

Nyilvános összefoglaló

1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Xospata 40 mg filmtabletta** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **kiemelt, indikációhoz kötött** támogatását kéri a következő új, létesítésre javasolt indikációs ponton:

EÜ 100

Relabáló vagy refrakter, FLT3 mutációval rendelkező akut myeloid leukémiában (AML) szenvedő felnőtt betegek kezelésére, monoterápiaként.

A készítmény hatóanyaga, az L01EX13 ATC-kódú **gilteritinib**, mely jelenleg nem támogatott.

A Xospata 40 mg filmtabletta alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

A Xospata monoterápiaként javallott felnőtt betegek kezelésében, akik relabáló vagy refrakter akut myeloid leukémiában (AML) szenvednek FLT3 mutációval.

A kérelem PICO struktúráját az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

	Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Kérelmezett indikáció alapján definiált	relabáló/refrakter AML-ben szenvedő, FLT-3 mutációt hordozó felnőtt betegek	gilteritinib <i>per os</i> 120 mg napi 1x, progresszióig vagy HSCT-re való alkalmasságig, majd a HSCT-t követően progresszióig vagy toxicitásig	salvage kemoterápia: – AZA kemoterápia – FLAG-Ida kemoterápia	OS, RFS, CR, CRh, HSCT-re való alkalmasság elérése, biztonságosság, életminőség
Orvosszakmai bizonyítékok alapján definiált (ADMIRAL vizsgálat)			– AZA kemoterápia – kisdózisú citarabin (LoDAC) kemoterápia – MEC kemoterápia – FLAG-Ida kemoterápia	OS, CR, CRh, biztonságosság, életminőség
Egészség-gazdaságtani elemzésben szereplő			– salvage kemoterápiák poolozva az ADMIRAL vizsgálatban megfigyelt megoszlásban – BSC	OS, RFS, biztonságosság, életminőség

Forrás: Téf saját összeállítás a benyújtott dokumentáció alapján. AZA: azacitidin 75 mg/m² napi 1x, 7 napig 28 napos ciklusokban; LoDAC: 20 mg citarabin nap1 2x sc. vagy iv. 10 napig 28 napos ciklusokban; MEC: mitoxantron 8 mg/m², etopozid 100 mg/m² és citarabin 1000 mg/m² naponta 1x iv. 5 napig 28 napos ciklusokban; FLAG-Ida: granulocita-kolónia-stimuláló faktor 300 mcg/m² naponta 1x sc. 5 napig (1.-5. nap), fludarabin 30 mg/m² naponta 1x iv. 5 napig (2.-6. nap), citarabin 2000 mg/m² naponta 1x iv. 5 napig (2.-6. nap), idarubicin 10 mg/m² naponta 1x iv. 3 napig (2.-4. nap) 28 napos ciklusokban.

2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

2.1.A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

Az első vonalas kezelésre nem reagáló, vagy kezdeti válasz után replaszt mutató relabáló/refrakter AML esetében az Eurónapi Leukémia Hálózat (ELN, European LeukemiaNet) 2022-es legfrissebb ajánlása az alábbiakat fogalmazza meg:

- a terápiás cél a beteg általános állapotától és rizikóstatuszától függően lehet a remisszió és a potenciálisan kuratív csontvelő transzplantációra való alkalmassá tétel (HSCT, Haemopoetic Stem Cell Transplantation) vagy palliatív kezelés.

- amennyiben a beteg általános állapota lehetővé teszi, akkor nagy intenzitású kemoterápiás kezelés javasolt (HiDAC: nagy dózisú citarabin +daunorubicin vagy idarubicin vagy mitoxantron), FLAG-Ida, MEC, CLAG-M (cladribin+citarabin+mitoxantron);

- amennyiben a beteg általános állapota nem teszi lehetővé, akkor kis dózisú kemoterápiával stabilizálható a beteg állapota (LoDAC: kis dózisú citarabin vagy azacitidin) vagy palliatív ellátás (BSC, Best Supportive Care) adható;

- a kemoterápiás alkalmasságtól függetlenül adhatók a célzott kezelések: FLT-3 mutáció esetén a kérelem tárgyát képező gilteritinib, IDH1 mutáció esetén ivosidenib, IDH2 mutáció esetén enasidenib, CD33 expresszió esetén gemtuzumab ozogamicin (*de novo* AML-ben van engedélye, r/r AML-ben off-label).

Az NCCN FLT-3-ITD mutáció esetén javasolja az azacitidin/decitabin+szorafenib kombinációs kezelést is, mely azonban indikáción túli alkalmazásnak tekinthető. Szintén indikáción túli alkalmazás r/r AML-ben a venetoklax+azacitidin/decitabin kezelés.

2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A relabáló/refrakter AML kezelésére hazánkban célzott kezelés nem érhető el, kemoterápiák (FLAG-Ida vagy intenzív kezelésre nem alkalmas esetekben azacitidin kezelés) adhatók.

3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a kemoterápiás kezelés (FLAG-Ida/MEC/LoDAC/AZA) és kiegészítő elemzéseként a BSC kezelések a komparátor terápiák.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő, azonban az alábbi limitációval terhelt:

- a LoDAC és a MEC kemoterápiás rezsimek OENO kóddal nem rendelkeznek, így támogatott formában rutinszerűen nem adhatók.

4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

4.1. Hatásosság

A terápia potenciálisan kuratív, amennyiben a beteg a kezelés hatására HSCT-re alkalmassá válik.

A hatásosságot és biztonságosságot az aktív kontrolllos, nyílt, multicentrikus, randomizált, fázis III-as ADMIRAL vizsgálatban (2215-CL-0301) értékelték.

A vizsgálatba FLT3-mutációt (ITD és TKD is) hordozó r/r AML-ben szenvedő betegeket vontak be (bármely citogenetika, kivéve akut promyelocytás leukémia (APL)). A betegek 12%-a kapott korábban egyéb FLT3-inhibitor-kezelést, az átlagos életkor 62 év volt. A gilteritinibbel való kezelés előtt a betegek 39,4%-a szenvedett primer refrakter AML-ben, 19,7% szenvedett relabáló AML-ben allogén haemopoeticus-össejt-transzplantáció (HSCT) után és 41% relabáló AML-ben allogén HSCT nélkül.

A vizsgálatban 371 beteget randomizáltak 2:1 arányban gilteritinibre (n=247 fő) vagy az alábbi mentő (salvage) kemoterápiák egyikére (n=124):

- nagy intenzitású kezelések (60,5%): legfeljebb 2 ciklus MEC vagy FLAG-Ida;
- alacsony intenzitású kemoterápiák (39,5%): folyamatosan egymást követő ciklusokban: azacitidin 75 mg/m² vagy LoDAC.

A vizsgálat elsődleges végpontjai a teljes túlélés (OS, Overall Survival) és a kompozit remissziót elérő betegek aránya (CR+CRh) voltak.

A gilteritinib-karra randomizált betegeknek jelentősen hosszabb volt a túlélése: 9,3 hónap vs. 5,6 hónap (OS HR: 0,637; [95%CI: 0,49; 0,83]; egyoldalas p-érték: 0,0004).

A teljes remisszió (CR; complete remission) és a teljes remisszió részleges hematológiai felépüléssel (CRh; partial haematologic recovery) arányában a gilteritinib előnyösebbnek bizonyult: CR: 21,1% [95%CI: 16,1; 26,7] vs. 10,5% [95%CI: 5,7; 17,3]; CRh: 13% [95%CI: 9; 17,8] vs. 4,8% [95%CI: 1,8; 10,2].

Az eseménymentes túlélésben (EFS; Event Free Survival) nem volt szignifikáns különbség a karok között: 2,8 hónap vs. 0,7 hónap (EFS HR: 0,79; [95%CI: 0,58; 1,09].

A gilteritinib karon magasabb volt a HSCT-re való alkalmasságot elérő betegek aránya is (25,5% vs. 15,3%).

A kemoterápiás regimentől függően az OS a nagyintenzitású kemoterápiával (HIC, High-intensity chemotherapy) szemben volt számszerűen kedvezőbb, de a kis intenzitású kezelésekkel (LIC, Low-intensity chemotherapy) szemben is statisztikailag szignifikáns volt az előny:

- gilteritinib vs. HIC OS: 10,5 hónap vs. 6,9 hónap (OS HR: 0,663 [0,471; 0,932];
- gilteritinib vs. LIC OS: 6,4 hónap vs. 4,7 hónap (OS HR: 0,563 [0,378; 0,839].

Elérhetők a vizsgálat 3 éves követésének (2020 szeptemberi adatzáras) eredményei is, a medián OS a követési idő növekedésével nem változott, a becsült kétéves túlélési arányok 20,6% [95%CI: 15,8; 26,0] vs. 14,2% [95%CI: 8,3; 21,6].

