



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 79/2014 z dnia 10 marca 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie dazatynibu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie dazatynibu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Uzasadnienie

Brak jest dowodów naukowych wskazujących na zasadność stosowania dazatynibu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Podawanie dazatynibu w wymienionym wskazaniu nie jest technologią zalecaną w dostępnych rekomendacjach klinicznych. Znajduje to również potwierdzenie w opinii eksperta. Znanych jest natomiast szereg komparatorów stosowanych w tym wskazaniu. W toku przeprowadzonej analizy nie potwierdzono również finansowania dazatynibu w odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministerstwa Zdrowia dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: dazatynibu rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.1 - przewlekła białaczka limfocytowa.

Tryb zlecenia: art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL, ang. chronic lymphocytic leukemia) definiuje się jako monoklonalną limfocytozę B-komórkową, trwającą co najmniej 3 miesiące, o wartości powyżej $5 \times 10^9/l$ lub bez względu na wysokość limfocytozy w przypadku obecności cytopenii we krwi obwodowej wtórnej do zajęcia szpiku.

Standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 4,2 na 100 tysięcy osób rocznie, ale zachorowalność szybko rośnie z wiekiem i jest wyższa u mężczyzn niż u kobiet oraz wśród rasy kaukaskiej w porównaniu z innymi rasami. Mediana wieku rozpoznania wynosi 72 lata. Według danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie w 2011 roku w Polsce zarejestrowano 1 555 przypadków białaczki limfatycznej.

Jedynie 11% chorych ma mniej niż 55 lat w momencie rozpoznania choroby, co ogranicza możliwość przeprowadzenia allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT,



ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation), jedynej jak dotąd metody stwarzającej możliwość wyleczenia.

Przewlekła białaczka limfocytowa jest chorobą przewlekłą, w zdecydowanej większości nieuleczalną. Przewidywany czas przeżycia chorych zależy przede wszystkim od stadium zaawansowania klinicznego. Mediana czasu przeżycia chorych różni się istotnie w poszczególnych podgrupach i wynosi odpowiednio: powyżej 10 lat w przypadku wczesnego okresu choroby (Rai 0, Rai zmodyfikowany 1 lub Binet A), 3–10 lat w okresie pośrednim (Rai I–II, Rai zmodyfikowany 2 lub Binet B) i poniżej 3 lat w okresie zaawansowanym (Rai III–IV, Rai zmodyfikowany 3 lub Binet C). Jedyną szansą na uzyskanie wyleczenia, dostępną niestety u nie więcej niż 10% chorych, jest przeprowadzenie allo-HSCT.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Dazatynib hamuje aktywność kinazy BCR-ABL oraz rodziny kinaz SRC równocześnie hamuje też inne, liczne, wybrane kinazy onkogenne, w tym c-KIT, kinazy receptora efryny (EPH) oraz receptora PDGFB. Dazatynib jest silnym, subnanomolarnym inhibitorem kinazy BCR-ABL, działającym w zakresie stężeń 0,6-0,8 nM. Łączy się on zarówno z nieaktywną jak i aktywną postacią enzymu BCR-ABL.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z polskimi wytycznymi lekami stosowanymi w przewlekłej białaczce limfocytowej są: fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab, chlorambucyl, bendamustyna, alemtuzumab

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy włączono publikację 1 badania Amrein 2011, oceniającego zastosowanie dazatynibu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej w populacji pacjentów z nawrotem bądź oporną na leczenie CLL/SLL. Należy mieć na uwadze, że są to wyniki jednoramiennego badania II fazy, tj. badania bez grupy kontrolnej. Na jego podstawie trudno więc wnioskować o skuteczności leku względem innych opcji medycznych.

W badaniu Amrein (N=15) częściową odpowiedź (PR) zgodnie z kryteriami NCI-WG uzyskało 3 spośród 15 pacjentów (20%; 90% CI 6-44%).

Spośród 15 pacjentów, 9 (60%) uzyskało odpowiedź węzłową (2 całkowitą i 7 częściową). Tomografia komputerowa potwierdziła zmniejszenie o 50 % wszystkich węzłowych i pozawęzłowych nacieków u 4 z 9 chorych, u 5 pozostałych CT wykazało zmniejszenie poniżej 50 %. 4 pacjentów z 50% zmniejszeniem bezwzględnej liczby limfocytów we krwi (ALC) miało również co najmniej 50% węzłowe odpowiedzi, ale u 1 z tych pacjentów wystąpiło ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego w związku z czym odpowiedź nie może być traktowana jako PR wg kryteriów NCI- WG.

