



Rekomendacja nr 19/2014

z dnia 27 stycznia 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie nilotynibu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD- 10: C91.0, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie nilotynibu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych terapii nilotynibem w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej. Brak jest dowodów naukowych wysokiej jakości potwierdzających skuteczność wnioskowanej substancji w wymienionym wskazaniu. Wytyczne zagranicznych organizacji nie zalecają stosowania nilotynibu poza badaniami klinicznymi dotyczącymi nawracającej opornej ostrej białaczki limfoblastycznej

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie nilotynibu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna), z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Problem zdrowotny

Ostre białaczki limfoblastyczne (ang. *acute lymphoblastic leukemia*; ALL) są nowotworami wywodzącymi się z prekursorów (limfoblastów) linii limfocytów B lub T, złożonymi z komórek blastycznych małej lub średniej wielkości, ze skąpą cytoplazmą o różnym zagęszczeniu chromatyny i małymi jąderkami, które zasiedlają głównie szpik i krew.

W odróżnieniu od ostrej białaczki szpikowej nie ma jednoznacznej definicji rozdziału wynikającego z różnic w rokowaniu. Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO – World Health Organization) proponuje 20% blastów w szpiku jako wartość progową upoważniającą do rozpoznania białaczki limfoblastycznej, ale w niektórych protokołach leczenia przyjmuje się wartość 25%. Postacie



wyróżnione przez WHO, takie jak postać Burkitta i ALL z powtarzającymi się zmianami genetycznymi, są zdefiniowane indywidualnie.

Wznowa ALL, świadcząca o lekooporności komórek nowotworowych, stanowi poważny problem kliniczny. Rocznie w Polsce pierwszą wznowę ALL rozpoznaje się u 30-40 dzieci. Proces nowotworowy może się ponownie rozwinąć zarówno w jamie szpikowej (wznowa szpikowa), jak i w narządach pozaszpikowych - ośrodkowym układzie nerwowym, jądrach (wznowa pozaszpikowa). Wznowę mieszaną rozpoznaje się, jeżeli komórki nowotworowe pojawią się zarówno w szpiku, jak i poza nim. Wznowa szpikowa wskazuje na znaczną lekooporność komórek białaczkowych przy dobrej penetracji cytostatyków stosowanych w leczeniu pierwszego rzutu do jamy szpikowej. We wznowie pozaszpikowej stwierdza się przetrwanie komórek nowotworowych w narządach, do których penetracja leków przeciwnowotworowych jest utrudniona, co może być przyczyną zbyt niskiego stężenia cytostatyków. Istotnym czynnikiem rokowniczym jest również czas wystąpienia wznowy w odniesieniu do protokołu leczenia pierwszego rzutu. Wznowy rozpoznawane wcześniej niż 18 miesięcy od daty rozpoznania pierwszego rzutu (bardzo wczesne) lub w okresie do 6 miesięcy od zakończenia leczenia pierwszego rzutu (wczesne) oznaczają znaczną lekooporność komórek nowotworowych, wznowy późne (powyżej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu) wiążą się z większą szansą na przełamanie lekooporności komórek nowotworowych. U większości osób z nawrotem ALL konieczne jest zastosowanie transplantacji komórek krwiotwórczych od dawcy. Należy pamiętać, że transplantację wykonuje się wyłącznie u pacjentów, u których udaje się uzyskać drugą remisję z zastosowaniem niemieloablacyjnej chemioterapii.

Opis wnioskowanego świadczenia

Nilotynib to silnie działający inhibitor aktywności kinazy tyrozynowej ABL onkoproteiny BCR-ABL, zarówno w liniach komórkowych, jak i pierwotnych komórkach białaczki z chromosomem Philadelphia. Substancja wykazuje wysokie powinowactwo do miejsca wiązania ATP w sposób silnie hamujący niezmutowane białko BCR-ABL i podtrzymuje aktywność wobec 32/22 zmutowanych form BCR-ABL opornych na imatynib. Nilotynib selektywnie hamuje proliferację i indukuje apoptozę w liniach komórkowych oraz w pierwotnych komórkach białaczki z chromosomem Philadelphia (Ph+) u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową. Maksymalne stężenie nilotynibu osiągnięte jest po 3 godzinach od podania doustnego. Po podaniu doustnym lek wchłania się w 30%. Lek wiąże się z białkami osocza *in vitro* w 98%. Zidentyfikowano dwa główne szlaki metaboliczne: utlenianie i hydroksylację. Nilotynib metabolizowany jest głównie przez CYP3A4 z niewielkim udziałem CYP2C8. Ponad 90% dawki usuwane jest w ciągu 7 dni z kałem. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 17 godzin.

