

Opinia nr 6/2018

z dnia 16 marca 2018 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tassigna (nilotynib) we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa Ph+ (ICD-10: C92.1) u pacjenta pediatrycznego ze stwierdzoną opornością na leczenie imatinibem, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Tassigna (nilotynib) we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa Ph+ (ICD-10: C92.1) u pacjenta pediatrycznego ze stwierdzoną opornością na leczenie imatinibem, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tassigna (nilotynib) we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa Ph+ (ICD-10: C92.1) u pacjenta pediatrycznego ze stwierdzoną opornością na leczenie imatinibem.

Odnaleziono jedno badanie z dostępnymi wynikami, które odpowiadało populacji docelowej. Zgodnie z jego wynikami wszyscy pacjenci z grupy wiekowej 2-11 lat osiągnęli potwierdzoną całkowitą odpowiedź hematologiczną, natomiast w grupie 12-17 lat, było to 5 z 6 osób. Całkowitą odpowiedź cytogenetyczną osiągnęły po 2 osoby z każdej grupy. Cztery osoby z grupy wiekowej 2-11 lat oraz 4 osoby z grupy wiekowej 12-17 lat nie osiągnęły większej odpowiedzi molekularnej. Jednakże interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze, że nie zostały one jeszcze opublikowane w formie pełnotekstowej.

Aktualnie lek Tassigna jest finansowany ze środków publicznych w populacji odpowiadającej wnioskowanej tyle tylko, że u pacjentów dorosłych w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10: C 92.1)”. W ramach tego programu w przypadku niepowodzenia leczenia przewlekłej białaczki szpikowej imatinibem, po spełnieniu odpowiednich kryteriów kwalifikacji, możliwe jest leczenie nilotynibem.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tasigna (nilotynib) we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa Ph+ (ICD-10: C92.1) u pacjenta pediatrycznego ze stwierdzoną opornością na leczenie imatinibem, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Przewlekła białaczka szpikowa (ang. *chronic myeloid leukemia*, CML) to nowotwór mieloproliferacyjny, którego istotą jest klonalny rozrost nowotworowo zmienionej wielopotencjalnej komórki macierzystej szpiku. CML jest chorobą nabytą. W większości przypadków przyczyną rozwoju tej choroby jest nieznaną, a jedynym poznanym czynnikiem mogącym mieć wpływ na zachorowanie jest ekspozycja na promieniowanie jonizujące.

W chwili rozpoznania u około 30% pacjentów przebieg choroby jest bezobjawowy. U około 40% chorych CML rozpoznaje się przypadkowo podczas przeprowadzania okresowych badań morfologii krwi. W obrazie klinicznym występują: objawy związane z dużą leukocytozą, tzn. > 200 000-300 000/ μ l (u 10 % chorych); powiększenie śledziony i wątroby (u 30-40% chorych w chwili rozpoznania); ból w lewym podżebrzu, uczucie pełności w jamie brzusznej (spowodowane powiększeniem śledziony) – późny objaw.

Roczna zapadalność na CML wynosi około 1/100 000 osób z populacji ogólnej. Stanowi ona 15–25% wszystkich białaczek u osób dorosłych oraz mniej niż 5% białaczek u dzieci. Chorobę częściej rozpoznaje się u mężczyzn niż u kobiet (1,3:1). Średni wiek w chwili rozpoznania choroby to około 60 lat, a u mniej niż 10% chorych CML występuje przed 20. rokiem życia.

Pacjenci w wieku < 18 r.ż. z postacią CML oporną na imatynib – to pojedyncze osoby w skali roku. Natomiast, zgodnie z danymi NFZ liczba pacjentów w wieku poniżej 18 r.ż., u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10: C92.1 „Przewlekła białaczka szpikowa Ph+” wyniosła 48 osób w 2015 r., 46 osób w 2016 r. oraz 43 osoby w 2017 r. (w okresie styczeń – wrzesień).

