



Rekomendacja nr 221/2014

z dnia 6 października 2014 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Sprycel
(dasatynibum), tab. powl., 20 mg, 60 tabl., kod EAN:
5909990621323; Sprycel (dasatynibum), tab. powl., 50 mg, 60 tabl.,
kod EAN: 5909990621354; Sprycel (dasatynibum), tab. powl.,
80 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990818631; Sprycel (dasatynibum),
tab. powl., 100 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990671601; Sprycel
(dasatynibum), tab. powl., 140 mg, 30 tabl., kod EAN:
5909990818655 stosowanego w ramach programu lekowego:
„Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej
z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Sprycel (dasatynibum), tab. powl., 20 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909990621323; Sprycel (dasatynibum), tab. powl., 50 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909990621354; Sprycel (dasatynibum), tab. powl., 80 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990818631; Sprycel (dasatynibum), tab. powl., 100 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990671601; Sprycel (dasatynibum), tab. powl., 140 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990818655 stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Sprycel (dasatynibum), tab. powl., 20 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909990621323; Sprycel (dasatynibum), tab. powl., 50 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909990621354; Sprycel (dasatynibum), tab. powl., 80 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990818631; Sprycel (dasatynibum), tab. powl., 100 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990671601; Sprycel (dasatynibum), tab. powl., 140 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990818655 stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)”.



Odnalezione badania kliniczne wskazują na skuteczność stosowania dazatynibu w przypadkach klinicznych spełniających zaproponowane kryteria włączenia do przedstawionego przez wnioskodawcę programu lekowego (nietolerancja imatynibu, oporność na wcześniejsze leczenie, zajęcie ośrodkowego układu nerwowego). W powyższych przypadkach zastosowanie rozpatrywanej technologii jest terapią ratującą życie.

Większość rekomendacji klinicznych wskazuje na zasadność stosowania dazatynibu we wskazaniach opisanych w proponowanym programie.

Finansowanie dazatynibu w ramach programu lekowego poprawi jego dostępność dla pacjentów. Lek jest finansowany w większości krajów o PKB zbliżonym do Polski.

Należy podkreślić, że w charakterystyce produktu leczniczego dawkowanie dazatynibu wynosi 140 mg raz na dobę, a w programie lekowym dopuszcza się zastosowanie innych dawek. Stwierdzenie znajdujące się w powyższym programie: „u chorych poddawanych transplantacji komórek krwiotwórczych leczenie dazatynibem należy kontynuować do czasu uzyskania całkowitej odpowiedzi molekularnej, a następnie rozważyć kontynuowanie leczenia przez kolejne dwa lata lub do czasu progresji choroby” może sugerować zasadność prowadzenia leczenia powyżej 2 lat i wyłączenie dopiero przy progresji, w związku z tym należy je uznać za zbyt nieprecyzyjne.

Proponowany instrument ryzyka jest niewystarczający. Przeprowadzona dodatkowa analiza Agencji wskazuje na nieefektywność kosztową rozpatrywanej technologii przy alternatywnej metodzie rozliczania komparatora (1 cyklu chemioterapii FLAM)

Przedmiot wniosku

Wnioskodawca, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Sprycel (dasatynibum), tab. powl., 20 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909990621323; Sprycel (dasatynibum), tab. powl., 50 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909990621354; Sprycel (dasatynibum), tab. powl., 80 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990818631; Sprycel (dasatynibum), tab. powl., 100 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990671601; Sprycel (dasatynibum), tab. powl., 140 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990818655 stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)”, wnioskuje o refundację z deklarowanym poziomem odpłatności - bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. Proponowana cena zbytu netto:

- Sprycel (dasatynibum), tab. powl., 20 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909990621323: [redacted]
- Sprycel (dasatynibum), tab. powl., 50 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909990621354: [redacted]
- Sprycel (dasatynibum), tab. powl., 80 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990818631: [redacted]
- Sprycel (dasatynibum), tab. powl., 100 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990671601: [redacted]
- Sprycel (dasatynibum), tab. powl., 140 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990818655: [redacted]

Problem zdrowotny

Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, ang. acute lymphoblastic leukemia) stanowią heterogenną pod względem cech morfologicznych, immunologicznych, cytogenetycznych i molekularnych grupę złośliwych nowotworowych chorób krwi, które charakteryzują się klonalną proliferacją komórek progenitorowych pochodzących z linii limfocytów B lub T w szpiku kostnym, krwi i innych organach. Transformacja nowotworowa może nastąpić na każdym etapie kolejnych stadiów różnicowania prawidłowej linii limfoidalnej.

