citogenetică complexă și alte caracteristici genetice cu risc scăzut. De asemenea, conform recomandărilor ghidului ESMO 2020, pacienții care nu reușesc să atingă remisia completă după 2 cicluri de inducție ar trebui considerați pacienți cu risc advers, indiferent de citogenetică și genetică.

Etapa inițială a gestionării pacienților cu LAM implică evaluarea eligibilității pentru opțiunile de tratament de primă linie, adică chimioterapie de inducție și consolidare. Comorbiditățile preexistente, inclusiv bolile cardiace, renale, pulmonare sau mentale, precum și scorurile ECOG > 3 și vârsta de peste 75 ani sunt cei mai puternici predictorii ai rezultatelor slabe, adică mortalitatea care nu este legată de inducția de recidivă. Din acest motiv, acești predictorii sunt considerați criterii de excludere pentru inducția și consolidarea standard.

Pentru tratamentul de primă linie al pacienților cu LAM care nu sunt eligibili pentru chimioterapie standard de inducție și consolidare (pacienți neeligibili), ghidurile de practică clinică ESMO recomandă înscrierea într-un studiu clinic. Cu toate acestea, dacă un studiu clinic nu este disponibil, atunci tratamentul cu agenții hipometilatori (HMA) azacitidină și decitabină, citarabină în doze mici (LDAC) sau cea mai bună îngrijire paliativă (BSC), de exemplu, cu hidroxycarbamidă sunt în prezent prima alegere pentru pacienții neeligibili nou diagnosticați cu LAM.

Nu se cunoaște niciun marker predictiv care să recomande un agent hipometilator în raport cu celălalt. Tratamentul HMA este continuat de obicei până la progresia bolii sau intoleranță, dar poate fi întrerupt după cel puțin patru cicluri consecutive, dacă pacientul nu a răspuns sau a obținut un beneficiu clinic.



Având în vedere efectele moderate ale HMA, LDAC rămâne o alternativă la HMA în tratamentul de primă linie al pacienților cu LAM care nu sunt eligibili pentru chimioterapie standard de inducție și consolidare, cu excepția pacienților cu citogenetică cu risc advers, unde LDAC are o activitate foarte slabă. Tratamentul de primă linie cu LDAC are ca rezultat o mediană a supraviețuirii globale de aproximativ 5 luni.

Pacienții cu SMD care se transformă în LAM în timpul tratamentului cu azacitidină constituie o provocare terapeutică semnificativă.

Dovezile actuale arată că 21% până la 43% dintre pacienții cu LAM tratați anterior cu HMA și care au primit HMA și venetoclax au obținut un răspuns, cu o proporție mai mică care a atins răspuns complet. Cu toate acestea, dovezile se bazează doar pe 23 de pacienți, dintre care 6 au recidivat după transplantul alogen de celule hematopoietice (HCT).

Pacienții trebuie tratați cu cel puțin patru cicluri și în cazul în care se obține un beneficiu clinic, ar trebui să continue până la progresie sau intoleranță. Pacienții care răspund la tratamentul inițial trebuie reevaluați în vederea efectuării unui transplant alogen de celule hematopoietice (HCT) folosind condiționarea de intensitate redusă (RIC), care poate vindeca o parte din acești pacienți.

Venetoclaxul în asociere cu azacitidină, decitabină sau citarabină în doză mică (LDAC) este aprobat în Statele Unite și Israel, în timp ce în Europa nu este autorizat pentru această indicație. Deși venetoclaxul în asociere cu un HMA sau LDAC este considerat superior tratamentelor de primă linie disponibile în prezent pentru pacienții cu LAM neeligibili pentru chimioterapie standard de inducție pe baza datelor preliminare promițătoare, rezultatele studiilor randomizate în curs de desfășurare sunt așteptate înainte ca utilizarea acestuia să poată fi ferm recomandată. Nu se recomandă în prezent venetoclax ca opțiune de tratament în Europa.

Tratamentul cu glasdegib în asociere cu citarabină în doză mică (LDAC) este aprobat în Statele Unite pentru pacienții cu LAM nou diagnosticați cu vârsta de cel puțin 75 de ani sau pentru cei cu comorbidități care exclud utilizarea chimioterapiei de inducție intensivă. În prezent nu este recomandat de ESMO, ediția 2020.

BSC este o opțiune pentru pacienții care aleg să nu urmeze chimioterapie sau nu o pot tolera. BSC include utilizarea de antiinfecțioase, suport transfuzional cu sânge și produse din sânge, factori de creștere hematopoietici și hidroxiuree.

4. Evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă

Pe site-ul EUnetHTA este publicat raportul de evaluare a medicamentului glasdegib cu indicația menționată la punctul 1.9. Acest raport a fost depus de către solicitant în dosarul medicamentului glasdegib. În raportul datat 30/07/2020, având numărul de identificare al proiectului PTJA12, sunt prezentate următoarele aspecte:

- opțiunile actuale de tratament pentru pacienții care nu sunt eligibili pentru regimuri intensive includ azacitidină și decitabină, LDAC și BSC. Nu există studii care să compare în mod direct aceste opțiuni de tratament, dar, în general, opțiunile de tratament pentru pacienții neeligibili sunt considerate nesatisfăcătoare. Administrarea orală în cazul glasdegib are impact semnificativ asupra complianței pacienților;

- spre deosebire de terapiile recente pentru LAM care se concentrează asupra pacienților cu risc citogenetic crescut, în cazul terapiei cu glasdegib + LDAC este vizată obținerea unui beneficiu mai mare în ceea ce privește supraviețuirea globală pentru pacienții cu risc genetic favorabil sau intermediar comparativ cu obținerea unui beneficiu terapeutic la pacienții care prezintă risc genetic nefavorabil. În principal pacienții vârstnici și pacienții cu comorbidități tind să aparțină categoriei de pacienți care nu pot tolera chimioterapia sau noile terapii care acționează țintit. Prin urmare, acești pacienți au cele mai puține opțiuni de tratament. De aceea, ar trebui să fie disponibile cât mai curând posibil noi alternative terapeutice destinate pacienților care nu sunt eligibili pentru schemele de tratament standard;
- nu există nicio definiție comună acceptată pentru pacienții neeligibili pentru terapie de inducție intensivă. Vârsta > 65 de ani este un criteriu de orientare a deciziilor de tratament, însă nu este singurul. Conform recomandărilor Rețelei Europene pentru Leucemie (ELN), statusul de performanță slab, comorbiditățile semnificative prezente, aplicarea regimurilor convenționale, cum ar fi o perfuzie continuă cu citarabină timp de șapte zile asociată cu antraciclină în zilele 1 până la 3, citogenetica ELN adversă/genetica moleculară sunt singurii factori care ar trebui utilizați pentru determinarea eligibilității;
- recomandările ELN publicate în 2017 privind diagnosticul și gestionarea pacienților cu LAM sunt:
 - ✓ pentru pacienții care nu sunt eligibili pentru terapia standard de inducție, înscrierea într-un studiu clinic este opțiunea preferată, dacă este posibil;
 - ✓ alternativ, se recomandă tratamentul cu LDAC sau HMA (decitabină sau azacitidină) sau BSC;
 - ✓ tratamentul cu LDAC este în general bine tolerat și produce rate de remisie completă în intervalul de la 15% la 25%. A fost observată o creștere a mediei supraviețuirii globale (SG) cu decitabină comparativ cu LDAC (7,7 luni comparativ cu 5,0 luni), iar azacitidina a crescut mediana SG cu 10,4 comparativ cu 6,5 luni față de schemele de îngrijire convenționale (inclusiv chimioterapie standard de inducție, LDAC sau numai îngrijire paliativă);
 - ✓ azacitidina poate fi deosebit de avantajoasă în LAM cu citogenetică adversă. Superioritatea azacitidinei față de regimurile de îngrijire convenționale a fost prezentată anterior în LAM cu 20% până la 30% blaști. Pot fi necesare până la 6 cure pentru a observa răspunsul maxim cu azacitidină sau decitabină, deși este puțin probabil ca pacienții fără răspuns după 3 cure să răspundă cu un tratament ulterior;
 - ✓ BSC este o opțiune pentru pacienții care aleg să nu urmeze chimioterapie sau despre care se crede că nu pot tolera chimioterapia. BSC include utilizarea de antiinfecțioase, suport transfuzional cu sânge și produse din sânge, factori de creștere hematopoietică și hidroxiuree.
- evaluarea medicamentului glasdegib s-a bazat pe un singur studiu de fază 1b/2, studiul B1371003, care a înrolat 132 de pacienți LAM și SMD. Acest studiu deschis, multicentric, a comparat glasdegib + LDAC cu monoterapia cu LDAC la pacienții adulți cu LAM recent diagnosticată, netratată anterior sau cu diagnostic de SMD cu risc crescut, pacienți considerați neeligibili pentru chimioterapia

