



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”

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie nilotynibu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.*

**Uzasadnienie**

*Dowody naukowe dotyczące skuteczności nilotynibu w leczeniu ostrej białaczki szpikowej są bardzo skąpe. Żaden kraj nie finansuje nilotynibu w tym wskazaniu.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: Tasigna (nilotynib), kaps. twarde po 150 mg (op. 28 i 112 kaps.) i po 200 (op. 112) w rozpoznaniu wg ICD-10: C91.0 ostra białaczka limfoblastyczna z wykazu świadczeń gwarantowanych.

**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 WHO 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 wnioskowanej technologii medycznej**

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 h 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. T<sub>0,5</sub> w fazie eliminacji wynosi ok. 17 h.

### **Alternatywne technologie medyczne**

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, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

Wyniki skuteczności nilotynibu:

- Tojo 2009 i Usuki 2012 (faza I/II badania): z 5 pacjentów bez MRD leczonych uprzednio imatynibem - 1 (20%) osiągnął odpowiedź hematologiczną. Pozostali 4 przerwali leczenie z powodu progresji choroby. 2 pacjentów z MRD osiągnęło odpowiedź hematologiczną. Nilotynib może być skuteczny w leczeniu pacjentów z ALL Ph+;
- Kantarjian 2006 (faza I badania): 1 z 10 pacjentów z ALL Ph+ osiągnął częściową odpowiedź hematologiczną. 1 z 3 pacjentów z ALL Ph+ i trwałymi molekularnymi objawami ALL osiągnął całkowitą molekularną remisję. Nilotynib u pacjentów opornych na imatynib z ALL Ph+ ma ograniczoną efektywność – tylko 2/13 osób osiągnęło odpowiedź na leczenie;
- Ottmann 2013: 5 osób (12%) osiągnęło HI; 9 osób (22%) – stadium choroby stabilnej; HR osiągnęło 8 osób (współczynnik HR wyniósł 47% [31,5-63,9%]); CHR osiągnęło 18 osób (45%), odpowiedź ze strony szpiku kostnego – 1 osoba (2%). 17 osób bez MRD (42%) miało chromosom Ph+ (14 osób miało  $\geq 20$  metafaz; 3 osoby  $< 20$  metafaz); 3 osoby uzyskały 0% + metafaz i określono, że osiągnęli całkowitą odpowiedź cytogenetyczną. 6 osób miało wykonaną fluorescencyjną hybrydyzację in situ; a 14 – nie. Główną odpowiedź cytogenetyczną osiągnęło 20 osób (50%) a 32% - CCyR. Pacjenci z MRD wykazali CCyR przez cały okres badania. 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). Terapia nilotynibem okazała się skuteczna w większości opornych na imatynib klonów BCR-ABL i może być opcją leczenia dla pacjentów heavily pretraeted z ALL Ph+.
- Tiribelli 2008 (opis przypadku): po 8 tygodniach od włączenia nilotynibu i 3 tygodniach od włączenia DLI zanotowano poprawę molekularną, a następnie całkowitą remisję z

prawidłowymi wynikami badania morfologicznego i lekkim ale stabilnym podwyższeniem miana transaminaz i gammaglutamylotransferaz;

- Fava 2009 (analiza na podstawie wielośrodkowych badań klinicznych): kompletna odpowiedź hematologiczna w grupie ALL Ph+: 33% (2/6 pacjentów); znaczna odpowiedź cytogenetyczna w grupie ALL Ph+: 50% (3/6 pacjentów); kompletna odpowiedź cytogenetyczna w grupie ALL Ph+: 33% (2/6 pacjentów); przeżycie całkowite OS (mediana, miesiące, 2 lata) w grupie ALL Ph+: 13 miesięcy (33% w czasie obserwacji 2 lat); przeżycie wolne od progresji PFS (mediana, miesiące, 2 lata) w grupie ALL Ph+: 2 miesiące (0% w czasie obserwacji 2 lata);
- Farnsworth 2012 (opis przypadku): nilotynib podawany w dawce 800 mg dziennie. Miesiąc później wykonano biopsję, która dała znacznie lepsze wyniki, lecz mimo to stwierdzono szczątkową ostrą białaczkę limfoblastyczną. Biopsja wykonana 2 miesiące później nie wykazała szczątkowej ostrej białaczki limfoblastycznej. Biopsja wykonana po 5 mies. nie wykazała ostrej białaczki limfoblastycznej. Pacjentka nieprzerwanie cierpi na chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi, dawka nilotybinu jest utrzymywana na poziomie 800 mg dziennie – nie odnotowano toksyczności wymagającej modyfikacji dawki. Pacjentka pozostaje wolna od objawów ostrej białaczki limfoblastycznej.
- Kang 2010 (opis przypadku): 3 miesiące po rozpoczęciu terapii nilotynibem stwierdzono obniżoną wartość BCR/ABL. Terapia była dobrze tolerowana i przebiegała z obrzękiem w 1. stopniu. Obecnie po 9 miesiącach leczenia nilotynibem pacjentka jest w dobrej kondycji i nie obserwuje się BCR/ABL.
- Sekimizu 2013 (opis przypadku 9-letniego chłopca): 2 tygodnie od rozpoczęcia terapii nilotynibem osiągnięto CR i zmniejszył się poziom transkryptu fuzji BCR-ABL, bez efektów ubocznych. Następnie podawano hiper-CVAD + nilotynib, przeprowadzono przeszczep szpiku kostnego a następnie schemat fludarabina + melfalan. Pacjent po 6 mies. od przeszczepu żyje z CR i niewykrywalnym poziomem transkryptu fuzji BCR-ABL.

Stosowanie leku Tasigna (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%). Wyсіki opłucnowe i osierdziowe wystąpiły, niezależnie od związku przyczynowego, odpowiednio u 1% i  $< 1\%$  pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Tasigna 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**

Odnaleziono 6 pozytywnych rekomendacji finansowych opowiadających się za finansowaniem produktu leczniczego Tasigna (nilotynib) we wskazaniach zgodnych z ChPL.

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

W wytycznych PUO 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 PBCRN 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 NCCN 2013 podobnie wskazują na możliwość zastosowania nilotynibu (lub dasatynibu) w przypadku opornej/nawracającej ALL Ph+.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

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

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

**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 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, AOTM-DS-431-32/2013, grudzień 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.