Podtyp ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia powstaje na skutek translokacji na długich ramionach chromosomów 9 i 22, t(9; 22)(q34; q11). W wyniku połączenia fragmentów

2 genów: ABL z chromosomu 9 oraz BCR z chromosomu 22, powstaje fuzyjny gen BCR-ABL. Produktem jego niekontrolowanej ekspresji jest kinaza tyrozynowa. Odpowiada ona za przenoszenie sygnału od błonowych receptorów cytokin do jądra komórkowego. Stała obecność białka fuzyjnego w cytoplazmie imituje sygnał do rozmnażania komórki. Chromosom Ph występuje tylko w ALL z komórek prekursorowych B (pre-B ALL) i najczęściej w komórkach o podtypie immunologicznym common, na których występuje ekspresja antygenu CD10.

Opis wnioskowanego świadczenia

Dazatynib hamuje aktywność kinazy BCR-ABL oraz rodziny kinaz SRC, równocześnie hamuje też inne, liczne, wybrane kinazy onkogenne, w tym c-KIT, kinazy receptora efryny (EPH) oraz receptora PDGFR. Dazatynib jest silnym, subnanomolarnym inhibitorem kinazy BCR-ABL, działającym w zakresie stężeń 0,6-0,8 nM. Łączy się on zarówno z nieaktywną jak i aktywną postacią enzymu BCR-ABL.

Alternatywna technologia medyczna

W odnalezionych wytycznych, w populacji pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną, rekomendowane jest stosowanie schematów chemioterapii z imatynibem, natomiast u pacjentów, u których nastąpił nawrót/oporność na leczenie, zaleca się zastosowanie dazatynibu czy nilotynibu. Dazatynib jest również zalecany do stosowania w terapii podtrzymującej po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych oraz w terapii celowanej z użyciem inhibitorów kinazy tyrozynowej. U wszystkich pacjentów z odpowiedzią całkowitą i dobrą odpowiedzią na leczenie konsolidacyjne dąży się do przeprowadzenia allo-HSCT (HSCT- przeszczepienie komórek hematopoetycznych (ang. Hematopoietic stem cell transplantation)). Jako komparatory dazatynibu stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+) wnioskodawca wskazał schemat FLAM (fludarabina, cytarabina, mitoksantron).

Skuteczność kliniczna

W wyniku wyszukiwania opracowań wtórnych przeprowadzonego przez wnioskodawcę nie odnaleziono publikacji oceniających efektywność kliniczną dazatynibu w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+). Do przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył 6 publikacji, w tym 3 badania oceniające dazatynib (Lilly 2010, START-L, Sakamaki 2009) oraz 3 badania oceniające chemioterapię w schemacie FLAM (Giebel 2006, Kern 2001, Koller 1999). Analizowano stosowanie dazatynibu w dwóch dawkach.

Dazatynib stosowany w dawce 140 mg raz dziennie (QD) w populacji pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii

Stosowanie dazatynibu w dawce 140 mg QD oceniano w jednym badaniu randomizowanym III fazy (Lilly 2010), które objęło 40 osób. Pierwszorzędowym punktem końcowym analizowanym w badaniu była duża odpowiedź hematologiczna. Badanie wykazało, że 38% osób z ALL Ph+ uzyskało potwierdzoną dużą odpowiedź hematologiczną/brak objawów białaczki (MaHR) w okresie obserwacji powyżej 2 lat. U osób opornych na imatynib 27% osiągnęło potwierdzoną MaHR, natomiast w populacji, gdzie występuje nietolerancja imatynibu, u 100% odnotowano potwierdzoną odpowiedź MaHR. Ponadto na 40 osób poddanych leczeniu, odpowiedź MaHR wystąpiła u 15 osób w ciągu 1,2 miesiąca i trwała około 4,6 miesięcy, odpowiedź MCyR (0% metafaz Ph+ / >0-35% metafaz Ph+) odnotowano u 28 osób w ciągu 1,0 miesiąca i trwała około 4,1, a odpowiedź CCyR (0% metafaz Ph+) zaobserwowano u 20 pacjentów i trwała ona około 4,3 miesiąca. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 4,0 miesiąca, natomiast mediana czasu przeżycia całkowitego 6,5 miesiąca.