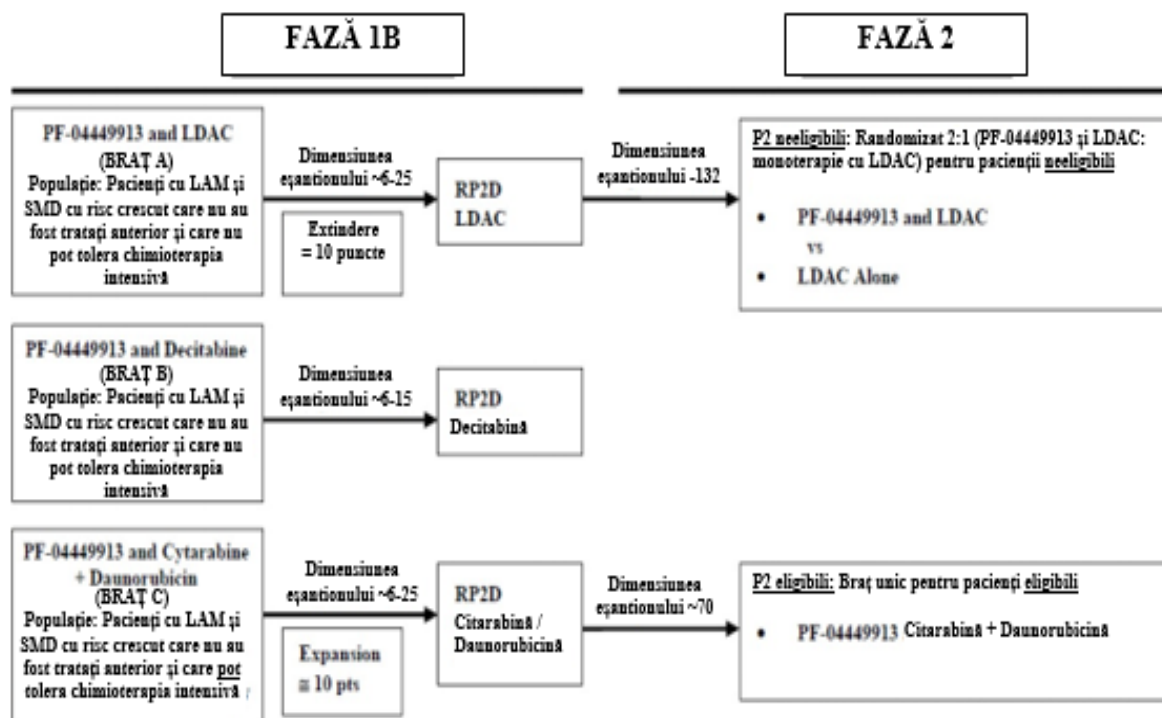
intensivă. Pacienții au fost definiți ca neeligibili pentru terapia standard de inducție dacă au îndeplinit cel puțin unul dintre mai multe criterii:

- vârsta ≥ 75 de ani,
- creatinină serică $> 1,3$ mg/dL,
- boală cardiacă severă sau
- ECOG PS 2.

Pacienții au fost randomizați într-un raport de 2:1 la glasdegib + LDAC sau monoterapie cu LDAC. Criteriul principal de evaluare a fost supraviețuirea globală (SG). Alte criterii de evaluare au fost: răspunsul bolii (de exemplu, remisie completă (RC)) și evenimentele adverse (RA), independența transfuzională și calitatea vieții în raport cu starea de sănătate (HrQoL).

Planul studiului B1371003 este prezentat în figura următoare.

Fig. 1 Planul studiului B1371003



Abrevieri: LAM=leucemie acută mieloidă; LDAC=citarabină în doză mică; MDS=sindrom mielodisplazic; P2 FIT=Componentă de braț unic din faza 2 la pacienții eligibili; P2 unfit=Componentă randomizată din faza 2 la pacienții neeligibili; pts=pacienți; RP2D=doză recomandată din Faza 2; vs.=comparativ cu.

Dosarul de prezentare a cuprins doar rezultatele fazei 2 pe subgrupul de 116 pacienți cu LAM (BRIGHT AML 1003). BRIGHT AML 1003 a cuprins rezultatele fazei 2 din subgrupul LAM de pacienți înscriși inițial în studiul B1371003, conform figurii prezentate mai jos.

