



Rekomendacja nr 153/2013

z dnia 28 października 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie dazatynibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C92.0 - rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie dazatynibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C92.0.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że na podstawie dostępnych dowodów naukowych w postaci opracowań wtórnych oraz artykułów poglądowych można wnioskować o potencjalnej aktywności dazatynibu w leczeniu ostrej białaczki szpikowej. Aktualnie prowadzone są badania I lub II fazy w tym kierunku, ale ich wyniki nie są jeszcze dostępne. Dane z już zakończonych badań II fazy nie wykazały znaczącej efektywności dazatynibu w powyższym wskazaniu, a podawanie leku wiąże się z ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.

Dodatkowo żadna z odnalezionych rekomendacji klinicznych nie zaleca podawania dazatynibu w ostrej białaczce szpikowej. Brak jest także rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania dazatynibu w tym wskazaniu.

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej obejmującego podanie dazatynibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C92.0, na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Problem zdrowotny

Ostre białaczki szpikowe (AML, ang. *acute myelogenous leukemia*, nazywane też mieloblastycznymi lub nieлимfoblastycznymi, kod ICD-10: C92.0) są heterogenną grupą nowotworów złośliwych układu białokrwinkowego. Charakteryzują się obecnością klonu transformowanych komórek wywodzących się z wczesnych stadiów różnicowania granulocytowo-monocytowego i erytroblastycznego oraz



zaburzonym wytwarzaniem prawidłowych komórek krwi. W wyniku niekontrolowanej proliferacji klonalnej komórki te dominują w szpiku i we krwi oraz tworzą nacieki w różnych narządach.

AML stanowi ok. 15% ostrych białaczek u dzieci oraz ok. 80% u dorosłych. Białaczki występują częściej u mężczyzn niż u kobiet (3:2). Zachorowalność na ostre białaczki szpikowe znacznie wzrasta z wiekiem, szczególnie po 70-tym roku życia, natomiast pierwszy szczyt chorobowości występuje w okresie młodości. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi ok. 65 lat. Roczna zapadalność na AML wynosi 3-4/100 000 i rośnie z ok. 1/100 000 w wieku 30-35 lat do >10/100 000 po 65 r.ż.

Przebieg kliniczny AML jest ciężki. 70-80% chorych w wieku poniżej 60 rż. osiąga całkowitą remisję (ang. *complete remission*, CR) po nowoczesnej terapii i dobrym leczeniu wspomagającym. Bardziej intensywny program leczenia początkowego i podtrzymującego w znaczący sposób zmniejsza ryzyko wznowy. 50-60% chorych w wieku 60 lat lub więcej osiąga CR po leczeniu wstępnym, ale wznowy występują w 80-90% przypadków, większy odsetek przy źle rokującym kariotypie, uprzedniej mielodysplazji i chorobach współistniejących. Śmiertelność związana z leczeniem jest duża.

Leczenie składa się z indukcji remisji całkowitej (polichemioterapia), konsolidacji remisji, leczenia pokonsolidacyjnego.

Opis wnioskowanego świadczenia

Dazatynib należy do grupy inhibitorów kinazy białkowej. Hamuje aktywność kinazy BCR-ABL oraz rodziny kinaz SRC równocześnie hamuje też inne, liczne, wybrane kinazy onkogenne, w tym c-KIT, kinazy receptora PDGFβ. *In vitro*, dazatynib wykazuje aktywność w liniach komórek białaczkowych, reprezentujących odmiany zarówno białaczki wrażliwej jak i odpornej na imatynib.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania leku u dorosłych pacjentów są:

- nowo rozpoznana przewlekła białaczka szpikowa (CML) z chromosomem Philadelphia (Ph+) w fazie przewlekłej;
- 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 z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.

Produkt leczniczy Sprycel (dazatynib) aktualnie finansowany jest w Polsce w ramach programu chemioterapii niestandardowej (zgodnie z zapisami art. 70 Ustawy o refundacji nie dłużej niż do 31 grudnia 2013 r.) oraz w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej, ICD-10: C92.1).

Alternatywna technologia medyczna

Na podstawie rekomendacji klinicznych, uzyskanych stanowisk eksperckich oraz danych NFZ dotyczących finansowania chemioterapii standardowej i niestandardowej u pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej można stwierdzić, iż opcjami alternatywnymi najczęściej aktualnie stosowanymi we wnioskowanym wskazaniu są: cytarabina, daunorubicyna, kladrybina, idarubicyna oraz azacytydyna.