Dazatynib stosowany w dawce 70 mg dwa razy dziennie (BID) w populacji pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadepfia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii

Dazatynib stosowany w dawce 70 mg BID oceniano w trzech badaniach prospektywnych w populacji pacjentów z ALL Ph+: randomizowanym badaniu III fazy (Lilly 2010), jednoramiennym badaniu II fazy (START-L) oraz jednoramiennych badaniu I/II fazy (Sakamaki 2009). Wykazano, że w ponad dwuletnim okresie obserwacji (Lilly 2010), 32% osób poddanych leczeniu dazatynibem uzyskało najlepszą potwierdzoną całkowitą odpowiedź hematologiczną (MaHR), a 52% badanych osiągnęło całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (MCyR). W badaniu START-L, w ponad >8 miesięcznym okresie obserwacji, u 42% leczonych odnotowano dużą odpowiedź hematologiczną (CHR lub NEL) oraz u 58% najlepszą potwierdzoną odpowiedź cytogenetyczną (0% metafaz Ph+). Wnioskodawca przedstawił również wyniki z doniesień konferencyjnych dotyczących badania START-L, w którym odpowiedź na leczenie odnotowana była po ponad 2 latach obserwacji. Nie zaobserwowano istotnych różnic dotyczących liczby i odsetka pacjentów u których uzyskano odpowiedzi na leczenie, w przypadku CHR odnotowano 2% wzrost (33% vs 35%), 56% pacjentów uzyskało MaHR, a w przypadku CCyR, w 2 letnim okresie obserwacji, wykazano 4% spadek (58% vs 54%). W 12 tygodniowym okresie obserwacji (Sakamaki 2009), 38% chorych osiągnęło najlepszą potwierdzoną odpowiedź cytogenetyczną, a u 54% chorych zaobserwowano całkowitą odpowiedź cytogenetyczną.

W 2 letnim okresie obserwacji na 44 osoby poddane interwencji, odpowiedź MaHR wystąpiła u 14 osób w ciągu 1 miesiąca i trwała około 11,5 miesiąca, MCyR (0% metafaz Ph+ / >0-35% metafaz Ph+) odnotowano u 23 osób w ciągu 1 miesiąca i trwała około 4,4 miesiąca, a CCyR (0% metafaz Ph+) zaobserwowano u 17 pacjentów, a mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 5,5 miesiąca. Badanie START-L wykazało, że powyżej 8 miesięcy, 15 osób osiągnęło MaHR w ciągu 1,8 miesiąca, a czas trwania MaHR mieścił się w przedziale pomiędzy 1,9; 8,7 miesiący. W tym samym badaniu odnotowano również, że 26 osób uzyskało MCyR, a czas trwania odpowiedzi wyniósł 6,3 miesiąca. W okresie obserwacji 12 tygodni (badanie Sakamaki 2009) odnotowano, że czas do osiągnięcia MaHR wyniósł około 57 dni.

Analiza czasu przeżycia całkowitego (OS ang. overall survival) oraz analiza czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS ang. progression free survival) wśród pacjentów poddanych leczeniu dazatynibem w dawce 70 mg BID wykazała, iż w 2 letnim okresie obserwacji mediana czasu wolnego od progresji wyniosła około 3,1 miesiąca a mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 9,1 miesiąca. W badaniu START-L wykazano, że zarówno mediana PFS oraz OS wyniosła 3,3 miesiąca w okresie obserwacji >8 miesięcy.

Schemat FLAM (fludarabina, cytarabina, mitoksantron) stosowany w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadepfia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii

Do analizy dotyczącej komparatora włączono 3 badania nierandomizowe oceniające stosowanie schematu FLAM wśród pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Giebel 2006, w którym 28% populacji stanowiło Ph+), w tym dwa badania Kern 2001 oraz Koller 1999 oceniające efektywność kliniczną podawania schematu FLAM u dorosłych pacjentów z ALL ogółem. Badanie wykazało że stosowanie schematu FLAM w 15-miesięcznym okresie obserwacji wiąże się z 57% remisją całkowitą w populacji ALL Ph+ oraz 53% remisją całkowitą w populacji pacjentów z ALL ogółem. Przeżycie całkowite u chorych z ALL ogółem osiągnęło $12\% \pm 6$ SE, a przeżycie wolne od progresji choroby w populacji z ALL ogółem odnotowano u $15\% \pm 8$ SE w 15 miesięcznym okresie obserwacji. W badaniu Kern 2001 przedstawiono wyniki dla populacji ALL ogółem: w 18-dniowym okresie obserwacji remisję całkowitą osiągnęło 50% badanych, remisję częściową uzyskano u 10% chorych, a brak odpowiedzi na leczenie odnotowano u 10% pacjentów. W badaniu Koller 1999 całkowitą odpowiedź na leczenie odnotowano u 33% pacjentów w populacji z ALL ogółem.

Dodatkowa analiza dotycząca skuteczności

Dazatynib 100 mg QD + HyperCVAD, w ALL Ph+, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono również jednoramienne badanie prospektywne (Benjamini 2014), w którym oceniano dazatynib w dawce 100 mg QD w skojarzeniu z HyperCVAD (hiperfrakcjonowany cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon) w populacji 34 pacjentów z ALL Ph+ w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii. Stosowanie dazatynibu w skojarzeniu z HyperCVAD pozwoliło na uzyskanie 68% odpowiedzi w zakresie całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR), 94% pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CCyR), u 47% odnotowano całkowitą odpowiedź molekularną (CMR), a u 35% dużą odpowiedź molekularną (MMR). Mediana czasu do wystąpienia całkowitej odpowiedzi wyniosła 24 dni, natomiast czas trwania CR wyniósł około 8,8 miesiąca. Analiza przeżycia całkowitego (OS) wykazała, że mediana czasu przeżycia wyniosła 9 miesięcy. W 52-miesięcznym okresie obserwacji przeżyło 2 pacjentów, natomiast 26% z ALL Ph+ przeżyło okres 3 lat.

Dazatynib w leczeniu ALL Ph+ z zajęciem OUN

Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono również badanie kliniczne w którym oceniano stosowanie dazatynibu w dawce 140 mg QD lub 70 mg BID wśród pacjentów z ALL Ph+ z opornością lub nietolerancją na imatynib oraz z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego. Analizowane badanie to seria przypadków, populacja pacjentów z ALL Ph+ to 4 osoby. W badaniu Porrka 2008 wykazano, że w wyniku stosowania dazatynibu 100% badanych osiągnęło odpowiedź całkowitą, u 2 osób odnotowano odpowiedź częściową natomiast jedna uzyskała bardzo dobrą odpowiedź częściową. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie u 10 osób poddanych interwencji wyniosła od 3-26 miesięcy.

Bezpieczeństwo stosowania

Dazatynib stosowany w dawce 140 mg raz dziennie (QD) w populacji pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadepfia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi 3/4 stopnia występującymi podczas leczenia dazatynibem w dawce 140 mg QD były: w 35% niedokrwistość, 53% leukocytopenia, 67% neutropenia oraz w 72% małopłytkowość. Pośród zdarzeń niehematologicznych najczęściej zaobserwowano: biegunkę (5%), nudności (3%), gorączkę neutropeniczną (13%), zakażenia (8%), krwawienie z przewodu pokarmowego (5%), duszności (3%) oraz zapalenie żołądka (3%).

Dazatynib stosowany w dawce 70 mg dwa razy dziennie (BID) w populacji pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadepfia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi 3/4 stopnia wynikającymi ze stosowania dazatynibu w dawce 70 mg były cytopenie: niedokrwistość w okresie obserwacji >2 lat występowała u 36% chorych, leukocytopenia u 70% pacjentów, neutropenia u 72%, a małopłytkowość u 60% badanych. W badaniu START-L oraz Sakamaki 2009 cytopenie występowały odpowiednio: niedokrwistość u 47% i 31%, leukocytopenia u 64% i 77%, neutropenia u 72% i 77%, małopłytkowość u 78% i 62%. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi w st. 3/4 poza cytopeniami były: retencja płynów ogółem (16%), wysięk opłucnowy (14%), biegunka (5%), nudności (5%), wymioty (2%), zakażenia (5%), krwawienie z przewodu pokarmowego (7%), gorączka neutropeniczna (7%), bóle głowy (2%). Spośród niehematologicznych działań niepożądanych 3 i 4 stopnia, raportowanych w obu badaniach nierandomizowanych (START-L i Sakamaki 2009) były: wysięk opłucnowy (3% i 2%), biegunka (8% i 2%), gorączka (3%), gorączka neutropeniczna (11%), duszność (3%), astenia (8%), rumień (3% i 2%), bóle kostno-mięśniowe (2%)