B1371003: Faza 2, partea neintensivă

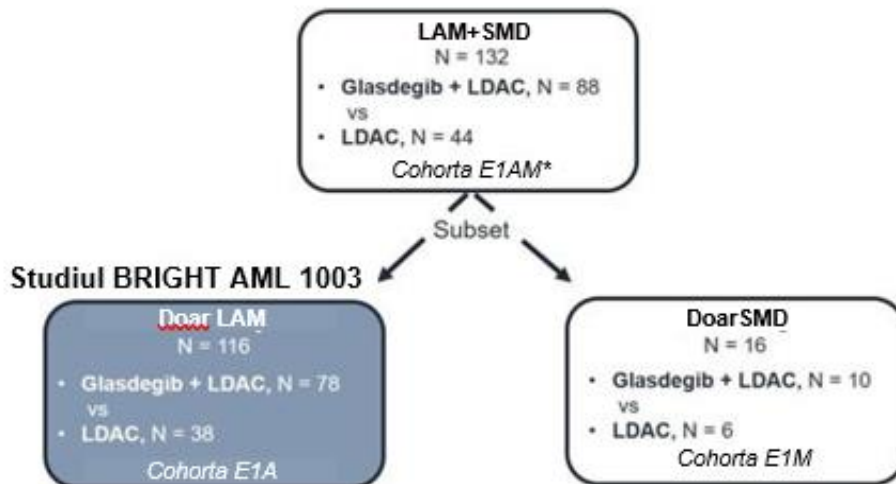


Figura 2. Subgrupul LAM (BRIGHT AML 1003) al studiului B1371003
 Abrevieri: LAM=leucemie acută mieloidă; LDAC=citarabină în doză mică; MDS=sindrom mielodisplazic

- rezultatele studiului evaluat au fost următoarele:
 - pentru pacienții cu LAM, mediana SG a fost cu 4,0 luni mai mare pentru pacienții tratați cu glasdegib + LDAC decât mediana SG la pacienții tratați cu LDAC în monoterapie. Acest rezultat a fost consecvent în analizele de sensibilitate (de exemplu, CRF stratificat). Totuși, certitudinea dovezilor conform sistemului GRADE (Clasificarea recomandărilor, evaluărilor, dezvoltării și aprecierii) este considerată mică;
 - rezultatele exploratorii dintr-o analiză de subgrup efectuată în funcție de riscul citogenetic au arătat în mod descriptiv o creștere a mediane SG la pacienții cu LAM cu risc citogenetic bun/intermediar (creșterea mediane SG de 6,7 luni) comparativ cu pacienții cu LAM cu risc citogenetic slab (creșterea mediane SG de 1,3 luni);
 - rezultatele obținute în privința tuturor celorlalte criterii de evaluare a eficacității (remisia completă, rata de răspuns global, independența transfuzională, calitatea vieții în raport cu starea de sănătate, aproximată printr-o analiză Q-TWiST) sugerează superioritatea terapiei asociate, însă sunt considerate doar dovezi exploratorii și de susținere a rezultatului obținut în privința obiectivului principal. Riscul de eroare sistematică nu a fost evaluat din cauza disponibilității datelor mature privind SG, criteriul de evaluare cel mai relevant pentru pacient;
 - pe întreaga perioadă a studiului, cu o durată mediană a tratamentului de 83 de zile pe brațul glasdegib + LDAC și de 41 de zile pe brațul cu LDAC monoterapie, s-au observat rate comparabile pentru evenimente adverse severe, evenimente adverse fatale și evenimente adverse care au dus la întreruperea tratamentului. Pentru ajustarea diferențelor în durata tratamentului, s-au raportat, de asemenea, rezultatele pentru primele 90 de zile de tratament. Astfel au fost observate:

- mai puține evenimente adverse fatale comparativ cu monoterapia cu LDAC
 - rate comparabile privind evenimentele adverse severe raportate pe cele 2 brațe de tratament;
 - rate comparabile privind întreruperile tratamentului datorate evenimentelor adverse. Totuși, certitudinea dovezilor conform sistemului GRADE este considerată mică pentru evenimentele adverse fatale și foarte mică pentru evenimentele adverse severe și evenimentele adverse care au determinat întreruperea tratamentului.
- restricțiile privind dovezile pentru glasdegib observate de evaluatorii participanți la proiectul PTJA12:
 - dovezile au fost disponibile doar dintr-un studiu mic, deschis, de faza 1b/2, studiul B1371003. Cu toate acestea, puterea statistică a studiului de faza 2 nu a fost adecvată pentru criteriul de evaluare principal, deoarece analiza finală a fost planificată pentru situația în care vor fi raportate 92 de evenimente de SG, însă aceasta a fost efectuată la 94 de evenimente de SG. Utilizarea unei puteri statistice de cel puțin 80% necesară pentru a detecta o rată de hazard reală de 0,625 la un nivel alfa convențional de 5% (bilateral), ar implica efectuarea analizei finale la 160 de evenimente de SG observate;
 - în cadrul dosarului de prezentare, rezultatele din faza 2 sunt prezentate numai pentru un subgrup de 116 pacienți cu LAM, excluzând astfel pacienții cu SMD, BRIGHT AML 1003. Aceste analize de eficacitate din cadrul subgrupului LAM nu au fost specificate în protocolul de studiu original și nu au fost controlate prin testare multiplă. Așadar, un subgrup selectat post-hoc este în general considerat ca fiind doar explorator. Totuși, aceste rezultate ale subgrupului ar putea fi semnificative, deoarece toate rezultatele cheie de eficacitate (SG) semnificative statistic din cadrul subgrupului LAM, au rezultat ca urmare a analizei care a inclus toți pacienții randomizați (LAM + SMD), doar o mică parte dintre pacienții randomizați fiind diagnosticați cu SMD (16 din 132 de pacienți randomizați, respectiv 12%) și prin urmare, majoritatea informațiilor au provenit de la pacienți cu LAM randomizați, iar glasdegib a fost aprobat de EMA numai pentru pacienții cu LAM;
 - analizele rezultatelor obținute privind criteriile de evaluare secundare (remisie completă) nu au fost controlate pentru testarea multiplă și trebuie privite ca fiind exploratorii, oferind dovezi de susținere numai pentru rezultatul obținut în cazul criteriului principal de evaluare. Trei criterii de evaluare suplimentare (calitatea supraviețuirii, independența transfuzională, rata de răspuns global) au fost incluse în dosarul de autorizare de bază, dar inițial nu au fost pre-specificate ca criterii de evaluare a eficacității în cadrul studiului B1371003. Rezultatele acestor criterii de evaluare specifice sunt considerate a fi doar dovezi de susținere;
 - nu a fost efectuată nicio comparație directă a glasdegib + LDAC cu azacitină, decitabină sau BSC. Chiar dacă mediana SG a fost semnificativ crescută atunci când glasdegib + LDAC a fost comparat direct cu monoterapia cu LDAC, dovezile indirecte sugerează superioritatea azacitidinei HMA și a decitabinei față de LDAC. Cu toate acestea, atât timp cât lipsesc comparațiile directe ale tratamentului și atât timp cât nu pot fi

efectuate comparații indirecte valide, nu pot fi trase concluzii ferme cu privire la eficacitatea comparativă a glasdegib + LDAC vs. azacitidină, decitabină sau BSC;

- o pacienții au fost grupați și stratificați prin IVRS în funcție de riscul citogenetic prezent (bun/intermediar/slab). La momentul de referință, câțiva pacienți din brațul glasdegib + LDAC au avut un risc citogenetic scăzut decât în brațul cu LDAC, monoterapie (37% comparativ cu 45%). Acest dezechilibru se datorează probabil excluderii pacienților cu SMD incluși inițial în procesul de randomizare stratificat. De asemenea, încălcările protocolului au dus la stratificarea incorectă a randomizării conform IVRS (n = 17). Cu toate acestea, analizele de sensibilitate furnizate nu au indicat un impact mare al acestor aspecte asupra rezultatelor eficacității;

- o rezultatele privind răspunsul la boală sunt compromise de faptul că la 31% dintre pacienții cu glasdegib + LDAC și la 42% dintre pacienții cu monoterapie cu LDAC nu a fost efectuată nicio evaluare a măduvei osoase. Acești pacienți neevaluabili au fost ca clasificați ca persoane care nu au răspuns la tratament, iar numărul lor a fost utilizat la calcularea ratelor de răspuns la terapia administrată. Chiar dacă decizia de a nu efectua o evaluare a măduvei osoase s-a bazat pe experiența clinică și nu era intempestivă pentru pacienții care au prezentat progresia bolii sau complicații ale LAM, acest lucru ar fi putut favoriza terapia asociată, deoarece un număr mic de pacienți nu au putut fi evaluați în acest grup;