Skuteczność kliniczna

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono wysokiej jakości opracowań wtórnych i przeglądów systematycznych oceniających zastosowanie dazatynibu w leczeniu ostrej białaczki szpikowej. Ze względu na brak badań spełniających wyżej wymienione kryteria włączenia w analizę klinicznej przedstawiono wyniki dostępnych badań o możliwie najwyższej jakości:

- Verstovsek 2008 – otwarte badanie II fazy – publikacja pełnotekstowa,

- Boissel 2011 – badanie II fazy – abstrakt konferencyjny,
- Aoki 2012, Yamamoto 2010, Ustun 2009 – opisy przypadków.

Odnaleziono także cztery trwające badania kliniczne z zastosowaniem dazatynibu u pacjentów z AML.

W odnalezionych przeglądach i opracowaniach wtórnych oraz artykułach poglądowych dotyczących leczenia AML (Rassi 2013, Lin 2012, Liesveld 2012, Robak 2011, Roboz 2011, Kayser 2009 oraz Kolitz 2006) zaznaczono, iż można wnioskować na podstawie badań przedklinicznych o potencjalnej aktywności dazatynibu w leczeniu AML i prowadzone są badania w tym kierunku.

Badanie Verstovsek 2008 zostało przeprowadzone na populacji 9 pacjentów z AML. Zaobserwowano jedną odpowiedź całkowitą u 80-letniego pacjenta z zaburzeniem cytogenetycznym oraz CD117 z ekspresją na 66% blastów szpikowych. Wcześniej pacjent uzyskał krótką odpowiedź całkowitą po leczeniu cytarabiną oraz daunorubicyną. Podczas terapii dazatynibem nastąpił nawrót po 60 tygodniach (15 miesięcy). Ośmiu pacjentów nie wykazało odpowiedzi (czterech z nich przerwało terapię w pierwszym miesiącu – 2 z powodu toksyczności, 1 z powodu progresji oraz 1 z powodu zgonu).

Do badania Boissel 2011 (abstrakt konferencyjny) włączono 26 pacjentów z CBF-AML. Mediana czasu całkowitej remisji po rozpoczęciu terapii dazatynibem wynosiła 161 dni (106-406) u pacjentów Mol-REF oraz 413 dni (167-530) u pacjentów Mol-REL. U 18 pacjentów z Mol-REF, prawdopodobieństwo trwającej remisji hematologicznej wynosiło 65% (95% CI, 38-82) w 12 miesiącu oraz 45% (95% CI, 20-67) w 24 miesiącu z trendem wystąpienia krótszej remisji u 6 pacjentów z mutacją KIT ($p=0,07$).

Opisanych powyżej 18 pacjentów w Mol-REF porównano z 37 pacjentami Mol-REF z badania CBF-2006 nie włączonymi do badania DASA-CBF (9 pacjentów zostało poddanych przeszczepowi komórek macierzystych (ang. *Stem Cell Transplantation*, SCT) w czasie pierwszej całkowitej remisji, 28 pacjentów nie zostało poddanych dalszej terapii). Pomimo leczenia dazatynibem, prawdopodobieństwo przetrwałej remisji hematologicznej nie było wyższe w grupie 18 pacjentów przyjmujących dazatynib w porównaniu do grupy 28 pacjentów nie przyjmujących dalszego leczenia (45% vs 53% w 24 miesiącu, $p=0,91$). Dodatkowo, zaobserwowano jeden nawrót hematologiczny spośród 9 pacjentów poddanych SCT w pierwszej całkowitej remisji – pozostałych 8 pacjentów pozostało w fazie pierwszej całkowitej remisji.

Skuteczność praktyczna

W dwóch z trzech odnalezionych opisów przypadków pacjenci przerywali terapię dazatynibem ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych. Nie jest możliwe wnioskowanie na temat skuteczności dazatynibu we wnioskowanej populacji na ich podstawie.

Bezpieczeństwo stosowania

W komunikatach odnalezionych na stronach agencji rejestracyjnych zwrócono uwagę na 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.

