



Rekomendacja nr 66/2014

z dnia 25 lutego 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie dazatynibu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD10: C96.2, 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 rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD10: C96.2 – guzy z komórek tucznych.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że odnalezione dowody naukowe wskazują na brak skuteczności dazatynibu w leczeniu chorych na mastocytozę układową, która zaliczana jest do guzów złośliwych z komórek tucznych. Wyniki badania klinicznego II fazy wskazują, że poprawa dotycząca objawów choroby w ocenie lekarza została zaobserwowana zaledwie u jednej trzeciej 3 pacjentów z agresywną postacią choroby. Według zaleceń Polskiej Unii Onkologii z 2011 roku, na obecnym etapie badań nie można określić grupy chorych na mastocytozę układową, którzy odnosiliby korzyść ze stosowania dazatynibu.

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej obejmującego podanie dazatynibu w rozpoznaniu: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD10: C96.2), na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Problem zdrowotny

Do kodu ICD10 C96.2 zaliczają się następujące dwa wskazania szczegółowe: agresywna mastocytoza układowa oraz guzy z komórek tucznych (mięsak mastocytowy).



Guzy złośliwe z komórek tucznych należą do grupy chorób określanych jako mastocytoza, charakteryzujących się nadmierną proliferacją i nagromadzeniem mastocytów w jednym lub wielu narządach.

Agresywną mastocytozę układową charakteryzuje nacieczenie przez mastocyty wielu narządów, powodujące ich uszkodzenie i zaburzenie funkcji, zagrażające życiu pacjenta.

Mięsak mastocytowy to inwazyjny, jednoogniskowy guz mastocytowy z nisko zróżnicowanych mastocytów.

Częstość występowania mastocytozy (ogółem) szacuje się na 1/1000 do 1/8000 pacjentów zgłaszających się do dermatologa.

W postaci skórnej choroby stosuje się wyłącznie leczenie objawowe, natomiast w postaci układowej może być wskazane leczenie cytotoredukcyjne. Lekami pierwszego rzutu są kładrybina i interferon α -2b. Rozważyć można również terapię celowaną inhibitorami kinaz tyrozynowych. W przypadku typowej mutacji KIT Asp816V stosuje się midostaurynę i dazatynib. W przypadku szybkiej progresji stosuje się polichemioterapię (arabinozyd cytozyny, daunorubicyna), niekiedy w połączeniu z interferonem α -2b. U młodszych chorych, którzy uzyskali remisję można rozważyć autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych.

Opis wnioskowanego świadczenia

Dazatynib należy do grupy inhibitorów kinazy proteinowej. Hamuje aktywność kinazy BCR-ABL oraz rodziny kinaz SRC równocześnie hamuje też inne, liczne, wybrane kinazy onkogenne, w tym c-KIT, kinazy receptora PDGF β .

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.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w ramach chemioterapii we wskazaniu guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD10: C96.2) refundowane są następujące substancje czynne: Bleomycini sulphas; Carboplatinum; Cisplatinum; Cladribinum; Cyclophosphamidum; Cytarabinum; Dacarbazinum; Doxorubicinum; Epirubicini hydrochloridum; Etoposidum; Idarubicini hydrochloridum; Ifosfamidum; Mercaptopurinum; Methotrexatum; Tioguaninum; Vinblastini sulfas; Vincristini sulfas; Vinorelbinum.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeglądu systematycznego literatury nie odnaleziono jakichkolwiek publikacji oceniających skuteczność dazatynibu w populacji chorych z guzami z komórek tucznych. Odnaleziono wyłącznie dane dotyczące stosowania dazatynibu w populacji chorych z agresywną postacią mastocytozy układowej.

łącznie odnaleziono dwie publikacje dotyczące oceny skuteczności dazatynibu u pacjentów z mastocytozą układową, w tym w agresywnej postaci mastocytozy układowej.

Badanie II fazy Verstovsek 2008, do którego włączono 33 pacjentów z mastocytozą układową, obejmowało również 9 pacjentów z agresywną postacią choroby. Dazatynib podawano w dawce 140 mg / dzień, w jednej lub dwóch dzielonych dawkach w 28 dniowych cyklach leczenia. Jedynie dla punktu końcowego poprawa dotycząca objawów choroby przedstawiono wyniki dla subpopulacji pacjentów z agresywną postacią choroby. Poprawę dotyczącą objawów choroby w ocenie lekarza zaobserwowano u 3 pacjentów z agresywną postacią choroby (33,3%).

Skuteczność praktyczna

Publikacja Purtil 2008 stanowiła opis 4 pacjentów z mastocytozą układową, wśród których u jednego stwierdzono postać agresywną choroby. Pacjent leczony był dazatynibem w dawce 70-110 mg / 2x dzień przez okres 2 miesięcy. Nie uzyskano istotnej poprawy stanu pacjenta, jedynie redukcję rozmiaru śledziony.

Bezpieczeństwo stosowania

Publikacja Podlewski 2010 wskazuje, że wśród poważnych działań niepożądanych u chorych w zaawansowanych stadiach choroby obserwowano zahamowanie czynności szpiku przejawiające się małopłytkowością, neutropenią i niedokrwistością (III i IV stopnia). Mielosupresja ta miała charakter odwracalny. Supresja czynności szpiku wiązała się z: krwawieniami, najczęściej z przewodu pokarmowego. Dazatynib powodował retencję płynów. Dazatynib może wydłużać czas polaryzacji komór serca, co manifestuje się wydłużeniem odcinka QT. Poza tym obserwowano m.in. zakażenia, sepsę, gorączkę o charakterze neutropenicznym, zaburzenia żołądkowo jelitowe, wysypki, bóle głowy, zaburzenia rytmu serca.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Oszacowania kosztów refundacji dazatynibu w przedmiotowym wskazaniu dokonano na podstawie dawkowania leku zgodnego z ChPL leków, ceny hurtowej brutto substancji na podstawie ostatniego Obwieszczenia MZ, średniej długości trwania terapii w dniach oraz populacji opisanej w epidemiologii problemu zdrowotnego.

Oszacowanie zawiera jedynie koszty stosowania terapii oparte o koszty zakupu substancji czynnych. Oszacowanie nie zawiera kosztów leczenia pacjenta w przypadku, gdy leczenie nie wykaże 100% skuteczności, a także nie obejmuje kosztów leczenia działań niepożądanych leków.

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania dazatynibu z perspektywy płatnika publicznego roczny koszt leczenia 78 pacjentów z guzami złośliwymi z komórek tucznych wyniósł ok. 14 mln PLN (13 mln PLN – 24 mln PLN).

Agencja wystąpiła z prośbą do Narodowego Funduszu Zdrowia o dane dotyczące aktualnego stanu finansowania dazatynibu ze środków publicznych, ale nie otrzymała odpowiedzi.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Nie odnaleziono jakichkolwiek rekomendacji leczenia guzów z komórek tucznych. Odnaleziono natomiast 3 rekomendacje postępowania klinicznego (Arock 2008 – opinia ekspercka, polska PUO 2011, duńska Andersen 2012) w agresywnej postaci mastocytozy układowej.

Rekomendacja Andersen 2012 oparta o przegląd systematyczny podkreśla, że obecnie nie jest rekomendowane żadne konkretne leczenie agresywnej postaci mastocytozy układowej, a leczenie interferonem stanowi jedną z najlepiej zbadanych opcji.

Jedynie Polska Unia Onkologii (PUO 2011) w swojej rekomendacji odnosiła się do stosowania dazatynibu w agresywnej postaci mastocytozy układowej, wskazując, że dazatynib wykazał pewną skuteczność u chorych z obecną mutacją KITD816V, jednak liczba danych jest zbyt skromna do wydania rekomendacji na temat stosowania dazatynibu w przedmiotowym wskazaniu.

Polskie rekomendacje dotyczące leczenia agresywnej postaci mastocytozy układowej są zgodne z zapisami podręcznika Interna Szczeklika (Szczekliki 2013).

Nie odnaleziono rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych dazatynibu w przedmiotowym wskazaniu.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 10.01.2014 r. (znak: MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie dasatynibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD10: C91.1 i C96.2, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, 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 77/2014 z dnia 25 lutego 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie dazatynibu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C96.2 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2014 z dnia 25 lutego 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie dazatynibu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C96.2 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Raport nr: AOTM-RK-431-2/2014. Interferon α -2a, dazatynib w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C 96.2, C81. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.