



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 72/2012 z dnia 10 września 2012 r.
w sprawie zasadności finansowania
produktu leczniczego Sprycel (dazatynib) (EAN 5909990621354) we
wskazaniu: leczenie nowo rozpoznanej przewlekłej białaczki
szpikowej

Rada uznała za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Sprycel (dazatynib) we wskazaniu: leczenie nowo rozpoznanej przewlekłej białaczki szpikowej

Uzasadnienie

Technologia nie jest opłacalna kosztowo a [REDACTED] jest trudny do realizacji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Sprycel (dazatynib) we wskazaniu: leczenie nowo rozpoznanej przewlekłej białaczki szpikowej. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych we wskazaniu określonym stanem klinicznym, bezpłatnie w ramach programu lekowego następujących dawek i opakowań:

- 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.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Sprycel (dazatynib), tabletki 50 mg, opakowanie 60, tabl., kod EAN 5909990621354.

Problem zdrowotny

PBS (przewlekła białaczka szpikowa, ang. chronic myeloid leukemia) – to nowotwór mieloproliferacyjny, którego istotą jest klonalny rozrost nowotworowo zmienionej wielopotencjalnej komórki macierzystej szpiku. Zapadalność na PBS zawiera się w granicach od 1 do 1,5 zachorowań na 100 000 osób rocznie. Stanowi ona około 15% diagnozowanych białaczek. Mediana wieku zachorowania wynosi około 50 lat. Stwierdza się nieco częstsze zachorowania u mężczyzn niż u kobiet (1,3:1). Szczyt zachorowań obserwuje się w 3. i 4. dekadzie życia.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Sprycel zawiera substancję czynną DAZ (dazatynib), który 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 PDGFβ. DAZ 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 BCRABL.



Alternatywne technologie medyczne

Komparatorami dla DAZ w przedmiotowym wskazaniu są inne kinazy tyroninowe a mianowicie NIL (nilotinib) i IMA (imatynib). Aktualnie w Polsce w ramach wnioskowanego wskazania w ramach programu lekowego finansowany jest jedynie IMA. W AOTM trwają prace nad oceną NIL w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznaną PBS.

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przedstawił analizę efektywności klinicznej będącą przeglądem systematycznym. Włączył do niego publikacje dotyczące badania: DASISION (porównanie DAZ i IMA). W związku z brakiem badania, które head to head porównywałoby DAZ i NIL zdecydowano się na porównanie obu interwencji wykorzystując do tego celu badanie DASISION i ENESTnd (porównanie NIL vs IMA). Porównanie przeprowadzono metodą Buchera.

Wyniki analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny porównania DAZ z IMA - obserwacja 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 osiągnął większą odpowiedź molekularną również w 9, 6 i 3 miesiącu badania oraz w grupie o niskim i umiarkowanym ryzyku.

Wyniki analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny porównania DAZ z IMA (obserwacja 12 mies.) wskazują na brak różnic pomiędzy obiema interwencjami w zakresie występowania następujących punktów końcowych:

- liczba zgonów RR=4,00 [95%CI: 0,45; 35,54], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,03], p=ns, NNT=na;
- 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, NNT=na oraz RR=0,98 [95%CI: 0,95; 1,02], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,05; 0,02], p=ns, NNT=na;
- 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, NNT=na.

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: retencję 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 NIL.

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca nie odniósł się do skuteczności praktycznej.

Bezpieczeństwo stosowania

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. trombocytopeni: 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; 2097 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 powierzchowny, 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.

Wyniki analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny porównania DAZ z IMA - obserwacja 12 miesięcy wskazują na brak różnic pomiędzy obiema interwencjami w zakresie występowania 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, NNH=na.

W 24 miesięcznym okresie obserwacji podobnie jak w trakcie 12-miesięcznej 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]).

[REDACTED]

[REDACTED]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych Sprycel® (DAZ) u chorych z nowo rozpoznaną PBS w ramach programu lekowego stanowiącego przedmiot zlecenia Ministra Zdrowia. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W obliczeniach własnych Agencji, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analitik Agencji przeprowadził również, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, w którym przeanalizowano wpływ na budżet płatnika publicznego (NFZ) poszerzenia programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej” o stosowanie DAZ oraz NIL w pierwszej linii leczenia chorych. Zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w analizie wnioskodawcy koszty inkrementalne [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W wyniku przeprowadzenia korygujących obliczeń Agencji, które uwzględniły aktualne obowiązujące ceny leków oraz skuteczność terapii na podstawie wyników badań klinicznych odnalezionych w przeglądzie systematycznym, otrzymano, że koszt inkrementalny [REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowo przeprowadzono obliczenia badające zakres maksymalnych oraz minimalnych wydatków płatnika publicznego. Wydatki te wyniosły [REDACTED]

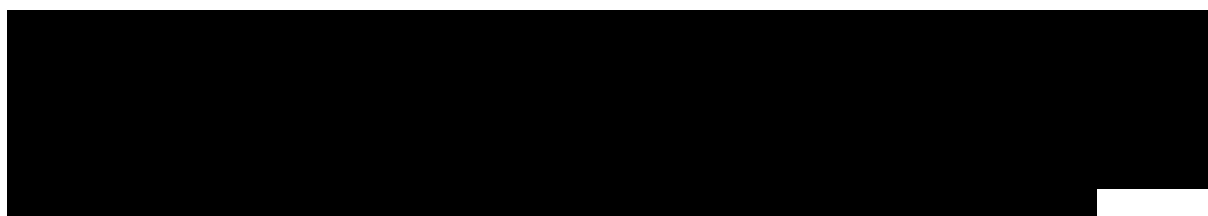
[REDACTED]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W trakcie prac nad analizą weryfikacyjną odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje (Poska Grupa Szpiczakowa, NCCN) dotyczące zastosowania DAZ w I linii leczenia PBS oraz 1 rekomendację negatywną, która zalecała stosowanie DAZ w PBS ale w II linii po niepowodzeniu leczenia IMA.

Odnaleziono 3 rekomendacje finansowe z których jedna (NICE) ze względu na brak opłacalności terapii nie rekomendowała finansowania przedmiotowej technologii medycznej natomiast dwie pozostałe były rekomendacjami pozytywnymi.

Dodatkowe uwagi Rady (opcjonalnie)

Uzgodniony projekt programu "Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej" zakłada wprowadzenie nowej populacji pacjentów – tj. chorych po allogeniczej transplantacji szpiku, u których nastąpiła wznowa choroby. Przekazane przez podmiot odpowiedzialny wraz z wnioskiem analizy HTA obejmują wyłącznie zastosowanie DAZ u pacjentów z nowo rozpoznaną PBS, tj. wskazania zgodnego z wnioskiem.

Zgodnie z art. 35 ust. 5 ustawy o refundacji analiza weryfikacyjna zawiera w szczególności ocenę analiz przekazanych wraz z wnioskiem o objęcie refundacją. W związku z powyższym w niniejszej analizie weryfikacyjnej nie odniesiono się do populacji chorych po allogeniczej transplantacji szpiku u których nastąpiła wznowa choroby.

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

.....
[Redacted]
[Redacted]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych 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”, sierpień 2012 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie: opinia eksperta przedstawiona podczas posiedzenia Rady 10.09.2012 r.