



Rekomendacja nr 65/2012
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
z dnia 10 września 2012 r.
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
Sprycel® (dazatynib), tabletki 80 mg,
kod EAN 5909990818631; w ramach programu lekowego:
"Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej"

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Sprycel® (dazatynib), tabletki 80 mg, kod EAN 5909990818631; w ramach proponowanego programu lekowego "Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej".

Uzasadnienie rekomendacji

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Sprycel® (dazatynib), tabletki 80 mg, kod EAN 5909990818631 w ramach proponowanego programu lekowego.

W ocenie Prezesa Agencji, na podstawie przesłanek dotyczących bezpieczeństwa stosowania dazatynibu oraz efektywności kosztowej przedmiotowej terapii, oraz po zapoznaniu się ze stanowiskiem Rady Przejrzystości¹, objęcie refundacją wnioskowanego świadczenia nie jest zasadne.

Zgodnie z dostępnymi wynikami randomizowanych badań klinicznych, stosowanie dazatynibu we wnioskowanym wskazaniu niesie za sobą podwyższone ryzyko działań niepożądanych ze strony układu hematopoetycznego, w tym trombocytopenii w 3 i 4 stopniu, a także wystąpienia wysięku opłucnowego. Ponadto komunikaty zamieszczone na stronach *European Medicine Agency- EMA, Food and Drug Administration - FDA, Australian Government, Department of Health and Ageing* oraz polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych wskazują na związek pomiędzy leczeniem dazatynibem, a indukcją tętniczego nadciśnienia płucnego. Rekomendacje kliniczne (międzynarodowych towarzystw naukowych oraz instytucji zajmujących się oceną technologii medycznych) zalecają stosowanie dazatynibu w kolejnych liniach leczenia. Jednocześnie należy zaznaczyć, iż dazatynib stanowiłby kolejną dodaną opcję terapeutyczną w I linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej obok już stosowanego w Polsce imatynibu rekomendowane opcje terapeutyczne w ocenianym wskazaniu obejmują nilotynib oraz dazatynib.

Ponadto wykazano w analizie wnioskodawcy, iż stosowanie dazatynibu



Przedmiot wniosku

Wniosek podmiotu odpowiedzialnego dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Sprycel® (dazatynib), tabletki 80 mg, kod EAN 5909990818631 w ramach wnioskowanego programu lekowego we wskazaniu: „Leczenie dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową”.

Proponowane przez wnioskodawcę zmiany w zapisie obecnie obowiązującego programu lekowego poszerzyłyby możliwości terapeutyczne pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (aktualnie w I linii stosowany jest imatynib).

Proponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto wynosi za opakowanie Sprycel® (dazatynib), tabletki 80 mg, kod EAN 5909990818631 –

Dzienny koszt terapii, według wnioskodawcy wynosi: tabl. 80

Należy zaznaczyć, iż uzgodniony projekt programu „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej” zakłada wprowadzenie nowej populacji pacjentów – tj. chorych po allogeniczej transplantacji szpiku, u których nastąpiła wznowa choroby. Podmiot odpowiedzialny w piśmie wyjaśniającym zaznaczył, iż jego intencją nie było wnioskowanie o objęcie refundacją w powyższym wskazaniu. Populacja wymieniona w punkcie 9 programu lekowego nie jest ujęta we wskazaniach rejestracyjnych zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego preparatu Sprycel®.

Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka szpikowa (ang. *chronic myeloid leukemia*, CML), PBSz, to nowotwór mieloproliferacyjny, którego istotą jest klonalny rozrost nowotworowo zmienionej wielopotencjalnej komórki macierzystej szpiku. CML jest chorobą nabytą. Jedynym poznanym czynnikiem etiologicznym choroby jest ekspozycja na promieniowanie jonizujące. Cechą charakterystyczną w przebiegu CML jest występowanie tzw. chromosomu Philadelphia, który powstaje w wyniku wzajemnej translokacji ramion długich chromosomów 9 i 22 na skutek czego dochodzi do połączenia genów BCR i ABL oraz powstania zmutowanego genu BCR/ABL, którego produktem transkrypcji jest białko bcr-abl wykazujące stałą aktywność kinazy tyrozynowej, co wiąże się ze wzmożoną proliferacją klonu macierzystych komórek szpikowych, zahamowaniem apoptozy oraz upośledzeniem przylegania komórek białaczkowych do podścieliska szpiku.

W obrazie klinicznym CML można zaobserwować objawy związane z wysoką leukocytozą >200 000-300 000/ μ l (u około 10 % chorych), utratą masy ciała związaną z przyśpieszonym metabolizmem, leukostazą, czyli zaburzeniem przepływu krwi w mikrokrążeniu związanym z dużą liczbą leukocytów, powiększeniem śledziony i wątroby (u 30-40% chorych w chwili rozpoznania), bólem w lewym podżebrzu, uczuciem pełności w jamie brzusznej spowodowanym powiększeniem śledziony (późny objaw).

