



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 127/2020 z dnia 1 czerwca 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tasigna (nilotinib) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna Ph+ (ICD-10: C91.0) z obecnością mutacji V299LL

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tasigna (nilotinib) kapsułki á 200 mg, we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna Ph+ (ICD-10: C91.0) z obecnością mutacji V299LL.*

#### Uzasadnienie

##### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Ostre białaczki limfoblastyczne 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. Klinicznie najważniejsze jest wyróżnienie ALL Ph+ z obecnością translokacji, zwanej chromosomem Philadelphia, której odpowiada obecność fuzji genowej BCR-ABL. Podtyp ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia powstaje na skutek translokacji na długich ramionach chromosomów 9 i 22, t(9; 22)(q34; q11). Produktem jego niekontrolowanej ekspresji jest kinaza tyrozynowa. Komórki z chromosomem Ph mogą rozwijać się w taki sposób, który umożliwia im uniknięcia inhibicji wywołanej przez leki z grupy TKI. Od czasu wystąpienia pierwszych przypadków oporności na imatynib, identyfikuje się punktowe mutacje w domenie kinazy BCR-ABL (m. in. mutacja V299L), zaburzające lub całkowicie znoszące wiązanie leków z grupy TKI.*

*Częstość występowania nowych przypadków ALL wynosi 2/100 000 osób rocznie, z czego dorośli stanowią 20-25%. Częstość występowania podtypu ALL Ph+ zwiększa się wraz z wiekiem pacjentów. Wariant ten występuje u około 20% dorosłej populacji chorych, a u osób >60 roku życia częstość zwiększa się do 35-54%. U dzieci częstość występowania chromosomu Ph wynosi około 3%.*



Zlecenie dotyczy pacjenta z rozpoznaniem ALL PH+ w 06.2013, u którego zastosowano dotychczas następujące leczenie:

- PALG ALL6 (brak efektu),
- dazatynib (całkowita remisja genetyczna i częściowa molekularna),
- allogeniczny przeszczep szpiku (dawca rodzinny),
- aktualnie wznowa choroby.

Stwierdzono mutację V299L w domenie kinazowej BCR-ABL. Rokowanie w przypadku pacjentów po nawrocie choroby wiąże się z bardzo złymi prognozami (NCCN 2020).

Produkt leczniczy Tassigna aktualnie jest refundowany w programie lekowym B.14. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.1)”. Wnioskowane wskazanie, tj. ostra białaczka limfoblastyczna Ph+ (ICD-10: C91.0) z obecnością mutacji V299L jest wskazaniem off –label.

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Nie odnaleziono badań dotyczących zastosowania nilotynibu we wnioskowanym wskazaniu. Brak jest również opinii ekspertów, do których się zwrócono na potrzeby niniejszego opracowania.

Amerykańskie wytyczne NCCN 2020 u pacjentów z nawrotową/oporną ALL Ph+ zalecają m. in. stosowanie inhibitorów TKI, a w przypadku obecności mutacji V299L można zastosować nilotynib lub ponatynib. Wytyczne ESMO2016 i PTOK 2013 wskazują na możliwość zastosowania inhibitorów TKI, m.in. nilotynibu, nie odnoszą się jednak do sposobu postępowania w przypadku występowania mutacji V299L.

#### Bezpieczeństwo stosowania

Zdarzeniami niepożądanymi w trakcie stosowania nilotynibu są:

- obserwowane u  $\geq 5\%$  pacjentów: bóle głowy, nudności, ból w nadbrzuszu, wysypka, świąd, łysienie, ból mięśni i zmęczenie,
- obserwowane u  $< 5\%$  pacjentów: hipofosfatemia (w tym zmniejszenie stężenia fosforu we krwi), hiperbilirubinemia (w tym zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie stężenia lipoproteiny cholesterolu (w tym o małej i dużej gęstości), zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego, zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi.

Na stronie internetowej Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) odnaleziono komunikat i dwa raporty dotyczące działań niepożądanych u pacjentów stosujących nilotynib takich jak: bóle mięśni, ból kości i ból kończyn, zdarzenia okluzyjne w naczyniach krwionośnych i tętnicach, reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz mikroangiopatia zakrzepowa.

### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka. Lek jest rejestrowany w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej z chromosomem Philadelphia, w tym w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie imatynibem.

### Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 90-dniowej nilotynibem terapii wynosi ██████████ brutto. Alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest stosowanie leku ponatynib. Koszt 90-dniowej terapii tym lekiem wynosi ██████████ brutto.

### Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Brak danych o ewentualnej liczbie pacjentów kwalifikujących się do zastosowania wnioskowanego leczenia.

### Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Alternatywną technologią kliniczną wskazaną w wytycznych NCCN 2020 jest ponatynib. Lek Iclusig (ponatynib) jest zarejestrowany m. in. we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna z obecnością chromosomu Philadelphia (Ph+ ALL) z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem i dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I. Bezpieczeństwo stosowania, skuteczność leczenia i jakość życia w trakcie leczenia ponatynibem u pacjentów z CML i Ph+ ALL opornych na lub nietolerujących uprzedniego leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej oceniane są w międzynarodowym wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą otwartą w jednej grupie. Do badania włączono 449 pacjentów, wśród których było 32 pacjentów z Ph+ ALL (kohorta R/I: n=10, kohorta T315I: n=22). Mediana czasu do MaHR (większa odpowiedź hematologiczna) u pacjentów z Ph+ ALL wynosiła 0,7 miesiąca (zakres od 0,4 do 5,5 miesiąca). W momencie składania uaktualnionego raportu, przy minimalnym okresie obserwacji wszystkich pacjentów aktualnie uczestniczących w badaniu wynoszącym 64 miesiące szacowana mediana czasu trwania MaHR u pacjentów Ph+ ALL (mediana okresu leczenia: 2,7 miesiąca), wynosiła 3,2 miesiąca (zakres od 1,8 do 12,8 miesiąca).

### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), opracowania nr: OT.422.47.2020

„Tasigna (nilotynib) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna Ph+ (ICD-10: C91.0) z obecnością mutacji V299LL”, data ukończenia: 27 maja 2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Novartis Europharm Limited, ARIAD Pharma Ltd.*

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Novartis Europharm Limited, ARIAD Pharma Ltd. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Novartis Europharm Limited, ARIAD Pharma Ltd..