Schemat FLAM (fludarabina, cytarabina, mitoksantron) stosowany w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii

Analizę bezpieczeństwa stosowania schematu FLAM przedstawiono w oparciu o wyniki dwóch badań: Giebel 2006 oraz Kern 2001. W badaniu Giebel 2006 wyniki dotyczące działań niepożądanych przedstawiono dla populacji ogólnej ALL. Dane dotyczące przedwczesnych zgonów przedstawiono na podstawie badania Kern 2001. Badanie Giebel 2006 wykazało, że stosowanie schematu FLAM w populacji ALL wiązało się ze zgonem ogółem u 16% pacjentów, zgonem związanym z zakażeniami septycznymi u 12% pacjentów oraz zgonem spowodowanym powikłaniami kardiologicznymi u 4% pacjentów. W badaniu Kern 2001 przedwczesny zgon wystąpił u 30% badanych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi 3 i 4 stopnia były: infekcje (46%), nudności i wymioty (10%), zapalenie błony śluzowej (8%), zaburzenia w obrębie wątroby (8%), biegunka (6%), niewydolność serca (6%), krwawienie (4%), gorączka związana z leczeniem (2%), zaparcia (2%) oraz zaburzenia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (2%).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Charakterystyka Produktu Leczniczego Sprycel

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych należą: zakażenia (bakteryjne, wirusowe, grzybicze, niespecyficzne), bóle głowy, krwotoki, wysięk w jamie opłucnej, duszność, kaszel, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, wysypka skórna, bóle kostno-mięśniowe, retencja płynów, zmęczenie, obrzęk powierzchowny, gorączka. Do często ($> 1/100$ do $< 1/10$) występujących działań niepożądanych należą: zapalenie płuc (w tym bakteryjne, wirusowe oraz grzybicze), zakażenie/zapalenie górnych dróg oddechowych, zakażenia wirusem Herpes, zakażenia z przewodu pokarmowego, posocznica/sepsa, gorączka z granulocytopenią, pancytopenia, anoreksja, zaburzenia łąknienia, hyperurykemia, 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 (w tym tachykardia), kołatanie serca, nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienia twarzy, obrzęk płuc, nadciśnienie płucne, nacieki w płucach, zapalenie płuc, krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie okrężnicy (w tym agranulocytowe zapalenie okrężnicy, zapalenie żołądka, zapalenie błony śluzowej (w tym zapalenie śluzówki/zapalenie jamy ustnej)), niestrawność, wzdęcia, zaparcia, zaburzenia tkanek miękkich jamy ustnej, łysienie, zapalenie skóry (w tym 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, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, stłuczenia.

Europejska Agencja Leków podaje, że bilans ryzyka i korzyści stosowania dazatynibu w ostrej białaczkę limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+) jest satysfakcjonujący. Profil bezpieczeństwa dazatynibu jest podobny do profilu ustalonego w badaniach klinicznych - jest dobrze tolerowanym lekiem w związku z tym zalecono rozszerzenie jego wskazania.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności oraz analizę minimalizacji-kosztów.

Analiza kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności została wykonana w dożywotnim horyzoncie czasowym dla porównania terapii: dazatynib (140 mg) finansowany w ramach programu lekowego vs FLAM (fludarabina, cytarabina, mitoxantrone) w populacji ALL (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.

Z uwagi na brak danych klinicznych pozwalających na bezpośrednie porównanie ocenianych interwencji, wnioskowanie należy opierać na uzyskanych wynikach w zakresie współczynników CUR, wartość ICUR należy interpretować wyłącznie orientacyjnie, z dużą dozą ostrożności.

W przypadku stosowania dazatynibu, średni koszt uzyskania jednego LYG wynosi 82 565,67 (bez RSS) i [redacted] oraz 74 022,35 zł w przypadku stosowania FLAM.

Uzyskanie dodatkowego roku życia w wyniku zastosowania dazatynibu w porównaniu ze schematem FLAM, z perspektywy NFZ:

- bez RSS wynosi: 98 598 PLN;

W przypadku stosowania dazatynibu, średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi 100 057,91 (bez RSS) i [redacted] oraz 91 638,39 zł w przypadku stosowania FLAM.

Uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastosowania dazatynibu w porównaniu z schematem FLAM, z perspektywy NFZ:

- bez RSS wynosi: 114 935 PLN;

W analizie minimalizacji kosztów, wykonanej w dożywotnim horyzoncie czasowym, wykazano, że różnica między kosztem stosowania dazatynibu w ramach programu lekowego a kosztem stosowania dazatynibu w ramach chemioterapii niestandardowej, z perspektywy NFZ:

- bez RSS wyniesie: -562,52 PLN;

Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej dla analizy kosztów efektywności a także dla analizy użyteczności kosztów wskazują, że do zmian wniosków z analizy podstawowej dochodzi między innymi przy przyjęciu założenia – dawka dobowo dazatynibu [mg]: maksimum (180 mg), długość leczenia dazatynibem [pacjenci bez przeszczepu]: maksimum (4,0 miesięcy), długość leczenia dazatynibem [pacjenci po przeszczepie]: maksimum (24,0 miesięcy), dodatkowa hospitalizacja dla pacjentów leczonych dazatynibem (wycena dodana do miesięcznego kosztu monitorowania terapii), odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie FLAM: maksimum (0,57), odsetek pacjentów poddanych przeszczepowi: minimum (10%), horyzont czasowy analizy: 3 / 5 lat. W analizie użyteczności kosztów dodatkowo przyjęto założenia: *miesięczny koszt opieki paliatywnej: maksimum (6 450,30 PLN), użyteczności na podstawie Szabo 2010, stopy dyskontowe: 5% (obie)*. W przypadku

analizy minimalizacji żaden z testowanych scenariuszy nie powodował zmiany wniosku z analizy podstawowej.

W ramach obliczeń własnych przyjęto alternatywny koszt 1 cyklu chemioterapii FLAM na poziomie 21 310,77 PLN.

W analizie kosztów-efektywności wykazano, że, w przypadku stosowania dazatynibu, średni koszt uzyskania jednego LYG wynosi 82 565,67 (bez RSS) i [REDACTED] zł oraz 49 854,68 zł w przypadku stosowania FLAM.

Uzyskanie dodatkowego roku życia w wyniku zastosowania dazatynibu w porównaniu z schematem FLAM, z perspektywy NFZ:

- bez RSS wynosi: 143 953,25 PLN;

[REDACTED]

W analizie kosztów-użyteczności wykazano, że, w przypadku stosowania dazatynibu, średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi 100 057,91 (bez RSS) i [REDACTED] oraz 61 719,24 zł w przypadku stosowania FLAM.

Uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastosowania dazatynibu w porównaniu z schematem FLAM, z perspektywy NFZ:

- bez RSS wynosi: 167 805,54 PLN;

[REDACTED]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

W związku z brakiem badań randomizowanych dowodzących wyższości ocenianego leku nad alternatywnymi technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi (schemat FLAM) w danym wskazaniu podmiot odpowiedzialny skalkulował cenę progową dazatynibu w porównaniu do schematu FLAM wynoszącą we wniosku refundacyjnym [REDACTED] (20 mg 60 tabl., EAN 5909990621323); [REDACTED] (50 mg 60 tabl, EAN 5909990621354); [REDACTED] (80mg 30 tabl, EAN 5909990818631); [REDACTED] (100 mg 30 tabl, EAN 5909990671601); [REDACTED] (140 mg 30 tabl, EAN 5909990818655).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest ocena wpływu na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia wprowadzenia refundacji w ramach programu lekowego produktu leczniczego Sprycel® (dazatynib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL, ang. acute lymphoblastic leukemia) zchromosomem Philadelphia (Ph+).

Populację docelową wskazaną we wniosku stanowią pacjenci, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego: „Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+) (ICD-10 C91.0).

W analizie przyjęto zachowanie aktualnej grupy limitowej dla produktu Sprycel (1059.0, Dazatynib). Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) w dwuletnim horyzoncie czasowym (lata 2015-2016). W analizie porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: obecnym i nowym. Scenariusz istniejący zakłada brak objęcia refundacją produktu leczniczego Sprycel w ramach wnioskowanego programu lekowego, natomiast scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której Minister właściwy

do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją preparatu Sprycel w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Analiza wykazała, że objęcie refundacją preparatu Sprycel w ramach programu lekowego: "Leczenie dazatynibem w ostrej białaczce limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+)" w pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji programu (2015-2016), w wariantcie podstawowym wiązać się będzie z oszczędnościami płatnika publicznego w wysokości

- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym: [redacted] i 6,5 - 7 tys. zł (bez RSS);
- w scenariuszu minimalnym: [redacted] i 2,7 - 2,8 tys. zł (bez RSS);
- w scenariuszu maksymalnym: [redacted] i 12,7 - 13,3 tys. zł (bez RSS).

Wariant dodatkowy analizy wpływu na budżet wykazał, iż wprowadzenie refundacji preparatu Sprycel w ramach programu lekowego zamiast refundacji zakładanego w analizie istniejącej schematu FLAM, w pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji programu wiązać się będzie ze wzrostem wydatków płatnika publicznego w wysokości:

- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym: [redacted] i 519,7 - 772,7 tys. zł (bez RSS);
- w scenariuszu minimalnym: [redacted] i 216,4 tys. - 316,8 tys. zł (bez RSS);
- w scenariuszu maksymalnym: [redacted] i 1,0 - 1,5 mln zł (bez RSS).

Obliczenia własne Agencji

W związku z ograniczeniami dotyczącymi szacowania wielkości populacji docelowej, dokonano weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań wykorzystując przekazane przez NFZ dane dotyczące liczby pacjentów leczonych dazatynibem oraz imatynibem w ramach chemioterapii niestandardowej w rozpoznaniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ICD-10 C91.0).

Na podstawie obliczeń własnych AOTM wykazano, że w związku z podjęciem pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Sprycel (dazatynib) w ramach programu lekowego: "Leczenie dazatynibem w ostrej białaczce limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+)", w scenariuszu prawdopodobnym wariantu podstawowego, koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego obniżą się o [redacted] i 27 - 28 tys. zł w wariantcie bez RSS.

W wariantcie dodatkowym analizy przedstawiono konsekwencje wprowadzenia refundacji preparatu Sprycel w ramach programu lekowego zamiast refundacji zakładanego w analizie istniejącej schematu FLAM. W pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji programu będzie się to wiązać ze wzrostem wydatków płatnika publicznego w wysokości [redacted] oraz 2,2 - 3,1 mln zł w wariantcie bez RSS.

Obliczenia własne AOTM wykazały, że wzrost liczebności populacji docelowej będzie wiązał się:

- ze wzrostem oszczędności dla płatnika publicznego, wynikających z wprowadzenia refundacji dazatynibu w ramach programu lekowego zamiast z chemioterapii niestandardowej;
- ze wzrostem wydatków dla płatnika publicznego, wynikających z wprowadzenia refundacji preparatu Sprycel w ramach programu lekowego zamiast refundacji zakładanego w analizie istniejącej schematu FLAM.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego dawkowanie dazatynibu wynosi 140 mg raz na dobę, natomiast wydaje się, że uzgodniony program lekowy dopuszcza stosowanie dawki 70 mg dwa razy na dobę.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z refundacji stosowania preparatu Sprycel (dazatynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+).

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie polegające na rozpowszechnianiu wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach wynikających ze stosowania produktów tańszych niż limit. Rozpowszechnienie informacji o tańszych odpowiednikach miało na celu zapoznanie społeczeństwa z korzyściami, tj. jak oszczędności dla pacjenta i płatnika wynikającymi ze stosowania produktów tańszych niż limit.

Założonym efektem upowszechniania takich informacji są oszczędności wynikające ze zmiany struktury sprzedaży w określonej grupie limitowej. Nastąpi wzrost udziału w rynku leków tańszych, co doprowadzi do obniżenia podstawy limitu i będzie stanowiło mechanizm generujący oszczędności dla płatnika. Ponadto, przed przesunięciem podstawy limitu na najtańszy lek w grupie limitowej również zostaną wygenerowane oszczędności poprzez finansowanie leków tańszych niż limit. Jako dodatkowy efekt, podaje się wzrost konkurencyjności cenowej i presję na obniżenie cen przez producentów leków o wyższych cenach.

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała, że podjęcie decyzji o refundacji produktu leczniczego Sprycel w ramach wnioskowanej kategorii dostępności (program lekowy) spowoduje zwiększenie wydatków płatnika publicznego. Wzrost wydatków z budżetu NFZ, uzyskany przy założeniu wprowadzenia refundacji preparatu Sprycel wyniesie [] i wygenerowany będzie w drugim roku finansowania wnioskowanej technologii.