CML stanowi około 15% białaczek u dorosłych. Zapadalność roczna wynosi 1-1,5/100 000. Choroba występuje nieco częściej u mężczyzn niż u kobiet (1,3:1). Szczyt zachorowań przypada na 4. i 5. dekadę życia, ale może wystąpić w każdym okresie życia; dzieci chorują rzadko. CML stanowi około 15% diagnozowanych białaczek. Mediana wieku zachorowania wynosi około 50 lat. Stwierdza się nieco częstsze zachorowania u mężczyzn niż u kobiet (1,3:1). W przewlekłej białaczce szpikowej wyróżnia się trzy fazy: przewlekłą (w której występuje tylko zmiana genetyczna), przyspieszoną (w której następuje progresja mimo leczenia) i kryzę blastyczną (która polega na pojawieniu się w klonie białaczkowym dodatkowych zmian genetycznych zmieniających charakter białaczki na ostrej: mieloblastyczny - częściej i limfoblastyczny - rzadziej). CML jest postępującą chorobą, która w zaawansowanych stadiach wiąże się z obniżeniem jakości życia, a nieleczona nieuchronnie

prowadzi do zgonu. Obecnie nie ma możliwości całkowitej eradykacji choroby za pomocą dostępnej farmakoterapii, dlatego też główne cele leczenia skupiają się wokół wydłużenia czasu przeżycia, zmniejszenia śmiertelności oraz poprawy jakości życia chorych.

Faza przewlekła choroby, determinująca długość przeżycia chorego, przechodzi nagle w fazę przełomu blastycznego (przebieg 2-fazowy) lub częściowo stopniowo poprzez fazę akceleracji (przebieg 3-fazowy). W fazie przełomu blastycznego dochodzi do wzrostu liczby komórek blastycznych co przypomina ostrą białaczkę. W około 50% przypadków komórki blastyczne mają fenotyp mieloblastów, w 30% limfoblastów. Niekiedy (u około 10% chorych) dochodzi do ekspresji markerów charakterystycznych dla megakarioblastów. W pozostałych przypadkach transformacja może mieć charakter włóknienia szpiku. Akceleracja i przełom blastyczny PBSz charakteryzują się nagromadzeniem aberracji cytogenetycznych, opornością na leczenie i złym rokowaniem.

Leczenie fazy przewlekłej ma wyeliminować komórki Ph(+) i przedłużyć życie. W tym celu stosuje się:
- inhibitory kinazy tyrozynowej – imatynib, dazatynib, nilotynib, alogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego, interferon α (IFN- α) i hydroksymocznik (jako leczenie paliatywne u wybranej grupy osób).

Po 7 latach leczenia imatynibem odsetek całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej wynosi 82%, natomiast odsetek przeżyć wolnych od progresji choroby do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego odpowiednio 81% i 94% (dane z badań klinicznych). Odsetek chorych, u których występuje progresja do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego jest największy w drugim roku terapii (2,8%), a następnie się zmniejsza i w 7 roku terapii wynosi 0,4%.

Opis wnioskowanego świadczenia

Dazatynib, substancja czynna preparatu leczniczego Sprycel® hamuje aktywność kinazy BCR-ABL oraz rodziny kinaz SRC równocześnie hamuje też inne, liczne, wybrane kinazy onkogenne, w tym c-KIT oraz receptora PDGF β . Dazatynib jest silnym, w stężeniach subnanomolarnych inhibitorem kinazy BCR-ABL, działającym w zakresie stężeń 0,6-0,8 nM. Łączy się on zarówno z nieaktywną jak i aktywną postacią enzymu BCRABL.

Lek został zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA) i został dopuszczony do obrotu po raz pierwszy 20 listopada 2006 (ostatnie przedłużenie 20 listopada 2011), 6 grudnia 2010 r. rozszerzono zarejestrowane wskazania o wnioskowane wskazanie tj. pacjenci z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (ang. *chronic myelogenous leukemia* - CML) z chromosomem Philadelphia (Ph+) w fazie przewlekłej.

Zgodnie z wnioskiem, wskazanie do objęcia refundacją obejmuje pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową; zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego: pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia (Ph+) w fazie przewlekłej. Inne zarejestrowane wskazania do stosowania preparatu Sprycel® to: przewlekła białaczka szpikowa w fazie przewlekłej, w fazie akceleracji lub w fazie przełomu blastycznego w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie metasulfonianem imatynibu, ostra białaczka limfoblastyczna (ang. *acute lymphoblastic leukaemia* - ALL) z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego PBSz, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.