Dziesięciu pacjentów zakończyło badanie przed upływem 12 miesięcy, 3 z powodu progresji i 4 ze względu na toksyczność, natomiast 3 wycofało zgodę bez progresji lub znaczącej toksyczności. W 12 miesiącu, 5 pacjentów pozostawało w trakcie badania: u 1 pacjenta rozpoczęła się progresja, ale pozostałych 4 kontynuowało leczenie. Mediana czasu do niepowodzenia leczenia wynosiła 6,7 miesięcy.

Łącznie u 14 pacjentów wystąpiło niepowodzenie leczenia. Spośród 14 pacjentów, 10 z nich miało progresję choroby i a u 4 rozpoczęto nowe leczenie, bez progresji choroby. Mediana czasu do progresji choroby wynosiła 7,5 miesiąca. Mediana OS wszystkich pacjentów wynosiła 27 miesięcy. Spośród 15 pacjentów, 9 zmarło.

W badaniu Amrein 2011 u wszystkich 15 pacjentów leczonych raportowano wystąpienie toksyczności hematologicznej. Wystąpienie neutropenii i trombocytopenii stopniu 3 lub 4 raportowano odpowiednio u 10 i 6 pacjentów.

Inne toksyczności niehematologiczne najczęściej występowały w stopniu 0-2. W stopniu 3-4 występowały biegunka, zmęczenie, infekcje, zaburzenia rytmu serca i nerek.

Działania niepożądane ustępowały po leczeniu objawowym lub okresowym przerwaniu leczenia. Dla 11 z 15 pacjentów, podawanie leku zostało przerwane ze względu na toksyczność, z medianą czasu trwania przerwy 1,5 tygodni z zakresem od 0 do 8 tygodni.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego do częstych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) działań niepożądanych należą: zapalenia płuc, zakażenia/zapalenia górnych dróg oddechowych, zakażenia wirusem Herpes, zakażenia przewodu pokarmowego, posocznica/sepsa

(w tym zakończona zgonem), gorączka z granulocytopenią, pancytopenia, anoreksja, zaburzenia łaknienia, hiperurykemia, depresja, bezsenność, neuropatia, zawroty głowy, zaburzenia smaku, senność, zaburzenia widzenia, suchość oczu, szumy uszne, zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca, wysięk osierdziowy, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienia twarzy, obrzęk płuc, nadciśnienie płucne, nacieki w płucach, zapalenie płuc, krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie okrężnicy, żołądka, błony śluzowej, niestrawność, wzdęcia, zaparcia, zaburzenia tkanek miękkich jamy ustnej, łysienie, zapalenie skóry, wyprysk, świąd, trądzik, suchość skóry, pokrzywka, nadmierne pocenie się, bóle stawów, bóle mięśni, osłabienie mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa, skurcz mięśni, osłabienie, ból, ból w klatce piersiowej, obrzęk uogólniony, dreszcze, zmniejszanie masy ciała, zwiększenie masy ciała, stłuczenia.

Na stronie URPL, EMA i FDA odnaleziono informacje o związku pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego Sprycel (dazatynib) a występowaniem tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Brak danych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r., dazatynib jest finansowany w ramach środków publicznych jednak refundacja dotyczy innych wskazań niż przewlekła białaczka limfocytowa.

Zgodnie z informacją przekazaną przez NFZ dazatynib w rozpoznaniu: C91.1 (przewlekła białaczka limfocytowa) jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Dane przekazane, wskazują, że w roku 2013 wydano jedną zgodę (kwota refundacji 62 371,29 PLN) na leczenie dazatynibem dla pacjenta z przewlekłą białaczką limfocytową w ramach chemioterapii niestandardowej. W latach 2011-2012 roku nie wpłynął żaden wniosek dotyczący finansowania przedmiotowej technologii medycznej.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W trakcie przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w przewlekłej białaczce limfocytowej, które ukazały się w latach 2012-2014 (rekomendacja ESMO 2011 została przytoczona ze względu na fakt, iż wytyczne z 2013 stanowią jej uzupełnienie). W odnalezionych rekomendacjach nie wskazuje się na dazatynib, jako na technologię lekową mającą zastosowanie w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania dazatynibu w przewlekłej białaczce limfocytowej.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Dazatynib we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (C91.1), AOTM-OT-431-5/2014, marzec 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.