Alternatywna technologia medyczna

Na podstawie odnalezionych rekomendacji klinicznych, opisanych metod leczenia oraz opinii ekspertów klinicznych można stwierdzić, iż opcjami alternatywnymi stosowanymi obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, jako część złożonego protokołu terapii, są inne inhibitory kinazy tyrozynowej – np. dasatynib.

Skuteczność kliniczna

Odnaleziono 9 publikacji opisujących podanie nilotynibu w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej. Większość z nich była niskiej jakości (opisy przypadków, badania I fazy). W publikacji Ottmann 2013 opisującej badanie II fazy nad nilotynibem w opornej ALL Ph+. W badaniu wzięło udział 41 pacjentów. Punkty końcowe jakie osiągnięto to:

- u 5 osób (12%) – poprawę hematologiczną,
- u 9 osób (22%) – stadium choroby stabilnej,

- u 8 osób (20%) – odpowiedź hematologiczną (współczynnik odpowiedzi hematologicznej wyniósł 47% (31,5-63,9%)),
- u 18 osób (45%) – całkowitą odpowiedź hematologiczną,
- u 1 osoby (2%) – odpowiedź ze strony szpiku kostnego,
- mediana czasu przeżycia w grupie osób bez MRD wyniosła 5,2 mies. (3,2-8,3), a szacowany roczny współczynnik przeżycia wyniósł 27% (12,8-41,2).

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Stosowanie leku Tassigna (nilotynib) związane jest z występowaniem działań niepożądanych wśród których najczęstszymi ($\geq 10\%$) niehematologicznymi są: wysypka, świąd, ból głowy, nudności, uczucie zmęczenia, łysienie i bóle mięśni. Większość z tych działań niepożądanych miała przebieg lekki lub umiarkowanie ciężki. Ból w nadbrzuszu, zaparcie, biegunkę, osłabienie, suchość skóry, skurcze mięśni, bóle stawów, wymioty, ból brzucha i obrzęki obwodowe obserwowano rzadziej ($< 10\%$ i $\geq 5\%$), miały one przebieg lekki lub umiarkowanie ciężki, poddawały się leczeniu i na ogół nie było konieczne zmniejszenie dawki. U 9% pacjentów leczenie zakończono z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Związane z leczeniem objawy toksyczności hematologicznej obejmują zahamowanie czynności szpiku kostnego: trombocytopenię (18%), neutropenię (15%) i niedokrwistość (7%). Wysięki opłucnowe i osierdziowe wystąpiły, niezależnie od związku przyczynowego, odpowiednio u 1% i $< 1\%$ pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Tassigna w dawce 300 mg dwa razy na dobę. Krwawienie z przewodu pokarmowego zgłaszano, niezależnie od związku przyczynowego, u 3% tych pacjentów.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Według danych przekazanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia od stycznia 2012 roku do końca czerwca 2013 roku wystąpiono łącznie z 5 (3 w 2012 r. i 2 w 2013 r.) wnioskami o refundację nilotynibu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.0, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Wydano łącznie 3 zgody (1 w 2012 r. i 2 w 2013 r.) na wartość 513 209,28 zł (223 390,00 zł w 2012 r., 289 819,28 zł w 2013 r.).

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wytycznych Polskiej Unii Onkologii z 2011 roku nie przedstawiono rekomendacji odnoszących bezpośrednio do podawania ocenianego leku. Jednakże zgodnie z opinią eksperta klinicznego w Polsce nilotynib jest podawany w przypadku oporności na imatynib. W wytycznych Pan Birmingham Cancer Research Network wskazano na możliwość stosowania nilotynibu w leczeniu ratunkowym dla chorych z nawracającą oporną ALL, jednak nie są one zalecane do stosowania poza badaniami klinicznymi. Wytyczne National Comprehensive Cancer Network 2013 podobnie wskazują na możliwość zastosowania nilotynibu (lub dasatynibu) w przypadku odpornej/nawracającej ALL Ph+.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 2.10.2013r. (znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie nilotynib we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.0, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 27 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 25/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia

obejmującego podawanie nilotynibu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 25/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie nilotynibu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Raport Nr. AOTM-DS-431-32/2013. Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej - nilotynib w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C91.0. Raport skrócony ws. usunięcia świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej