



## Rekomendacja nr 70/2014

z dnia 10 marca 2014 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

### w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie dazatynibu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD10: C91.1, 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 ICD-10: C91.1 – przewlekła białaczka limfocytowa.

#### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości** uważa, że odnalezione dowody naukowe nie uzasadniają stosowania dazatynibu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Podawanie dazatynibu w wymienionym wskazaniu nie jest technologią zalecaną w dostępnych rekomendacjach klinicznych. Znajduje to również potwierdzenie w opinii eksperta klinicznego. Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych zalecających finansowanie dazatynibu w przewlekłej białaczce limfocytowej. Z uwagi na powyższe oraz istnienie innych technologii stosowanych w tym wskazaniu Prezes Agencji rekomenduje zaprzestanie finansowania dazatynibu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.1, w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

#### Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej obejmującego podanie dazatynibu w rozpoznaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (ICD10: C91.1), na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

#### Problem zdrowotny

Przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL, ang. *chronic lymphocytic leukemia*), klasyfikowaną do kodu ICD-10 C91.1 definiuje się jako monoclonalną limfocytozę B-komórkową, trwającą co najmniej 3 miesiące, o wartości powyżej  $5 \times 10^9/l$  lub bez względu na wysokość limfocytozy w przypadku obecności cytopenii we krwi obwodowej wtórnej do zajęcia szpiku.

Standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 4,2 na 100 tysięcy osób rocznie, ale zachorowalność szybko rośnie z wiekiem i jest wyższa u mężczyzn niż u kobiet oraz wśród rasy kaukaskiej w porównaniu z innymi rasami. Mediana wieku rozpoznania wynosi 72 lata. Według



danych epidemiologicznych, przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie w 2011 roku w Polsce zarejestrowano 1 555 przypadków białaczki limfatycznej.

Jedynie 11% chorych ma mniej niż 55 lat w momencie rozpoznania choroby, co ogranicza możliwość przeprowadzenia allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*), jedynej jak dotąd metody stwarzającej możliwość wyleczenia.

Przewlekła białaczka limfocytowa jest chorobą przewlekłą, w zdecydowanej większości nieuleczalną. Przewidywany czas przeżycia chorych zależy przede wszystkim od stadium zaawansowania klinicznego. Mediana czasu przeżycia chorych różni się istotnie w poszczególnych podgrupach i wynosi odpowiednio: powyżej 10 lat w przypadku wczesnego okresu choroby (Rai 0, Rai zmodyfikowany 1 lub Binet A), 3–10 lat w okresie pośrednim (Rai I–II, Rai zmodyfikowany 2 lub Binet B) i poniżej 3 lat w okresie zaawansowanym (Rai III–IV, Rai zmodyfikowany 3 lub Binet C). Jediną szansą na uzyskanie wyleczenia, dostępną niestety u nie więcej niż 10% chorych, jest przeprowadzenie allo-HSCT.

### 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.

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.

Zatem wskazanie podlegające ocenie nie jest wskazaniem zarejestrowanym.

Dazatynib posiada status leku sierocego w leczeniu CML i ALL nadany 23 grudnia 2005 roku.

### Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z publikacją „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok” lekami stosowanymi w przewlekłej białaczce limfocytowej są: fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab, chlorambucyl, bendamustyna, alemtuzumab.

Należy mieć na uwadze, że zlecenie dotyczy substancji czynnej podawanej w ramach programu chemioterapii niestandardowej, dotyczy zatem z definicji przypadków, gdy brak jest możliwości zastosowania standardowego leczenia.

### Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy włączono publikację 1 badania Amrein 2011, oceniającego zastosowanie dazatynibu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej w populacji pacjentów z nawrotem bądź oporną na leczenie CLL/SLL. Należy mieć na uwadze, że są to wyniki jednoramiennego badania II fazy, tj. badania bez grupy kontrolnej. Na jego podstawie trudno więc wnioskować o skuteczności leku względem innych opcji medycznych.

W badaniu Amrein, do którego włączono 15 pacjentów, częściową odpowiedź (PR) zgodnie z kryteriami NCI-WG uzyskało 3 spośród 15 pacjentów (20%; 90% CI 6-44%).

Spośród 15 pacjentów, 9 (60%) uzyskało odpowiedź węzłową (2 całkowitą i 7 częściową). Tomografia komputerowa potwierdziła zmniejszenie o 50 % wszystkich węzłowych i pozawęzłowych nacieków u 4 z 9 chorych, u 5 pozostałych CT wykazało zmniejszenie poniżej 50 %. 4 pacjentów z 50% zmniejszeniem bezwzględnej liczby limfocytów we krwi (ALC) miało również co najmniej 50% węzłowe odpowiedzi, ale u 1 z tych pacjentów wystąpiło ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego w związku z czym odpowiedź nie może być traktowana jako PR wg kryteriów NCI- WG.

Dziesięciu pacjentów zakończyło badanie przed upływem 12 miesięcy, 3 z powodu progresji i 4 ze względu na toksyczność, natomiast 3 wycofało zgodę bez progresji lub znaczącej toksyczności. W 12 miesiącu, 5 pacjentów pozostawało w trakcie badania: u 1 pacjenta rozpoczęła się progresja, ale pozostałych 4 kontynuowało leczenie. Mediana czasu do niepowodzenia leczenia wynosiła 6,7 miesięcy.

łącznie u 14 pacjentów wystąpiło niepowodzenie leczenia. Spośród 14 pacjentów, 10 z nich miało progresję choroby i a u 4 rozpoczęto nowe leczenie, bez progresji choroby. Mediana czasu do progresji choroby wynosiła 7,5 miesiąca. Mediana OS wszystkich pacjentów wynosiła 27 miesięcy. Spośród 15 pacjentów, 9 zmarło.

W trakcie przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono także 1 badanie dla skojarzenia dazatynibu z fludarabiną (Kater 2013), w którym jedynie 3 (16,7%) spośród 18 pacjentów osiągnęło częściową odpowiedź. U większości pacjentów uzyskano zmniejszenie węzłów chłonnych. Obserwowano wystąpienie trombocytopenii, neutropenii, infekcji oraz innych zdarzeń takich jak: zmęczenie, niewolność lewokomorową, nudności. Zdaniem autorów badania kombinacja dazatynibu i fludarabiny ma niewielką skuteczność kliniczną w populacji pacjentów z CLL oporną na leczenie fludarabiną.

Odnaleziono także 4 opisy przypadków (Stagno 2010, Russwurm 2010, Tecchio 2009, Pitini 2009). Publikacja Russwurm 2010 i Stagno 2010 dotyczyły pacjentów z CLL B, natomiast dwie pozostałe pacjentów z CLL występującą z innymi schorzeniami: CML i GIST. Niepowodzenie leczenia dazatynibem opisano w publikacji Stagno 2010, w pozostałych przypadkach obserwowano powodzenie leczenia dazatynibem.

### **Skuteczność praktyczna**

Nie analizowano skuteczności praktycznej dazatynibu w przewlekłej białaczce limfocytowej.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

W badaniu Amrein 2011 u wszystkich 15 pacjentów leczonych raportowano wystąpienie toksyczności hematologicznej. Wystąpienie neutropenii i trombocytopenii stopniu 3 lub 4 raportowano odpowiednio u 10 i 6 pacjentów. Inne toksyczności niehematologiczne najczęściej występowały w stopniu 0-2. W stopniu 3-4 występowały biegunka, zmęczenie, infekcje, zaburzenia rytmu serca i nerek. Działania niepożądane ustępowały po leczeniu objawowym lub okresowym przerwaniu leczenia. Dla 11 z 15 pacjentów, podawanie leku zostało przerwane ze względu na toksyczność, z medianą czasu trwania przerwy 1,5 tygodni z zakresem od 0 do 8 tygodni.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego 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, łysienie, 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.

Na stronie URPL, EMA i FDA odnaleziono informacje o związku pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego Sprycel (dazatynib) a występowaniem tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP).

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Ze względu na brak danych klinicznych umożliwiających porównanie dazatynibu z jakąkolwiek inną technologią medyczną (odnaleziono jedynie 1 badanie jednoramienne dla monoterapii dazatynibem) odstąpiono od wykonania analizy ekonomicznej. Na brak możliwości porównania dazatynibu z innymi opcjami wskazywał również ekspert medyczny, od którego Agencja otrzymała stanowisko.

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

Ze względu na brak danych umożliwiających określenie populacji odstąpiono od wykonania analizy wpływu na budżet. Dazatynib nie jest rutynowym postępowaniem u chorych z przewlekłą białaczką limfocytową.

Zgodnie z informacją przekazaną przez NFZ dazatynib w rozpoznaniu: C91.1 (przewlekła białaczka limfocytowa) jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Dane wskazują, że w roku 2013 wydano jedną zgodę na leczenie dazatynibem dla pacjenta z przewlekłą białaczką limfocytową w ramach chemioterapii niestandardowej, na kwotę refundacji równą 62 371,29 PLN. W latach 2011-2012 roku nie wpłynął żaden wniosek dotyczący finansowania przedmiotowej technologii medycznej.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r., dazatynib jest finansowany w ramach środków publicznych jednak refundacja dotyczy innych wskazań niż przewlekła białaczka limfocytowa (program leczenia przewlekłej białaczki szpikowej).

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

W trakcie przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w przewlekłej białaczce limfocytowej, które ukazały się w latach 2012-2014 (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej - PTOK 2013, European Society for Medical Oncology - ESMO 2011 i 2013 - uzupełnienie, National Comprehensive Cancer Network - NCCN 2014, National Cancer Institute - NCI 2013, British Society for Haematology 2012). W odnalezionych rekomendacjach nie wskazuje się na dazatynib, jako na technologię lekową mającą zastosowanie w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania dazatynibu w przewlekłej białaczce limfocytowej.

### **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 79/2014 z dnia 10 marca 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie dazatynibu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

**Piśmiennictwo:**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 79/2014 z dnia 10 marca 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie dazatynibu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
2. Raport nr: AOTM-OT-431-5/2014. Dazatynib we wskazaniu: przewlekła białaczka limfocytowa (C91.1). Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.