Do działań niepożądanych występujących wskutek leczenia dazatynibem wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego jako bardzo częste ($\geq 1/10$) zalicza się: zakażenia (w tym bakteryjne, wirusowe, grzybicze, niespecyficzne), bóle głowy, krwotok, wysięk w jamie opłucnej, duszność, kaszel, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, wysypka skórna, bóle kostno-mięśniowe, retencja płynów, zmęczenie, obrzęk powierzchniowy, gorączka.

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, tęsknienie, 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.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z danymi NFZ, w latach 2010-2013, aktualnie w ramach chemioterapii standardowej pacjenci z ostrą białaczką szpikową leczeni są najczęściej za pomocą cytarabiny, daunorubicyny, kladrybiny, idarubicyny (rzadziej tioguaniny, doksorubicyny, mitoksantronu, metotreksatu, etopozydu). Natomiast w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2010-2013 we wskazaniu ostrej białaczki szpikowej najczęściej finansowano azacytydynę, klorafabinę oraz imatynib.

Dane NFZ dotyczące liczby osób z rozpoznaniem C92.0. wskazują, że w 2010 roku było to 2461 osób, w 2011 r. – 2609, w 2012 r. – 2731, zaś w 2013 r. (I kwartał) – 1381 osób. Natomiast zgodnie z opinią eksperta klinicznego, liczba pacjentów, u których można zastosować ocenianą technologię w ciągu roku to 30 osób.

Wnioskowany lek był finansowany ze środków publicznych u jednego pacjenta w roku 2011 (kwota refundacji: 29 148,00 PLN) oraz u dwóch pacjentów w 2013 roku (okres do czerwca 2013, kwota refundacji: 129 780,86 PLN). Natomiast łączne wydatki na leczenie chorych z ostrą białaczką szpikową w ramach chemioterapii niestandardowej w Polsce w latach 2011 oraz 2012 r. wyniosły odpowiednio ok. 3,1 mln PLN oraz 3,7 mln PLN, zaś do czerwca 2013 r. ok. 1,9 mln PLN. Największe wydatki na leczenie pacjentów w omawianym wskazaniu przeznaczane są na stosowanie azacytydyny – ok 1,4 mln PLN do czerwca 2013 r.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych (w tym jedną polską) wydanych przez: The National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2013), Greater Manchester and Cheshire Cancer Network (GMCCN 2011), Polską Unię Onkologii (PUO 2011), European LeukemiaNet (ELN 2010), European Society of Medical Oncology (ESMO 2010), Alberta Health Services (AHS 2009), American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT 2008), Cancer Care Ontario (CCO 2008) i British Society for Haematology (BSH 2006).

Żadna z wymienionych rekomendacji nie wskazuje dazatynibu jako leku stosowanego w AML. Zgodnie z zaleceniami, że podstawową terapią indukującą remisję wymienianą przez rekomendacje jest polichemioterapia z użyciem antracykliny (daunorubicyna, idarubicyna) w połączeniu z cytarabiną. Dodatkowo do schematu może być dodana kladrybina. W terapii reindukcyjnej rekomenduje się stosowanie mitoksantronu w połączeniu z etopozydem, fludarabiny w połączeniu z idarubicyną lub wysokie dawki cytarabiny. W konsolidacji remisji całkowitej stosuje się cytarbinę, również w połączeniu z mitoksantronem.

Nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej dotyczącej stosowania leku Sprycel we wskazaniu AML.

Odnaleziono natomiast informacje na temat finansowania ze środków publicznych dazatynibu w Australii i w Nowej Zelandii. W obydwu przypadkach lek jest finansowany we wskazaniu przewlekła białaczka szpikowa (ang. *Chronic Myeloid Leukemia*, CML), a refundacja wymagania uzyskania wcześniejszej zgody. W Australii maksymalna odpłatność pacjenta wynosi 36,10 AUD (ok. 105,41 PLN). W Nowej Zelandii lek jest wydawany pacjentowi bezpłatnie.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 8.08.2013r. (znak: MZ-PLA-460-19199-2/DJ/13), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie dasatynibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C.92.0 - rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 229/2013 z dnia 28 października 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: Sprycel (dazatynib) tabletki powlekane we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0).

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 229/2013 z dnia 28 października 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: Sprycel (dazatynib) tabletki powlekane we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0).
2. Raport nr: AOTM-OT-431-31/2013. Sprycel (dazatynib) tabletki powlekane we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0). Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.