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej, w przypadku przewlekłej białaczki szpikowej, w fazie przewlekłej, jako postępowanie w przypadku niepowodzeniu terapii imatynibem, wymienione są:

- imatynib podawany w zwiększonych dawkach,
- bosutynib,
- nilotynib,
- dasatynib,
- ponatynib – osoby z mutacją T315I lub u osób, u których nie można zastosować innych inhibitorów kinazy tyrozynowej,
- allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych.

W polskiej praktyce klinicznej, zgodnie z opinią ekspertów oraz polskimi wytycznymi klinicznymi (PTOK), po niepowodzeniu terapii imatynibem stosuje się:

- inhibitory kinazy tyrozynowej II generacji (dasatynib i nilotynib), oraz
- przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy spokrewnionego lub niespokrewnionego.

Obecnie w Polsce jest finansowany ze środków publicznych program lekowy B.14 Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10: C 92.1)”, przeznaczony dla osób dorosłych, opisujący, że w przypadku niepowodzenia leczenia przewlekłej białaczki szpikowej imatynibem, po spełnieniu odpowiednich kryteriów kwalifikacji, możliwe jest leczenie dasatynibem, nilotynibem oraz bosutynibem. Wybór leku należy do lekarza prowadzącego w oparciu o wskazania medyczne.

Wytyczne ESMO wskazują, że allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych jest opcją leczenia dla pacjentów z wysokim ryzykiem transformacji do zaawansowanej fazy choroby, natomiast wytyczne ASH wskazują, że nie jest rozstrzygnięte, czy allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych powinno być zastosowane bezpośrednio po niepowodzeniu leczenia imatynibem, czy najpierw powinno spróbować się leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej 2. generacji.

Wytyczne polskie oraz eksperci kliniczni nie wskazują na możliwość zastosowania bosutynibu w rozpatrywanym przypadku, natomiast wytyczne NCCN z 2018 roku wskazują, że jest bardzo mało danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania bosutynibu w populacji pediatrycznej.

Biorąc pod uwagę powyższe, oraz:

- doprecyzowanie wnioskowanej populacji przez MZ (faza przewlekła choroby, brak stwierdzenia obecności mutacji domeny kinazowej genu BCR-ABL oraz próba stosowania imatynibu w zwiększonych niż standardowe dawkach),
- obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych,
- fakt, iż ocenie podlega sytuacja, gdy u danego świadczeniobiorcy wyczerpano wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych,

jako ewentualne technologie alternatywne dla leku Tassigna uwzględniono produkty lecznicze zawierające dasatynib.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Nilotynib jest inhibitorem aktywności kinazy tyrozynowej ABL onkoproteiny BCR-ABL, zarówno w liniach komórkowych, jak i pierwotnych komórkach białaczki z chromosomem Philadelphia.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Tassigna jest zarejestrowana w leczeniu dorosłych pacjentów z:

- nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z chromosomem Philadelphia,
- CML z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej lub fazie akceleracji, w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie imatynibem.

Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia pacjenta pediatrycznego z CML w fazie przewlekłej ze stwierdzoną opornością na imatynib. Wskazanie to jest prawie zgodne z rejestracyjnym, tyle tylko, że w populacji pediatrycznej, a nie u dorosłego pacjenta.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Zidentyfikowano dwa badania kliniczne odpowiadające wnioskowanej populacji:

- badanie kliniczne I fazy (NCT01077544) - wielośrodkowe, niezaślepienie, bez grupy kontrolnej badanie dotyczące farmakokinetyki podawanego doustnie nilotynibu u pacjentów pediatrycznych:

- z przewlekłą białaczką szpikową z obecnością chromosomu Philadelphia w fazie przewlekłej lub fazie akceleracji, opornych lub z nietolerancją na leczenie imatynibem, lub
- z ostrą białaczką limfoblastyczną nawrotową lub oporną na leczenie standardowe.