A gilteritinib kezelés mellett jelentett leggyakoribb, bármely okból előforduló nemkívánatos események a GPT, a GOT, az ALP és a CPK emelkedett vérszintje (82,1%, 80,6%, 68,7%, 53,9%), a hasmenés (35,1%), a kimerültség (30,4%), a hányinger (29,8%), a székrekedés (28,2%), a köhögés (28,2%), a perifériás ödéma (24,1%), a nehézlégzés (24,1%), a szédülés (20,4%), a hypotensio (17,2%), a végtagfájdalom (14,7%), az asthenia (13,8%), az ízületi fájdalom (12,5%) és az izomfájdalom (12,5%) voltak. A leggyakoribb súlyos (grade>3)

mellékhatás az akut vesekárosodás (6,6%), a hasmenés (4,7%), az emelkedett GPT (4,1%), a nehézlégzés (3,4%), az emelkedett GOT (3,1%) és a hypotensio (2,8%) voltak.

4.2. Relatív hatásosság

A relatív hatásosságot jellemző adatok a salvage kemoterápiával szemben az ADMIRAL vizsgálatból származnak.

A TéF számításai szerint az ADMIRAL klinikai vizsgálatból származó adatok alapján az egy élet megmentéséhez szükséges minimálisan kezelni szükséges betegszám 30 beteg ahhoz képest, mintha a betegeket a komparátorral kezeltük volna. Ez az éves maximálisan kezelni tervezett 18 fő beteget figyelembe véve évente egy haláleset elkerülésével járhat a kemoterápiához viszonyítva.

A BSC-vel szemben a Kérelmező a beadványban az ADMIRAL vizsgálat progrediált betegeinek adatait, illetve Sarkozy és mtsainak 2013-as retrospektív tanulmányát használta fel, mely a kemoterápiák hatásosságát vizsgáló ALFA vizsgálatok betegeinek utánkövetését mutatja be.

A TéF felhívja a figyelmet, hogy az indirekt összehasonlítás módszertana a beadványban nem került részletesen bemutatásra.

4.3. Az egészség-gazdaságtani elemzésben felhasznált klinikai bizonyítékok

Az elemzésben az ADMIRAL vizsgálat és Sarkozy és mtsainak retrospektív tanulmánya szolgálnak a hatásossági és biztonságossági adatok forrásul. A HSCT-t követően a túlélés Evers és mtsai 2018-as tanulmánya alapján került előrejelzésre.

5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben a gilteritinib terápia alapesetben mentő kemoterápiákkal, illetve quizartinibbal, valamint BSC-vel kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 1 hónapos ciklusokban 41 éves időtávval, tehát a betegkör életkorát (59 év) is figyelembe véve élethosszig tartóan számol.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, ADMIRAL vizsgálat mintáját alapul véve készítették el.

5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai a gilteritinibet, a mentő kemoterápiákkal összevető ADMIRAL vizsgálatokból, a hasznossági adatok az előbbi, az engedélyezés alapjául is szolgáló vizsgálatból és szekunder forrásokból, az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés a gilteritinib terápia esetében többlet-egészségnyereséget (1,09 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a mentő kemoterápia komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 41 éves időtávon. Ennek megfelelően a gilteritinib terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) magasabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP 3,21x meghatározott küszöbértéke (18 244 378 Ft/QALY).

A gilteritinib terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően az EFS HSCT-vel állapotában eltöltött idő; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a gilteritinib költségei. A hazai körülmények közötti költséghatékonyság igazolásához szükséges, listaár arányában számított árcsökkentés mértéke XXX%.

6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott finanszírozási adatbázis-elemzést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám a Xospata terápia esetében (figyelembe véve a rendre 48%, 56%, 64% és 72%-os várható piaci részesedést) az 1., 2., 3., és 4. év végére 12, 14, 16 és 18 főre tehető.

6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a Xospata listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft, ciklusonkénti költsége XXX Ft. Az ADMIRAL vizsgálatban felvett medián kezeléssel töltött idő alapján számított adagolás mellett a gyógyszeres kezelés várható költsége az első évben gilteritinib esetén XXX Ft. A komparátor mentő kemoterápia esetén az átlagos ár XXX Ft, ciklusonkénti költsége XXX Ft. Az ADMIRAL vizsgálatban felvett medián kezeléssel töltött idő alapján számított adagolás mellett a gyógyszeres kezelés várható költsége az első évben mentő kemoterápia esetén XXX Ft.

2. táblázat: A releváns gyógyszerkészítmények költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó fogyasztói ár	Támogatási összeg	NTK	Havi terápiás költség
Gilteritinib	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Azacitidin	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Citarabin	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Etoposid	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Filgrastim	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Fludarabine	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Idarubicin	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: TEF saját szerkesztés a benyújtott kérelem alapján

6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, támogatott áron számított, a gilteritinib terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX, XXX és XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3., 4.

évben. A mentő kemoterápia komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás XXX, XXX, XXX és XXX Ft.

7. A benyújtott elemzés limitációi

7.1. Orvosszakmai limitációk

Az ADMIRAL vizsgálatban alacsony volt a korábban midostaurinnal kezelt betegek aránya, a hazai beteganyagban nem ismert, hogy r/r AML-ben milyen a korábban FLT-3 mutáció mellett progrediáló betegek aránya azokhoz képest, akiknél a relapszus során alakul ki az FLT-3 mutáció. Kérdéses, hogy az r/r AML betegek esetében milyen széles körben érhető el az FLT-3 mutációt azonosító genetikai tesztelés.

Kérdéses, hogy a HSCT-re való alkalmasság kritériumai a hazai gyakorlatban egyeznek-e az ADMIRAL vizsgálat protokolljával (nem feltétlenül szükséges megelőző CR).

A BSC-vel szembeni indirekt összehasonlítás módszertana és eredményei a beadványban nem kerültek részletes bemutatásra.

A LoDAC és MEC kemoterápiák itthon nem támogatottak, így a komparátorkosárban való szerepeltetésük az elemzés hazai validitását torzíthatja.

A post-HSCT adatok bizonytalanságai: kérdéses, hogy a HSCT-t követő fenntartó gilteritinib kezelés valóban OS előnnyel bír-e.

Az ESMO MCBS skála hematológiai adaptációja még nem készült el, így a klinikai többletelőny mértéke nem meghatározható.

Az ADMIRAL vizsgálatban a CRi és CRp kritériumai részben eltértek az International Working Group 2003-as ajánlásaitól, és nem egyeznek az ELN 2022-es ajánlásaival sem. Az ADMIRAL vizsgálatban a refrakter betegség kritériumai eltértek az ELN ajánlásokban szereplőktől, az ajánlás szerint 2 ciklus sikertelen indukciós kezelés után tekinthető refrakternek a beteg, azonban az ADMIRAL vizsgálatban már egy sikertelen kezelés is elegendő volt a vizsgálatban való részvételhez. Ez a kezelés rutin klinikai alkalmazása során az eredmények általánosíthatóságát befolyásolhatja.

A kemoterápiák (főként HIC) rövidebb időtartama és így a magasabb arányú cenzorálás miatt a CR időtartama és az EFS nem becsülhető, ami ezen végpontok eredményeinek általánosíthatóságát jelentős bizonytalansággal terheli.

7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a modellezett 59 évesek esetében a teljes populációban várható túlélés csak 20 év, míg a választott időtáv 41 év. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a modellezett időtáv egy jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket, és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely nem jelentős.

Az egészség-gazdaságtani elemzés további limitációja, hogy megfelelő PSA hiányában a modell inherens bizonytalansága nem számszerűsíthető. Az egészség-gazdaságtani elemzésben a megfelelő PSA hiánya egy nem számszerűsíthető bizonytalansági tényező, mely nem jelentős.

8. Nemzetközi kitekintés

Az angol NICE 2020.08.12.-én kelt állásfoglalása alapján a gilteritinib kezelést feltételekkel ajánlotta. A feltételek a készítmény árának csökkentésére, illetve a készítmény HSCT-t követő alkalmazásának korlátozására irányultak. Az elemzést befolyásoló főbb bizonytalansági tényezőkként az alábbiakat azonosították: a hosszútávú túlélés modellezése bizonytalan, főleg a HSCT-t követő túlélés esetében; a BSC komparátor részaránya a betegek ellátásában alacsony (10-20%), a BSC komparátorral szemben csak naiv indirekt összehasonlítás eredményei érhetők el; az NHS-ben feltételezhetően magasabb a midostaurin előzetes kezelésben részesített betegek aránya, mint az ADMIRAL vizsgálatban.

A német IQWiG és G-BA 2020. márciusában kelt állásfoglalása alapján a gilteritinib a salvage kemoterápiához képest számottevő mértékű klinikai többletelőnnyel jellemezhető, mely főként az OS előnyön és a kemoterápiához képest nem rosszabb mellékhatásprofilon alapszik. Az evidencia szintje alacsony (Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen). A TéF felhívja a figyelmet, hogy az orphan készítmények esetében a német hatóságok a klinikai többletelőnyt további értékelés nélkül is igazoltnak tekintik.

A skót SMC 2020.09.07.-én kelt állásfoglalása alapján a gilteritinibet PAS (Patient access scheme) egyezmény keretein belül ajánlotta. Az elemzést befolyásoló főbb bizonytalansági tényezőkként az alábbiakat azonosították: a kemoterápiás kar rövidebb követési ideje a másodlagos végpontok eredményeit bizonytalansággal terheli; kérdéses az ADMIRAL vizsgálat eredményeinek általánosíthatósága (relapszus kritériumok, megelőző midostaurin kezelés), illetve a BSC kezeléssel való indirekt összevetés hiányosságai.

A francia HAS 2020.06.24-én kelt állásfoglalása alapján a gilteritinibet ajánlotta, klinikai előnyét Important, klinikai többletelőnyét ASMR IV (minor) kategóriával jellemezte. Az elemzést befolyásoló főbb bizonytalansági tényezőkként az alábbiakat azonosították: nincs adat a harmad- és többedvonalas betegekről, alacsony volt a vizsgálatban az FLT3-TKD mutációt hordozó, az ECOG > 1-es és a korábban FLT3 inhibitor midostaurinnal kezelt betegek aránya. A HSCT után adott gilteritinib klinikai előnye nem megítélhető.

A kanadai CADTH 2020.06.04-én kelt állásfoglalása alapján a gilteritinibet feltételekkel ajánlotta, amennyiben az ár csökkentésével a költséghatékonyság elérhetővé válik (alapveti ICER 114 800 \$/QALY a salvage kemoterápiához képest), illetve a költségvetési hatás fedezete biztosított. A készítmény árának legalább 40%-os és 90%-os csökkentése szükséges a 100 000 \$/QALY-s és az 50 000 \$/QALY-s küszöbök eléréséhez.

Az ír NCPE alapesetben nem találta költséghatékonnak, így nem javasolta befogadásra. A 20 000 €/QALY-s illetve 45 000 €/QALY-s küszöbértékek árcsökkentéssel nem voltak elérhetőek.

9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a gilteritinib terápia nyújtotta a klinikai többletelőny *megléte* igazolható, mértéke nem meghatározható a salvage kemoterápia komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag és a beteg számára egyaránt relevánsnak tekinthető teljes túlélés végponton. Ezt közepes evidencia szintű,

fázis III-as, nem megítélhető torzítási kockázattal bíró klinikai vizsgálatból származó orvosszakmai bizonyítékok támasztják alá.

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint a gilteritinib terápia nyújtotta a klinikai többletelőny *megléte* nem megállapítható a BSC komparátorhoz viszonyítva klinikai evidenciák hiányában.

A kérelmezett készítmény unmet medical need kielégítését célozza.

Az r/r AML orphan betegség, a kérelmezett gilteritinib orphan drug.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a gilteritinib alkalmazásával többletköltség és többlet-egészségnyereség számszerűsített a mentő kemoterápia komparátorral szemben. A benyújtott elemzés alapján a mentő kemoterápia komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron nem költséghatékony. A kérelmezői alapeset alapján hazai körülmények között legalább XXX%-os árcsökkenés lehet szükséges a gilteritinib költséghatékonyának igazolásához. A gilteritinib társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen támogatáskiáramlást eredményez a finanszírozó részére.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok miatt:

- a BSC-vel szembeni indirekt összehasonlítás módszertana és eredményei a beadványban nem kerültek részletesen bemutatásra;
- az ADMIRAL vizsgálatban alkalmazott kemoterápiák egy része hazánkban nem támogatott (LoDAC, MEC);
- a csontvelő transzplantációt követő gilteritinib kezelés klinikai evidenciákkal nem megfelelő mértékben alátámasztott;
- kérdéses, hogy az r/r AML betegek esetében milyen széles körben érhető el az FLT-3 mutációt azonosító genetikai tesztelés.