



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)

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „Sprycel (dazatynib) tabletki powlekane we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0)”.*

**Uzasadnienie**

*Żadna z rekomendacji klinicznych (NCCN 2013, GMCCN 2011, PUO 2011, ELN 2010, ESMO 2010, AHS 2009, ASBMT 2008, CCO 2008 i BSH 2006) nie zaleca podawania dazatynibu w ostrej białaczce szpikowej. Brak także rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania dazatynibu w tym wskazaniu.*

*Z dostępnych danych - przeglądów, opracowań wtórnych oraz artykułów poglądowych można wnioskować o potencjalnej aktywności dazatynibu w leczeniu ostrej białaczki szpikowej i prowadzone są badania w tym kierunku. Są to 4 badania I lub II fazy. Nie są dostępne ich wyniki. Należy na nie poczekać, zwłaszcza, że dane z już zakończonych badań II fazy nie wykazały znaczącej efektywności dazatynibu w powyższym wskazaniu, a podawanie leku łączy się z ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia, na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych 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.

Minister Zdrowia wyraził zgodę na wykonanie skróconej oceny ww. świadczenia opieki zdrowotnej.

**Problem zdrowotny**

Ostre białaczki szpikowe (AML – acute myelogenous leukemia, nazywane też mieloblastycznymi lub nielimfoblastycznymi) 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



wiekem, 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.

Rokowania: 70-80% chorych w wieku <60 rż. osiąga CR po nowoczesnej terapii i dobrym leczeniu wspomagającym; bardziej intensywny program leczenia i początkowego i podtrzymującej zmniejsza ryzyko wznowy. 50-60% chorych w wieku ≥60 rż. 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 wnioskowanej technologii medycznej**

Produkt leczniczy Sprycel (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej, kod ATC: L01XE06) zawiera substancję czynną dazatynib, który hamuje aktywność kinazy BCR-ABL oraz rodziny kinaz SRC równocześnie hamują też inne, liczne, wybrane kinazy onkogenne, w tym c-KIT, kinazy receptora efryny (EPH) oraz 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 Sprycel (dazatynib) wskazany jest do leczenia dorosłych pacjentów z:

- nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) z chromosomem Philadelphia (Ph+)
- w fazie przewlekłej;
- przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, w fazie akceleracji lub w fazie przełomu blastycznego w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie metasulfonianem imatynibu;
- ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii

### **Alternatywne technologie medyczne**

Wybór świadczeń alternatywnych przeprowadzono w oparciu o odnalezione rekomendacje kliniczne, stanowiska eksperckie uzyskane w trakcie prac nad tematem oraz dane NFZ dotyczące finansowania chemioterapii standardowej i niestandardowej u pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej.

Na podstawie powyższych źródeł można stwierdzić, iż opcjami alternatywnymi najczęściej aktualnie stosowanymi we wnioskowanym wskazaniu są cytarabina, daunorubicyna, kladrybina, idarubicyna oraz azacytydina.

### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania**

W dniach 24-26 września 2013 r. przeprowadzono wyszukiwanie w bazach PubMed, Embase i Cochrane Library. Zweryfikowano także spisy piśmiennictwa w odnalezionych publikacjach klinicznych w celu wyszukania publikacji powiązanych z tematyką oraz uwzględniono piśmiennictwo nadesłane przez eksperta.

Ze względu na brak badań spełniających wyżej wymienione kryteria włączenia, w analizie klinicznej przedstawiono wyniki dostępnych badań o możliwie najwyższej jakości dowodów naukowych:

- 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 wyniku wyszukiwania nie odnaleziono wysokiej jakości opracowań wtórnych ani przeglądów systematycznych oceniających zastosowanie dazatynibu w leczeniu ostrej białaczki szpikowej.

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.

Wyniki badania Verstovsek 2008: Populacja pacjentów z AML obejmowała 9 pacjentów. 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 leczenie 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).

Wyniki badania Boissel 2011 (abstrakt konferencyjny): do badania 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 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 pośród 9 pacjentów poddanych SCT w pierwszej całkowitej remisji – pozostałych 8 pacjentów pozostało w fazie pierwszej całkowitej remisji.

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.

Zgodnie z ChPL Sprycel do najczęstszych działań niepożądanych dazatynibu należą 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.

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.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

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).

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 wskazują, iż 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 w tym w 2011 r. wydatki na dazatynib wyniosły ok. 30 tys. PLN. Do czerwca

2013 r. łączne wydatki wynosiły ok. 1,9 mln PLN, w tym wydatki na dazatynib – ok. 130 tys. PLN. Największe wydatki na leczenie pacjentów w omawianym wskazaniu przeznaczone są na stosowanie azacytydyny – ok 1,4 mln PLN do czerwca 2013 r.

Wnioskowany lek był finansowany u jednego pacjenta w roku 2011 (kwota refundacji 29 148,00 PLN) oraz u dwojga pacjentów w 2013 roku (okres do czerwca 2013, kwota refundacji 129 780,86 PLN).

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych (w tym jedne polskie): NCCN 2013, GMCCN 2011, PUO 2011, ELN 2010, ESMO 2010, AHS 2009, ASBMT 2008, CCO 2008 i BSH 2006.

Podstawową terapią indukującą remisję wymienianą w rekomendacjach 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.

Żadna z rekomendacji nie wymienia dazatynibu jako leku stosowanego w AML.

### Rekomendacje finansowe

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

Odnaleziono informacje na temat finansowania ze środków publicznych dazatynibu w Australii i w Nowej Zelandii. W obydwu przypadkach lek jest finansowany we wskazaniu 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.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

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

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasiński

### **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 AOTM-OT-431-31/2013, Sprycel (dazatynib) tabletki powlekane we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0), (ICD-10: C92.0), Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, październik 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.