Kryterium leczenia wnioskowaną technologią medyczną, zgodnie z założeniami przedłożonego programu lekowego zostało poszerzone o możliwość terapii dazatynibem nowo zdiagnozowanych pacjentów w przewlekłej fazie PBSz.

Poza wnioskowanymi przez podmiot odpowiedzialny EANami, dopuszczone do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej są także inne dawki dazatynibu oraz inne wielkości opakowań: Sprycel® tabl. 20 mg, opakowanie 56, 60 tabl. w blistrze i butelce, Sprycel® tabl. 50 mg, opakowanie 56, 60 tabl. w blistrze, Sprycel® tabl. 70 mg, opakowanie 56, 60 tabl. w blistrze i butelce, Sprycel® tabl. 80 mg, opakowanie 30 tabl. w blistrze, Sprycel® tabl. 100 mg, opakowanie 30 tabl. w blistrze, Sprycel® tabl. 140 mg, opakowanie 30 tabl. w blistrze.

Alternatywna technologia medyczna

Obecnie w Polsce w leczeniu I linii leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową stosuje się głównie imatynib (aktualnie najczęściej stosowana opcja terapeutyczna w I linii PBSz).

Eksperti i wytyczne praktyki klinicznej wskazują również jako komparator nilotynib i hydroksykarbamid.

Jako komparatory dla dazatynibu w populacji pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej w I linii leczenia w analizie wnioskodawcy wskazano imatynib i nilotynib.

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przedstawił analizę efektywności klinicznej będącą przeglądem systematycznym dowodów naukowych: pierwotne badania z randomizacją, RCT, w tym jedno badanie (DASISION) porównujące dazatynib - DAZ (dazatynib) z imatynibem (IMA) i jedno badanie porównujące imatynib z nilotynibem - NIL (ENESTnd) wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego dazatynibu z nilotynibem (nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących DAZ i NIL). Równocześnie włączono do analizy 5 publikacji - 2 dotyczące badania DASISION (wyniki z fazy właściwej i wyniki z przedłużonej obserwacji) i 3 dotyczące badania ENESTnd (również wyniki z fazy właściwej i wyniki z przedłużonej obserwacji oraz analiza w podgrupach).

W badaniu DASISION w każdej z analizowanych grup 258 pacjentów otrzymało leczenie, z tego 40 (15,5%) przerwało badanie w grupie otrzymujących DAZ i 48 osób (18,6%) w grupie leczonych IMA w fazie właściwej badania (12 mies.). Odsetek osób, które kontynuowały leczenie wyniósł odpowiednio: DAZ - 84,2% (218 chorych) i IMA - 80,8% (210 chorych). Najczęstszymi przyczynami wykluczenia chorych z badania DASISION w fazie właściwej było wystąpienie zdarzeń niepożądanych (6,2% DAZ vs 4,6% IMA), progresja choroby (4,2% DAZ vs 5,4% IMA), niepowodzenie leczenia (2,3% DAZ vs 3,8% IMA).

W badaniu ENESTnd odsetek pacjentów, którzy kontynuowali leczenie był zbliżony pomiędzy analizowanymi grupami: leczenie przerwało 46 (16%) chorych w grupie NIL oraz 59 (21%) pacjentów z grupy IMA w fazie właściwej badania (12 miesięcy). Najczęstszymi przyczynami wykluczenia chorych z badania było wystąpienie zdarzeń niepożądanych (4,6% NIL vs 7,4% IMA), niepowodzenie leczenia (3,5% NIL vs 5,7% IMA), progresja choroby (0,7% NIL vs 3,5% IMA).

Wyniki analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny porównania DAZ z IMA - obserwacja w ciągu 12 miesięcy, wskazują na występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami w zakresie:

- odpowiedzi cytogenetycznej, którą uzyskiwano szybciej w grupie DAZ niż IMA. Liczba chorych z potwierdzoną całkowitą odpowiedzią cytogenetyczną w 12. mies. (pierwszorzędowy punkt końcowy badania) i całkowitą odpowiedzią cytogenetyczną w 12. mies. była istotnie statystycznie większa w grupie leczonych DAZ niż w grupie leczonych IMA, odpowiednio: RR=1,16 [95%CI: 1,04; 1,30], p=0,007; RD=0,11 [95%CI: 0,03; 0,18], p=0,007, NNT=10 [95%CI: 6; 34] oraz RR=1,17 [95%CI: 1,06; 1,28], p=0,001; RD=0,12 [95%CI: 0,05; 0,19], p=0,001, NNT=9 [95%CI: 6; 22]; również istotnie statystycznie większy był odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią cytogenetyczną w 9, 6 i 3 miesiącu terapii w grupie leczonych DAZ niż w grupie leczonych IMA i w grupie o niskim ryzyku cytogenetycznym;
- prawdopodobieństwa osiągnięcia większej odpowiedzi molekularnej, które było istotnie statystycznie większe w grupie leczonych DAZ niż w grupie leczonych IMA po 12 miesiącach leczenia. RR=1,64 [95%CI: 1,29; 2,07], p<0,0001; RD=0,18 [95%CI: 0,10; 0,26], p<0,0001, NNT=6 [95% CI: 4; 11]; istotnie statystycznie większy odsetek chorych w grupie leczonych DAZ niż w grupie leczonych IMA osiągnęło większą odpowiedź molekularną również w 9., 6. i 3. miesiącu badania oraz w grupie o niskim i umiarkowanym ryzyku.

Oдноśnie porównania DAZ z IMA w 12 miesięcznej obserwacji wykazano brak różnic pomiędzy obiema interwencjami w zakresie występowania następujących punktów końcowych:

- liczba zgonów RR=4,00 [95%CI: 0,45; 35,54], p=ns (nieistotne statystycznie); RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns;
- przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiednio: RR=0,98 [95%CI: 0,96; 1,01], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; 0,01], p=ns oraz RR=0,98 [95%CI: 0,95; 1,02], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,05; 0,02], p=ns;
- prawdopodobieństwo progresji choroby: RR=0,56 [95%CI: 0,19; 1,64], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; 0,01], p=ns.

W 24 miesięcznym okresie obserwacji w porównaniu bezpośrednim DAZ z IMA wykazano istotne statystycznie różnice odnośnie:

- odsetka chorych z większą odpowiedzią molekularną, który był większy w grupie leczonych DAZ niż w grupie leczonych IMA: RR=1,38 [95%CI: 1,18; 1,62], p<0,001; RD=0,18 [95%CI: 0,09; 0,26], p<0,001; NNT=6 [95%CI: 4; 12];

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami przyjmującymi DAZ vs IMA w 24 miesięcznym okresie obserwacji odnośnie:

- przeżycia całkowitego (95,3% vs 95,2%) i liczby zgonów (16% vs 14%);
- prawdopodobieństwa progresji choroby: RR=0,46;
- prawdopodobieństwa potwierdzonej całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej i całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej w grupach leczonych DAZ i IMA, odpowiednio: RR=1,08 i RR=1,05;
- podobnie jak w trakcie 12-miesięcznej obserwacji leczenie IMA istotnie częściej niż leczenie DAZ powodowało: retencje płynów (RR=0,58), obrzęk powierzchowny (RR=0,30) i wysypkę (RR=0,64) oraz bóle mięśni (RR=0,56), nudności (RR=0,43) i wymioty (RR=0,48).

Wyniki porównania pośredniego pomiędzy DAZ a NIL nie wykazały istotnej statystycznie różnicy w którejkolwiek z analizowanych terapii. Jedynie w punkcie końcowym: większa odpowiedź molekularna u pacjentów z ryzykiem umiarkowanym wykazano przewagę w grupie pacjentów przyjmujących nilotynib RR = 0,72 [95% CI: 0,51; 1,004].

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca nie przedstawił badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) najczęstszymi ($\geq 1/10$) działaniami niepożądanymi związanymi z terapią preparatem Sprycel® są zakażenia (w tym bakteryjne, wirusowe, grzybicze, niespecyficzne); bóle głowy; krwotok; wysięk w jamie opłucnej, duszność; biegunka, wymioty; nudności, ból brzucha; wysypka skórna; bóle kostnomięśniowe; retencja płynów; zmęczenie, obrzęk powierzchowny; gorączka.

U większości pacjentów leczonych produktem Sprycel® występowały w pewnym okresie leczenia objawy niepożądane zamieszczone w specjalnych ostrzeżeniach dotyczących występowania następujących działań niepożądanych:

- zahamowania czynności szpiku kostnego (wystąpienie niedokrwistości, granulocytopenii oraz trombocytopenii, najczęściej odwracalne i ustępujące po tymczasowym wstrzymaniu podawania dazatynibu lub po zmniejszeniu dawki),
- krwawienie (ciężkie krwawienie w ośrodkowym układzie nerwowym, krwawienie z przewodu pokarmowego stopnia, inne ciężkie krwawienia),
- retencja płynów (w badaniach klinicznych u pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, retencję płynów w stopniu 3. lub 4. obserwowano u 10% pacjentów, włącznie z wysiękiem w jamie opłucnej w stopniu 3. lub 4. u 7% oraz do osierdzia u 1% pacjentów. W badaniach tych u < 1% pacjentów wystąpiło wodobrzusze w stopniu 3. lub 4. oraz u < 1% pacjentów uogólniony obrzęk w stopniu 3. lub 4, a u 1% pacjentów obserwowano niekardiogeny obrzęk płuc w stopniu 3. lub 4. U pacjentów w wieku ≥ 65 lat

wystąpienie zdarzeń związanych z retencją płynów i dusznością jest bardziej prawdopodobne),

- wydłużenie odstępu QT (dazatynib może wydłużać czas repolaryzacji komórek serca).

Ocenę bezpieczeństwa stosowania DAZ względem IMA przeprowadzono na podstawie wyników badania DASISION. Przeprowadzono ją na podstawie wyników otrzymanych w grupach po 258 pacjentów (populacja ITT zdefiniowana jako ta, która otrzymała co najmniej jedną dawkę leku). Wyniki analizy przedstawionego przez podmiot odpowiedzialny porównania DAZ z IMA w 12 miesięcznym okresie obserwacji wskazują na występowanie istotnie statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami w zakresie występowania:

- zaburzeń hematologicznych 3. lub 4. stopnia, które raportowano z większą częstością w grupie leczonych DAZ niż IMA tj. trombocytopenii w stopniu 3 i 4: RR=1,88 [95%CI: 1,21; 2,94], p=0,005; RD=0,09 [95%CI: 0,03; 0,15], p=0,004, NNH=12 [95% CI: 7; 35]; w grupie leczonych DAZ częściej niż w grupie leczonych IMA występowały (wszystkie stopnie ciężkości łącznie): trombocytopenia (RR=1,13 [95%CI: 0,999; 1,28], p=0,05; RD=0,08 [95%CI: 0,0000005; 0,16], p=0,05, NNH=13 [95% CI: 7; 2 097 599]) i niedokrwistość (RR=1,07 [95%CI: 0,9999; 1,14], p=0,05; RD=0,06 [95%CI: 0,0004; 0,12], p=0,05, NNH=18 [95% CI: 9; 2 849])- istotność statystyczną wyników wykazano w przypadku parametru RD;
- retencji płynów (we wszystkich stopniach ciężkości łącznie), w tym obrzęk powierzchnowy, obserwowano z istotnie statystycznie większą częstością w grupie leczonych IMA niż DAZ (odpowiednio: RR=0,45 [95%CI: 0,34; 0,61], p<0,00001; RD=-0,23 [95%CI: -0,31; -0,15], p<0,00001, NNH=na oraz RR=0,25 [95%CI: 0,16; 0,38], p<0,00001; RD=-0,27 [95%CI: -0,34; -0,20], p<0,00001, NNH=na), podczas gdy wysięk opłucnowy (stopnia 1 i 2) obserwowano z istotnie statystycznie większą częstością w grupie leczonych DAZ niż IMA (RR=53,00 [95%CI: 3,25; 865,08], p=0,005; RD=0,10 [95%CI: 0,06; 0,14], p<0,00001, NNH=10 [95%CI: 8; 16]);
- zapalenia mięśni i ból mięśni oraz nudności, wymioty i wysypkę (we wszystkich stopniach ciężkości łącznie) raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie leczonych IMA niż DAZ.
- porównanie DAZ z IMA wskazuje na brak różnic pomiędzy obiema interwencjami w zakresie zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia: RR=1,33 [95%CI: 0,64; 2,76], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,02; 0,05], p=ns.

W 24 miesięcznym okresie obserwacji istotnie statystycznie częściej w grupie DAZ niż IMA raportowano wysięk opłucnowy (RR=75,0 [95%CI: 4,63; 1214,9] p=0,002; RD=0,14 [95%CI: 0,10; 0,19], p<0,001; NNH=7 [95%CI: 6; 10]) oraz trombocytopenię stopnia 3. i 4. (RR=1,72 [95%CI: 1,13; 2,63] p=0,01; RD=0,08 [95%CI: 0,02; 0,14], p=0,01; NNH=13 [95%CI: 7; 51]).

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych zamieścił komunikat do pracowników ochrony zdrowia dotyczący związku pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego Sprycel® (dazatynib) a występowaniem tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP). W okresie od czerwca 2006 r. do grudnia 2010 r. zidentyfikowano 51 przypadków nadciśnienia płucnego, w tym 12 przedwłośniczkowego TNP. Aby zminimalizować ryzyko wystąpienia TNP należy zastosować postępowanie diagnostyczne w zakresie chorób serca, a w przypadku wystąpienia duszności i zmęczenia przerwać leczenie dazatynibem lub zmniejszyć jego dawkę. W przypadku potwierdzenia TNP, należy na stałe zaprzestać leczenia dazatynibem.

European Medicines Agency (EMA), zamieściła wyniki badania post-marketingowego IV fazy, w których stwierdzono związek pomiędzy leczeniem dazatynibem, a występowaniem tętniczego nadciśnienia płucnego u chorych. Z tego powodu przed rozpoczęciem leczenia dazatynibem pacjentów należy poddać ocenie pod kątem objawów wskazujących na istnienie choroby sercowo-płucnej. U każdego chorego z objawami choroby serca należy wykonać badanie echokardiograficzne w momencie rozpoczynania leczenia oraz rozważyć jego wykonanie u pacjentów z czynnikami ryzyka choroby serca lub płuc.

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) komunikuje o możliwości wystąpienia tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z leczeniem dazatynibem. W związku z tym, przed rozpoczęciem leczenia oraz w jego trakcie rekomendowana jest ocena objawów wskazujących na istnienie choroby sercowopłucnej. W przypadku wystąpienia tętniczego nadciśnienia płucnego leczenie dazatynibem powinno zostać przerwane.

Podobnie w raporcie *Australian Government, Department of Health and Ageing* również zwrócono uwagę na związek pomiędzy występowaniem tętniczego nadciśnienia płucnego a leczeniem dazatynibem. W czasie pięciu lat badań prowadzonych po wprowadzeniu dazatynibu do obrotu (od 2006 r.) odnotowano łącznie 60 przypadków nadciśnienia płucnego. W związku z tym zalecane jest, aby przed rozpoczęciem leczenia dazatynibem pacjenci zostali zbadani w kierunku objawów chorób serca, a w przypadku wystąpienia TNP w trakcie terapii, leczenie dazatynibem powinno zostać permanentnie przerwane.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Uwagi do zapisów programu lekowego

Prezes Agencji nie wnosi uwag do ocenianego programu lekowego w części dotyczącej leczenia dazatynibem, za wyjątkiem uwagi odnoszącej się do punktu 9 (kryterium włączenia) tj. leczenia pacjentów po allogenicznej transplantacji szpiku, u których nastąpiła wznowa choroby (brak analiz HTA).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności ekonomicznej stosowania dazatynibu (DAZ) w przewlekłej białacze szpikowej (CML, PBSz) w fazie przewlekłej u osób dorosłych nieleczonych wcześniej

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono analizę

W analizie wnioskodawcy

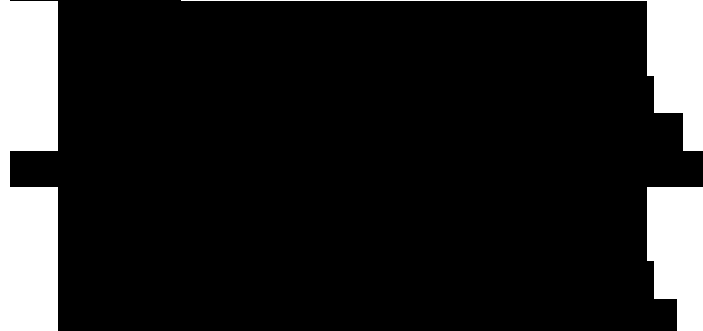
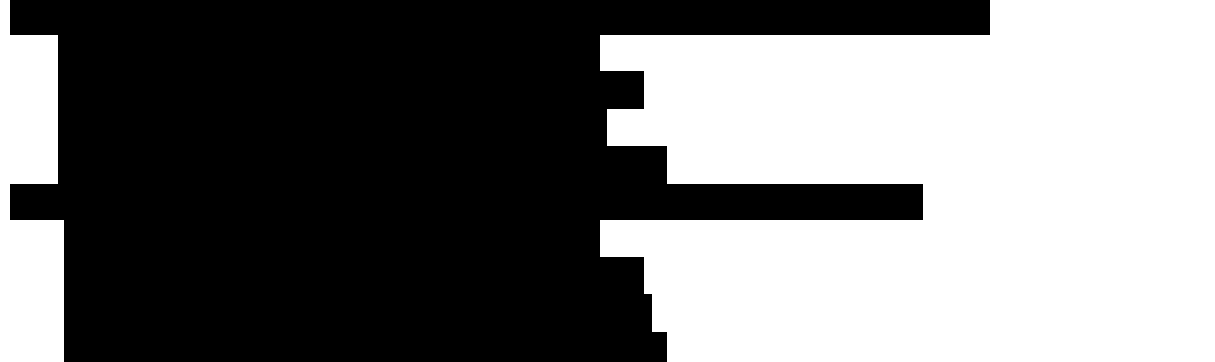
W analizie wnioskodawcy koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR), z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i świadczeniobiorcy,

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza

W obrębie Agencji przeprowadzono również analizę



Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 99 543 PLN za jeden zyskany rok życia skorygowany o jakość,



Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.)

W opinii Agencji nie zachodzą okoliczności z ww. artykułu. W części klinicznej przedstawiono dowody naukowe świadczące o skuteczności dazatynibu w przedmiotowym wskazaniu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted]

Wpływ na wydatki płatnika publicznego

[Redacted]

W analizie wnioskodawcy uwzględnione zostały

[Redacted]

Wielkość populacji chorych stosujących dazatynib

[Redacted]

Zgodnie z analizą wpływu na budżet przedstawioną przez wnioskodawcę, łączne koszty z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

[Redacted]

Zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w analizie wnioskodawcy, w przypadku finansowania z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia terapii dazatynibem

[Redacted]

W przypadku

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach

Odnalezione rekomendacje kliniczne dotyczące pierwszej linii leczenia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w większości zalecają stosowanie imatynibu. Jedynie amerykańskie wytyczne NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) z 2012 r. wskazują na możliwość zastosowania jednego z trzech leków w pierwszej linii leczenia: imatynibu, dazatynibu lub nilotynibu (kategoria 1. NCCN, co oznacza, że rekomendacja oparta została na wysokiej jakości dowodach naukowych). Pozostałe wytyczne zalecają stosowanie dazatynibu w drugim rzucie terapii, po niepowodzeniu leczenia imatynibem. W pierwszej linii leczenia można zastosować jeden z leków: dazatynib (100 mg raz dziennie), imatynib (400 mg raz dziennie) lub nilotynib (300 mg raz dziennie), w zależności m.in. od profilu bezpieczeństwa, zaawansowania choroby, wieku chorego oraz doświadczenia lekarza w zakresie stosowania danego leku. Dazatynib preferowany jest u chorych ze zdiagnozowanym w przeszłości zapaleniem trzustki lub hiperglikemii. Należy przy tym zwrócić uwagę, że rejestracja analizowanego wskazania dla dazatynibu (w leczeniu pierwszej linii PBSz w fazie przewlekłej) nastąpiła 21 października 2010 r. na terenie Unii Europejskiej oraz 28 października 2010 r. w Stanach Zjednoczonych Ameryki. W związku z powyższym brak rekomendacji dotyczących stosowania

dazatynibu w pierwszej linii leczenia w większości odnalezionych wytycznych wynikać może z braku aktualizacji tych wytycznych w świetle nowych wskazań rejestracyjnych leku.

Panel ekspertów, 2011, Polska. Nie wskazano szczególnej populacji chorych do objęcia terapia dazatynibem. Podczas wyboru terapii pierwszego rzutu należy wziąć pod uwagę interakcje TKI z innymi kinazami ni. kinaza tyrozynowa BCR/ABL, pod kątem spektrum działania oraz objawów niepożądanych tej grupy leków. Nilotynib (300 mg dwa razy dziennie) jest skuteczniejszy i bardziej bezpieczny niż imatynib w terapii chorych z przewlekłą białaczką szpikową w pierwszej linii leczenia.

European LeukemiaNet, 2010. Dazatynib rekomendowany jest w drugiej linii leczenia, po niepowodzeniu terapii imatynibem U chorych z przewlekłą białaczką szpikową w pierwszej linii leczenia zalecany jest imatynib. W przypadku nietolerancji, wystąpienia toksyczności bądź niepowodzenia terapii imatynibem rekomendowany jest dazatynib lub nilotynib. W drugiej linii leczenia imatynib może być kontynuowany u chorych z suboptymalną odpowiedzią na leczenie pierwszej linii lub należy zastosować nilotynib lub dazatynib.

SASH, South African Society of Haematology, 2011. Dazatynib rekomendowany jest w drugiej linii leczenia (szczególnie u chorych z zapaleniem trzustki bądź cukrzycą), po niepowodzeniu terapii imatynibem. W pierwszej linii leczenia chorych z przewlekłą białaczką szpikową rekomendowany jest imatynib. W drugiej linii możliwe jest zastosowane ponownie imatynibu (w zwiększonej dawce), dazatynibu (szczególnie u chorych z zapaleniem trzustki lub cukrzycą) lub nilotynibu (preferowany u chorych z wysiękiem opłucnowym, zastoinową niewydolnością serca, przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc, obrażeniami klatki piersiowej, astmą, krwawieniem z przewodu pokarmowego, chorobami autoimmunologicznymi). Zalecenia dotyczące stosowania dazatynibu w pierwszej linii leczenia chorych z przewlekłą białaczką szpikową są obecnie analizowane.

ESMO, European Society for Medical Oncology, 2010. Dazatynib jest rekomendowany w drugiej linii leczenia, po niepowodzeniu terapii imatynibem. W pierwszej linii leczenia chorych z przewlekłą białaczką szpikową zalecany jest imatynib. Dazatynib oraz imatynib stanowią drugą linię terapii, w przypadku niepowodzenia terapii imatynibem.

PUO, Polska Unia Onkologii, 2009. Dazatynib rekomendowany jest w drugiej linii leczenia, po niepowodzeniu terapii imatynibem. Leczeniem pierwszego rzutu u większości chorych jest imatynib. W drugiej linii terapii możliwe jest kontynuowanie leczenia imatynibem w zwiększonej dawce (u chorych z opornością pierwotną) bądź zastosowanie dazatynibu lub nilotynibu

AHRQ, Agency for Healthcare Research and Quality, 2007. Dazatynib rekomendowany jest w drugiej linii leczenia, po niepowodzeniu terapii imatynibem. W pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej stosowany jest imatynib. W drugiej linii można zastosować ponownie imatynib w zwiększonej dawce, bądź dazatynib (korzyści terapeutyczne może przynieść również leczenie nilotynibem lub bosutynibem).

Odnalezione kanadyjskie oraz australijskie rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu leczniczego Sprycel® odnoszą się pozytywnie do finansowania przedmiotowej technologii lekowej.

Kanada, Ontario, 2012. Rekomenduje finansowanie dazatynibu w leczeniu chorych z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia (Ph+) w fazie przewlekłej. W uzasadnieniu podano, iż dazatynib w dawce 100 mg dziennie można stosować u chorych z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej. W czasie całej terapii fazy przewlekłej PBSz u jednego chorego możliwe jest zastosowanie dwóch spośród trzech leków: dazatynibu, imatynibu, nilotynibu, w przypadku gdy w czasie 3 miesięcy leczenia początkowego danym lekiem wystąpią działania niepożądane w stopniu 3. lub 4.

Australia, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC, 2011 zaleca finansowanie dazatynibu w leczeniu pierwszej linii chorych z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia (Ph+)

w fazie przewlekłej. Rekomendację wydano na podstawie przeprowadzonej analizy porównawczej z imatynibem. Stwierdzono, że skuteczność tych terapii jest porównywalna (wykazano lepszą skuteczność dazatynibu w zakresie CCyR ang. *complete cytogenetic response*) i ma odmienny profil bezpieczeństwa. Zwrócono uwagę także, że terapia imatynibem związana była z większą liczbą działań niepożądanych, podczas gdy leczeniu dazatynibem towarzyszyło więcej działań w stopniu toksyczności 3 lub 4. Stwierdzono również, że terapia dazatynibem jest nie gorsza od leczenia nilotynibem.

W stanowisku brytyjskiej organizacji *National Institute for Health and Clinical Excellence*, NICE nie rekomendowano finansowania dazatynibu w pierwszej linii leczenia chorych na PBSz ze względu na zbyt wysoki współczynnik ICER (ok 300 000 £) znacznie przekraczający próg opłacalności. W uzasadnieniu wykazano, że dazatynib oraz nilotynib są skuteczniejsze od imatynibu w zakresie zastępczych wyników zdrowotnych (surogaty punktów końcowych). Jednocześnie nie ma wystarczających dowodów naukowych potwierdzających różnicę w skuteczności terapii dazatynibem i nilotynibem. Stwierdzono także, że współczynnik kosztów-efektywności dla dazatynibu stosowanego w pierwszej linii leczenia znacznie przekracza zakres opłacalności przyjęty w Wielkiej Brytanii, w związku z czym nie jest uzasadnione refundowanie terapii tym lekiem.



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja nr 65/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 10 września 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Sprycel® (dazatynib), tabletki 80 mg, kod EAN 5909990818631 w ramach programu lekowego: "Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej" została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 18 czerwca 2012 r. (znak pisma: MZ-PLA-460-15386-4/JS/12 z art. 35. ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 73/2012 z dnia 10 września 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Sprycel (dazatynib) (EAN 5909990818631) we wskazaniu: leczenie nowo rozpoznanej przewlekłej białaczki szpikowej.
2. Raport AOTM-OT-4351-12/2012 Wniosek o objęcie refundacją produktów leczniczych: Sprycel® (dazatynib), tabletki 50 mg, opakowanie 60 tabl., kod EAN 5909990621354; Sprycel® (dazatynib), tabletki 80 mg, opakowanie 30 tabl., kod EAN 5909990818631; Sprycel® (dazatynib), tabletki 100 mg, opakowanie 30 tabl., kod EAN 5909990671601; Sprycel® (dazatynib), tabletki 140 mg, opakowanie 30 tabl., kod EAN 5909990818655 we wskazaniu: leczenie nowo rozpoznanej przewlekłej białaczki szpikowej.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.