Badanie ma status badania zakończonego. Oprócz farmakokinetycznych punktów końcowych, przedstawiono również punkty końcowe związane ze skutecznością i bezpieczeństwem stosowania nilotynibu. Okres obserwacji w badaniu wynosił minimum 12 cykli (jeden cykl trwał 28 dni). Liczba pacjentów włączona do badania wynosiła:

- grupa 1 (2-11 lat), N= 8 os. (w tym 5 os. z przewlekłą białaczką szpikową, a 3 z ostrą białaczką limfoblastyczną);
 - grupa 2 (12-17 lat), N=7 os. (w tym 6 os. z przewlekłą białaczką szpikową i 1 os. z ostrą białaczką limfoblastyczną);
- badanie kliniczne II fazy - wielośrodkowe, niezaślepienie, bez grupy kontrolnej, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa podawanego doustnie nilotynibu u pacjentów pediatrycznych:
 - z nowozdiagnozowaną przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, lub
 - z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej lub akceleracji w przypadku oporności lub nietolerancji na imatynib/dasatynib.

Badanie ma status badania będącego w toku, nierekrutującego pacjentów. Nie przedstawiono żadnych wyników.

Ze względu na fakt, iż nie odnaleziono żadnych randomizowanych badań odnoszących się do skuteczności wnioskowanej technologii postanowiono dodatkowo przedstawić wyniki wielośrodkowego, otwartego badania fazy II bez grupy kontrolnej, w celu określenia skuteczności produktu Tassigna (nilotynib) u dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją imatynibu, chorujących na przewlekłą białaczkę szpikową, m.in. w fazie przewlekłej. Dane dotyczące skuteczności oparto na wynikach uzyskanych u 321 pacjentów w fazie przewlekłej. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 561 dni. Oceniano następujące punkty końcowe:

- większa odpowiedź cytogenetyczna (MCyR – ang. *major cytogenetic response*),
- całkowita odpowiedź cytogenetyczna (CCyR – ang. *complete cytogenetic response*);
- częściowa odpowiedź cytogenetyczna (PCyR – ang. *partial cytogenetic response*);
- całkowita odpowiedź hematologiczną (CHR – ang. *complete hematologic response*).

Dodatkowo zidentyfikowano dwa retrospektywne badania kohortowe odnoszące się do populacji dorosłych pacjentów:

- Suh 2017 – badanie przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nilotynibu oraz dasatynibu wśród pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej zarówno w I jak i II linii leczenia,
- Griffin 2013 – badanie przeprowadzone w celu porównania stosowania nilotynibu (NIL), z dasatynibem (DAS) jako druga linia terapii u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową oporną na leczenie imatynibem lub u osób z nietolerancją na imatynib.

Skuteczność

Zgodnie z wynikami badania NCT01077544 wszyscy pacjenci z grupy wiekowej 2-11 lat osiągnęli potwierdzoną całkowitą odpowiedź hematologiczną, natomiast w grupie 12-17 lat, było to 5 z 6 osób. Całkowitą odpowiedź cytogenetyczną osiągnęły po 2 osoby z każdej grupy. Cztery osoby z grupy

wiekowej 2-11 lat oraz 4 osoby z grupy wiekowej 12-17 lat nie osiągnęły większej odpowiedzi molekularnej.

Zgodnie z wynikami badania przeprowadzonego w populacji pacjentów dorosłych wskaźnik MCyR u 321 pacjentów z fazą przewlekłą choroby wyniósł 51%. Większość pacjentów szybko osiągnęła MCyR w ciągu 3 miesięcy (mediana 2,8 miesiąca) od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Tasigna. Średni czas do osiągnięcia CCyR wynosił 3 miesiące (mediana 3,4 miesiąca). Wśród pacjentów, którzy osiągnęli MCyR, u 77% (95% CI: 70% - 84%) utrzymała się ta odpowiedź przez 24 miesiące. Mediana czasu trwania MCyR nie została osiągnięta. Wśród pacjentów, którzy osiągnęli CCyR, u 85% (95% CI: 78% - 93%) utrzymała się ta odpowiedź przez 24 miesiące. Mediana czasu trwania CCyR nie została osiągnięta. Pacjenci, u których początkowo występowała CHR, osiągnęli MCyR szybciej (1,9 miesiąca w porównaniu z 2,8 miesiąca). Wśród pacjentów w fazie przewlekłej, u których początkowo nie występowała CHR, u 70% uzyskano CHR, mediana czasu do osiągnięcia CHR wyniosła 1 miesiąc; mediana czasu trwania CHR wyniosła 32,8 miesiąca. Szacowany 24-miesięczny wskaźnik całkowitego przeżycia pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej wyniósł 87%.

Zgodnie z wynikami badania Suh 2017 mediana czasu trwania leczenia w grupie osób stosujących nilotynib wyniosła 33,6 miesiąca (zakres: 0,3-114,1 miesiąca), natomiast w grupie stosującej dasatynib wyniosła 24,7 miesiąca (zakres: 0,9-95,0 miesiąca).

Mediana czasu trwania leczenia w przypadku pacjentów, którzy dyskontynuowali leczenie nilotynibem wyniosła 13,6 miesiąca (zakres: 0,3-40,5 miesiąca), natomiast w przypadku pacjentów, którzy dyskontynuowali leczenie dasatynibem wyniosła 17,2 miesiąca (zakres: 0,9-95,0 miesiąca).

Spośród 52 pacjentów leczonych nilotynibem, 48 było ocenianych pod kątem wystąpienia odpowiedzi hematologicznej i/lub molekularnej podczas kuracji trwającej co najmniej 3 miesiące. Większą odpowiedź molekularną (ang. major molecular response, MMR) osiągnęło 44 pacjentów (85%), CCyR osiągnęło 2 pacjentów (4%), a CHR osiągnęło 2 pacjentów (4%).

Spośród 44 pacjentów leczonych dasatynibem, 34 było ocenianych pod kątem wystąpienia odpowiedzi hematologicznej i/lub molekularnej podczas kuracji trwającej co najmniej 3 miesiące. MMR osiągnęło 31 pacjentów (70%), a CCyR osiągnęło 3 pacjentów (7%).

Czas przeżycia wolny od zdarzeń był istotnie statystycznie dłuższy w grupie osób stosujących nilotynib niż w grupie osób stosujących dasatynib. Natomiast nie zidentyfikowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy nilotynibem i dasatynibem odnośnie czasu przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego.

Zgodnie z publikacją Griffin 2013 w okresie trwania badania, nilotynib w porównaniu z dasatynibem istotnie statystycznie zmniejszał ryzyko wystąpienia: progresji lub zgonu (5,0% vs 9,1%) oraz progresji (1,7% vs 4,4%). Nie wykazano różnic w zakresie przeżycia całkowitego.

W badaniu oceniano również konieczność zmiany terapii podczas leczenia nilotynibem i dasatynibem. Odsetek pacjentów, u których istniała konieczność zmiany leczenia nie był wysoki w obu grupach. Dla nilotynibu wyniósł 10,3%, a w przypadku dasatynibu 12,5%, różnica ta nie była istotna statystycznie. W obu grupach zaobserwowano podobny odsetek dyskontynuacji (odpowiednio 7,0% vs 7,8%, $p=0,711$) oraz konieczności zmniejszenia dawki stosowanego leku (odpowiednio 2,7% vs 1,0%, $p=0,135$). W grupie stosującej nilotynib, w porównaniu do grupy stosującej dasatynib, zaobserwowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek konieczności zwiększenia stosowanej dawki (odpowiednio 0,0% vs 1,4%, $p=0,043$). U mniejszego odsetka pacjentów w grupie stosującej nilotynib, w porównaniu do grupy stosującej dasatynib, nastąpiła konieczność zmiany leczenia przez wzgląd na brak skuteczności leczenia (niepowodzenie w otrzymaniu satysfakcjonującej odpowiedzi, utrata odpowiedzi, progresja choroby do fazy akceleracji lub fazy blastycznej), 2,0% vs 5,1%, $p=0,041$.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z wynikami badania klinicznego I fazy NCT01077544 (wyniki podane są łącznie, zarówno dla dzieci z przewlekłą białaczką szpikową, jak i ostrą białaczką limfoblastyczną) ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 25% pacjentów w wieku 2-11 lat oraz u 43% pacjentów z grupy wiekowej 11-17 lat. W grupie dzieci w wieku 2-11 lat były to: infekcje (1 zdarzenie wśród 8 pacjentów), gorączka (1 zdarzenie wśród 8 pacjentów) oraz zdarzenia związane z wyrostkiem robaczkowym (1 zdarzenie wśród 8 pacjentów). W grupie 12-17 lat były to natomiast: neutropenia (2 zdarzenia wśród 7 pacjentów) oraz niewydolność nerek (1 zdarzenie wśród 7 pacjentów).

Zgodnie z publikacją Suh 2017, podczas trwania badania zmarło 3 pacjentów, były to osoby z grupy stosującej dasatynib: jeden zmarł z nieznannej przyczyny, drugi zmarł na zapalenie płuc miesiąc po przerwaniu leczenia, a trzeci zmarł rok po przerwaniu leczenia dasatynibem przez wzgląd na progresję choroby do fazy blastycznej.

Wśród zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły łącznie u co najmniej 10% pacjentów, najczęściej występowały:

- w grupie stosującej nilotynib: hiperbilirubinemia (60% pacjentów), wydłużenie odstępu QT (25% pacjentów), podwyższenie poziomu amylazy/lipazy (17% pacjentów), wysypka (12% pacjentów) oraz anemia (10%),
- w grupie stosującej dasatynib: anemia (43% pacjentów), wysięk opłucnowy (39% pacjentów), trombocytopenia (36% pacjentów) oraz neutropenia (30% pacjentów).

Podczas trwania leczenia u pacjentów wystąpiły następujące zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia:

- w grupie stosującej nilotynib: hiperbilirubinemia (3 osoby z 52, 6%), trombocytopenia (1 osoba z 52, 2%), wysięk osierdziowy (1 osoba z 52, 2%), udar (1 osoba z 52, 2%), arytmia (1 osoba z 52, 2%), ostry zespół wieńcowy (1 osoba z 52, 2%), hiperglikemia (1 osoba z 52, 2%), zapalenie pęcherzyka żółciowego (1 osoba z 52, 2%),
- w grupie stosującej dasatynib: neutropenia (12 osób z 44, 27%), anemia (11 osób z 44, 25%), trombocytopenia (7 osób z 44, 16%), wysięk opłucnowy (1 osoba z 44, 2%), wysięk osierdziowy (1 osoba z 44, 2%), nadciśnienie płucne (1 osoba z 44, 2%), wysypka (1 osoba z 44, 2%), nudności (1 osoba z 44, 2%) oraz biegunka (1 osoba z 44, 2%).

Zgodnie z ChPL Tassigna do bardzo często występujących działań niepożądanych należy: ból głowy, nudności, zaparcia, biegunka, wymioty, wysypka, świąd, bóle mięśniowe, zmęczenie.

Natomiast do często występujących działań niepożądanych należy: zmniejszenie łaknienia, ból w nadbrzuszu, ból brzucha, niestrawność, łysienie, suchość skóry, rumień, kurcze mięśni, ból stawów, ból kości, ból kończyn, osłabienie, obrzęki obwodowe.

Aktualnie w bazie ADR Reports dostępne są dane dotyczące 7 705 pacjentów, u których raportowano działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Tassigna (do lutego 2018 roku). W populacji pediatrycznej działania niepożądane raportowano u: 7 dzieci w wieku do 1 mies. [0,1%], 5 dzieci w wieku od 2 mies. do 2 lat [0,1%], 9 dzieci w wieku 3-11 lat [0,1%], 21 dzieci w wieku 12-17 lat [0,3%].