- o conform analizelor subgrupurilor au existat diferențe între subgrupuri în privința efectului terapiei de o amploare potențial relevantă, acestea fiind clasificate în funcție de vârstă (efecte mai mici pentru pacienții cu vârsta de cel puțin 75 de ani), status de performanță ECOG (efecte mai mici pentru ECOG ≤ 1), numărul inițial de blaști în măduva osoasă (efecte mai mici pentru ≥ 30%), factor de risc prognostic (efecte mai mici pentru pacienții cu risc intermediar II) și istoricul bolii (efecte mai mici pentru LAM de novo);

- o în general, documentele depuse de DAPP (de exemplu, dosarul de autorizare, inclusiv dosarul de autorizare principal, SAP, CSR, protocolul de studiu și tabele suplimentare) au prezentat mai multe inconsecvențe. În timp ce unele dintre documente au vizat studiul B1371003, altele au vizat rezultate doar pentru subgrupul LAM (BRIGHT AML 1003). În plus, mai multe rezultate cheie obținute în conformitate cu schema PICO (calitatea supraviețuirii, independența transfuzională) nu au fost planificate în prealabil și prin urmare, nu au fost incluse în protocolul de studiu al B1371003. Valorile p unilaterale și bilaterale și intervalele de încredere de 80% și 95% au fost prezentate inconsecvent pentru diferite populații (numai pacienți cu LAM sau pacienți cu LAM + SMD) și pentru rezultate diferite. Nu a fost calculat riscul relativ pentru răspunsul la boală și s-au constatat neconcordanțe în rezultatele prezentate inițial ale analizei Q-TWiST. În plus, DAPP nu a prezentat date individuale ale pacientului. Prin urmare, evaluarea independentă a reproductibilității și robusteții rezultatelor nu a fost posibilă. Astfel, incoerențele întâlnite în dosarul de autorizare nu au putut fi soluționate de către echipa de redactare.

- concluziile evaluării sunt:

- rezultatele fazei 2 dintr-un studiu cu o singură fază 1b/2, studiul B1371003, au arătat creșterea statistic semnificativă a mediei SG cu 4,0 luni pentru asocierea glasdegib + LDAC în comparație cu monoterapia cu LDAC la un subgrup de 116 pacienți cu LAM nou diagnosticată. Rezultate suplimentare de eficacitate



sugerează un avantaj al tratamentului glasdegib + LDAC față de monoterapia cu LDAC, dar au fost considerate exploratorii și prin urmare, dovezi de susținere a rezultatului obținut pentru criteriul de evaluare principal. Rezultatele raportate de pacient nu au fost colectate în mod proactiv. Evenimentele adverse nu au crescut în cadrul brațului de tratament asociat.

- certitudinea dovezilor, conform clasificării GRADE, a fost scăzută pentru SG și evenimentele adverse fatale și foarte scăzute pentru evenimentele adverse severe și pentru evenimentele adverse care au condus la întreruperea tratamentului;
- nu au fost disponibile comparații directe cu privire la alte opțiuni de tratament pentru pacienții care nu sunt eligibili pentru terapia standard de inducție. Ar fi fost interesantă compararea cu azacitidină și decitabină, ambele preferate față de LDAC. O comparație indirectă prezentată de către DAPP nu a fost considerată că ar furniza rezultate fiabile. Astfel, au putut fi trase concluzii ferme cu privire la eficacitatea tratamentului cu glasdegib + LDAC comparativ cu azacitină sau decitabină sau BSC.

5. Punctaj

Criteriu	Nr. de puncte
1. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această acțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată	70
2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă	10
Total punctaj	80 de puncte

6. Concluzii

Conform O.M.S. nr. 861/2014, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în O. Nr. 1.353/30.07.2020, publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020, medicamentul cu **DCI Glasdegib** indicat **„în asociere cu citarabina în doză mică, pentru tratamentul leucemiei acute mieloide (LAM) nou diagnosticate de novo sau secundară la pacienți adulți care nu sunt eligibili pentru chimioterapia de inducție standard,,** întrunește punctaj de includere necondiționată în **Lista** care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.



7. Recomandări

Recomandăm elaborarea protocolului pentru medicamentul cu DCI Glasdegib indicat *„în asociere cu citarabina în doză mică, pentru tratamentul leucemiei acute mieloide (LAM) nou diagnosticate de novo sau secundară la pacienți adulți care nu sunt eligibili pentru chimioterapia de inducție standard,,*

Raport finalizat la data de 24.09.2021

Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