W scenariuszu bazowym założono, że przeprowadzona interwencja generuje w budżecie NFZ przeznaczonym na refundację apteczną leków, odsetek oszczędności w wysokości 2,71%. Mniejszy odsetek oszczędności w stosunku do grupy limitowej 204.0, wynika z faktu, że na liście leków refundowanych znajdują się grupy limitowe, które już posiadają limity ustalone dla najtańszych produktów w grupie. W oparciu o planowany na 2014 r. budżet NFZ na refundację produktów leczniczych dostępnych w aptece na receptę, obliczono, że proponowana interwencja w obrębie wszystkich grup limitowych wygeneruje w budżecie przeznaczonym na refundację apteczną oszczędności w wysokości 220 mln rocznie. Natomiast w przypadku scenariusza optymistycznego założono, że przeprowadzona interwencja generuje odsetek oszczędności równy odsetkowi uzyskanemu w grupie limitowej 204.0: 8,13%. W oparciu o powyższe założenie obliczono, że wspomniana interwencja wygeneruje w budżecie NFZ przeznaczonym na refundację apteczną oszczędności w wysokości ok. 661 mln rocznie.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+): *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2014*, *National Cancer Institute (NCI) 2014*, *Polska Unia Onkologii (PUO) 2013*, *American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2013*, *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2012*, *Pan Birmingham NHS Cancer Network (PBCN) 2011*, *Cancer Care Ontario (CCO) 2008*). Wytyczne postępowania klinicznego rekomendują stosowanie dazatynibu w leczeniu ALL Ph+ (NCCN 2014, NCI 2014, ASCO 2013), w ramach terapii podtrzymującej po allogenicznym przeszczepie komórek

macierzystych (PUO 2013), inne tylko i wyłącznie w ramach stosowania w badaniach klinicznych (PBCN 2011).

Odnaleziono 8 rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania dazatynibu w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) (*Haute Autorite de Sante* (HAS) 2007, *College voor zorgverzekeringen* (CVZ) 2007, *Fundacio Institut Catala de Farmacologia* (FICF) 2007, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) 2007, *The Scottish Medicines Consortium* (SMC) 2007, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG) 2007, *Regional Drug and Therapeutics Centre Newcastle* (RDTTC) 2008, *Committee to Evaluate Drugs* (CED) 2011). Dwie z ośmiu odnalezionych rekomendacji refundacyjnych nie zalecają stosowania dazatynibu w ALL Ph+ z uwagi na zbyt wysokie koszty leczenia i nieoptymalność terapii (SMC 2007, AWMSG 2007), natomiast pozostałe wytyczne rekomendują finansowanie dazatynibu we wnioskowanym wskazaniu.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 22.08.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-21381-5/DJ/14), odnośnie do przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Sprycel (dasatynibum), tab. powl., 20 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909990621323; Sprycel (dasatynibum), tab. powl., 50 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909990621354; Sprycel (dasatynibum), tab. powl., 80 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990818631; Sprycel (dasatynibum), tab. powl., 100 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990671601; Sprycel (dasatynibum), tab. powl., 140 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990818655) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości 291/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leku Sprycel (dasatynibum) (EAN: 5909990621323) we wskazaniu „Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)” oraz stanowisko Rady Przejrzystości nr 292/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leku Sprycel (dasatynibum) (EAN: 5909990621354) we wskazaniu „Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)” oraz stanowisko Rady Przejrzystości nr 293/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leku Sprycel (dasatynibum) (EAN: 5909990818631) we wskazaniu „Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)” oraz stanowisko Rady Przejrzystości nr 294/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leku Sprycel (dasatynibum) (EAN: 5909990671601) we wskazaniu „Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)” oraz stanowisko Rady Przejrzystości nr 295/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leku Sprycel (dasatynibum) (EAN: 5909990818655) we wskazaniu „Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 291/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leku Sprycel (dasatynibum) (EAN: 5909990621323) we wskazaniu „Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 292/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leku Sprycel (dasatynibum) (EAN: 5909990621354) we wskazaniu „Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)”
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 293/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leku Sprycel (dasatynibum) (EAN: 5909990818631) we wskazaniu „Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)”

4. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 294/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leku Sprycel (dasatynibum) (EAN: 5909990671601) we wskazaniu „Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)”
5. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 295/2014 z dnia 6 października 2014 r. w sprawie oceny leku Sprycel (dasatynibum) (EAN: 5909990818655) we wskazaniu „Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)”
6. Wniosek o objęcie refundacją leku Sprycel (dazatynib) w ramach programu lekowego „Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)” Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4351-24/2014