Do najczęściej zgłaszanych według częstości ich występowania należą:

- zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych (2 022 pacjentów [26,2%] - w populacji pediatrycznej 6 dzieci w wieku do 11 lat, 5 dzieci w wieku do 12-17 lat);
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (2 019 pacjentów [26,2%] - w populacji pediatrycznej 3 dzieci w wieku do 11 lat, 5 dzieci w wieku do 12-17 lat);
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (1 257 pacjentów [16,3%] - w populacji pediatrycznej 2 dzieci w wieku do 11 lat, 3 dzieci w wieku do 12-17 lat);

- zaburzenia serca (1 206 pacjentów [15,7%] - w populacji pediatrycznej 3 dzieci w wieku do 11 lat, 2 dzieci w wieku do 12-17 lat).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Tassigna jest zarejestrowana w leczeniu dorosłych pacjentów z:

- nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z chromosomem Philadelphia,
- CML z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej lub fazie akceleracji, w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie imatynibem.

Wskazanie rejestracyjne odnosi się do pacjentów dorosłych, natomiast wnioskowane wskazanie dotyczy pacjenta pediatrycznego (oceniane zastosowanie leku byłoby zastosowaniem off-label). Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie została więc jeszcze oceniona przez EMA.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tassigna u dzieci w wieku od urodzenia do poniżej 18 lat. Zgodnie z treścią ChPL Tassigna, produkt ten nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem wnioskowanych analiz jest fakt, iż brak jest randomizowanych badań odnoszących się do wnioskowanej technologii. Dlatego też nie jest poznana efektywność nilotynibu w leczeniu CML u dzieci z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej lub fazie akceleracji, w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie imatynibem +. Dodatkowo wyniki badania NCT01077544 nie zostały jeszcze opublikowane w formie pełnotekstowej. Jak na razie są dostępne jedynie na stronie <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.

Efektywność technologii alternatywnych

Według informacji odnalezionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Sprycel „Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Sprycel u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne”. Podano również informację, że Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Sprycel (dasatynib) w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia (translokacją BCR-ABL) i ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (translokacją BCR-ABL).

W wytycznych NCCN odnaleziono informację, że dasatynib w populacji pediatrycznej był oceniany w badaniach klinicznych fazy I/II, m.in. wśród osób opornych na leczenie przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej. W jednym z badań oceniano podawanie dasatynibu w dawkach od 60 do 120 mg/m² u 58 dzieci z nawrotową lub oporną na leczenie białaczką (17 pacjentów miało przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej). Całkowita odpowiedź cytologiczna i większa odpowiedź molekularna zostały osiągnięte odpowiednio u 82% oraz 47% pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej wcześniej leczonych imatynibem. Po 24 miesiącach okresu obserwacji, mediana trwania całkowitej odpowiedzi hematologicznej i większej odpowiedzi cytogenetycznej nie została osiągnięta. Inne prospektywne badanie, do tej pory opublikowane jedynie w formie abstraktu konferencyjnego, również potwierdza skuteczność dasatynibu m.in. wśród dzieci z nawrotem lub oporną przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej (n=29 dzieci).

Ocena konkurencyjności cenowej

Koszt netto 3. miesięcznej terapii lekiem Tassigna jednego pacjenta (zgodnie z wnioskiem) wynosi [REDACTED] (3 opakowania á 112 kapsułek), tj. [REDACTED] za opakowanie 112 kapsułek á 200 mg. Powyższe koszty po doliczeniu 8% VAT wynoszą odpowiednio [REDACTED] i [REDACTED].

Jedno opakowanie leku Tassigna, 112 kapsułek, wystarcza dokładnie na 28 dni. Natomiast opakowanie produktu leczniczego Sprycel zawiera 30 tabletek powlekanych po 100 mg każda, co przy dawkowaniu zgodnym z ChPL Sprycel, 100 mg dziennie, odpowiada 30 dniom terapii. Koszt 1 cyklu liczącego 28 dni produktu leczniczego Sprycel będzie wynosił [REDACTED] brutto ([REDACTED] netto), natomiast koszt 3 cykli terapii liczącej 84 dni będzie wynosił [REDACTED] brutto ([REDACTED] netto).

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Zgodnie z danymi NFZ, liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta) w wieku poniżej 18 r.ż., u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10: C92.1 „Przewlekła białaczka szpikowa Ph+” określone u pacjentów jako rozpoznanie główne lub współistniejące wyniosła: 48 osób w roku 2015, 46 osób w 2016 r. oraz 43 osoby w 2017 r. (dane za okres od stycznia do września).

Na podstawie wytycznych ASH oszacowano, iż u od 10% do 20% pacjentów pediatrycznych z przewlekłą białaczką szpikową stwierdza się oporność na leczenie imatynibem. W związku z tym, liczebność populacji docelowej może wynosić od 5 do 10 osób. Należy jednak zwrócić uwagę, na dużą niepewność przedstawionych oszacowań. W oszacowaniach założono, że 1 miesiąc leczenia, to cykl trwający 28 dni.

Koszt jednego opakowania leku Tassigna (nilotynib) wynosi [REDACTED] brutto. Trzymiesięczne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leku Tassigna (nilotynib) w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na [REDACTED] brutto (dane kosztowe i czas trwania terapii wg wniosku), natomiast roczne wydatki NFZ na jednego pacjenta przy ciągłym stosowaniu leczenia oszacowano na [REDACTED] brutto.

Przy założeniu zakresu liczebności populacji docelowej od 5 do 10 osób oraz danych kosztowych i czasu trwania terapii zgodnych z wnioskiem, trzymiesięczne wydatki płatnika publicznego będą wynosić od [REDACTED] do [REDACTED] brutto, natomiast roczne wydatki NFZ przy ciągłym stosowaniu leczenia będą wynosić od [REDACTED] do [REDACTED] brutto.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 wytyczne kliniczne odnoszące się do leczenia przewlekłej białaczki szpikowej:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2018 r.,
- European Society for Medical Oncology (ESMO) z 2017 r.
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2013 r.

W referencjach do wytycznych amerykańskich NCCN, odnaleziono publikację opisującą wytyczne American Society of Hematology z 2010 roku (ASH).

Wytyczne ESMO wskazują, że allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych jest opcją leczenia dla pacjentów z wysokim ryzykiem transformacji do zaawansowanej fazy choroby, natomiast wytyczne ASH wskazują, że nie jest rozstrzygnięte, czy allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych powinno być zastosowane bezpośrednio po niepowodzeniu leczenia imatynibem, czy najpierw powinno spróbować się leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej 2. generacji.

Wytyczne polskie nie wskazują na możliwość zastosowania bosutynibu w rozpatrywanym przypadku, natomiast wytyczne NCCN z 2018 roku wskazują, że jest bardzo mało danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania bosutynibu w populacji pediatrycznej.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 06.02.2018 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.277.2018.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tassigna (nilotinib) we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa Ph+ (ICD-10: C92.1) u pacjenta pediatrycznego ze stwierdzoną opornością na leczenie imatinibem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938, z późn. zm.), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 41/2018 z dnia 15 marca 2018 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tassigna (nilotinib) we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa Ph+ (ICD-10: C92.1) u pacjenta pediatrycznego ze stwierdzoną opornością na leczenie imatinibem, raportu nr OT.422.3.2018 Tassigna (nilotinib) we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa Ph+ (ICD-10: C92.1) u pacjenta pediatrycznego ze stwierdzoną opornością na leczenie imatinibem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych oraz Aneksu do opracowania: Tassigna (nilotinib) we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa Ph+ (ICD-10: C92.1) u pacjenta pediatrycznego ze stwierdzoną opornością na leczenie imatinibem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych