

Opinia nr 58/2020**z dnia 4 czerwca 2020 r.****Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji****w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Tassigna (nilotinib) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna Ph+ (ICD-10: C91.0) z obecnością mutacji V299L, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych**

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 2020 poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Tassigna (nilotinib), kapsułki á 200 mg, we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna Ph+ (ICD-10: C91.0) z obecnością mutacji V299L, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), produktu leczniczego Tassigna (nilotinib), kapsułki á 200 mg, we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna Ph+ (ICD-10: C91.0) z obecnością mutacji V299L za zasadne.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio oceniających skuteczność nilotinibu w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej Ph+ (ICD-10: C91.0) z obecnością mutacji V299L, u pacjentów po wznowie i po leczeniu dazatynibem.

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 nilotinib lub ponatinib. Wytyczne ESMO2016 i PTOK 2013 wskazują na możliwość zastosowania inhibitorów TKI, m.in. nilotinibu, nie odnoszą się jednak do sposobu postępowania w przypadku występowania mutacji V299L.

Jednocześnie, wzięto pod uwagę fakt, że wyczerpano dostępne refundowane technologie medyczne, a w opinii eksperta klinicznego zastosowanie leku celowanego daje szansę na uzyskanie odpowiedzi na terapię i wpływa na poprawę jakości życia chorego.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia (MZ) dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tassigna (nilotinib), kapsułki á 200 mg, we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna Ph+ (ICD-10: C91.0) z obecnością mutacji V299L, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, 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 2020 r., poz. 357).

Zgodnie ze zleceniem populację docelową stanowią pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną Ph+ z mutacją V299L w domenie kinazowej BCR-ABL, u których zastosowano:

- protokół PALG ALL6;
- dazatynib;
- allogeniczny przeszczep szpiku.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL – ang. *acute lymphoblastic leukemia*) i chłoniaki limfoblastyczne (LBL – ang. *lymphoblastic lymphoma*) są określane wspólnym mianem nowotworów z komórek prekursorowych limfocytów. 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.

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.

Szczegółowe dane dotyczące liczebności chorych z ALL Ph+ na terenie Polski są niedostępne. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2011 na terenie Polski roku wystąpiło 1555 przypadków nowych zachorowań na białaczki limfoblastyczne (rozpoznanie C91), a z ich powodu zmarło 1301 osób. Zgodnie z danymi Rejestru Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych powstałemu z inicjatywy Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG) w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii (IHT) w 2003 roku, w latach 2004-2006 zgłoszono odpowiednio: 690, 670 i 749 nowych zachorowań na ostre białaczki.

Według Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej 2013, prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby po 5 latach u dorosłych chorych w wieku poniżej 55 lat wynosi 35–60%. U starszych pacjentów jest ono mniejsze i wynosi około 20%. W dobie stosowania TKI i allo-HSCT wyniki leczenia chorych na ALL Ph+ i ALL Ph– są porównywalne. Główną przyczyną niepowodzeń są nawroty, występujące najczęściej do 2 lat od uzyskania odpowiedzi całkowitej. Wystąpienie oporności na przynajmniej jeden lek z grupy TKI w trakcie leczenia (lub oporność istniejąca przed terapią) również skutkuje szczególnie złym rokowaniem.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie ze zleceniem MZ populacja docelowa obejmuje pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną Ph+ (ICD-10: C91.0) z obecnością mutacji V299L po wznowie.

Obecnie zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia na dzień 1 marca 2020 r. w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej ICD-10: C91.0 w ramach katalogu chemioterapii refundowanych jest szereg leków, ale żadna z substancji nie jest wymieniona w wytycznych jako możliwy komparator. Dodatkowo, w ramach programu lekowego B65. „Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ICD-10: C91.0) u pacjentów z Ph+ refundowany jest dazatynib, który u pacjenta już zastosowano.

Mając na względzie powyższe oraz dostępne wytyczne kliniczne jako technologię alternatywną dla leczenia nilotynibem przyjęto ponatynib.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Nilotynib jest silnie działającym inhibitorem aktywności kinazy tyrozynowej Abl onkoproteiny Bcr-Abl, zarówno w liniach komórkowych, jak i pierwotnych komórkach białaczki z chromosomem Philadelphia. Substancja wykazuje wysokie powinowactwo do miejsca wiązania ATP w sposób silnie hamujący niezmutowane białko Bcr-Abl i podtrzymuje aktywność wobec 32/33 zmutowanych form Bcr-Abl opornych na imatynib. W związku z wyżej opisaną aktywnością biochemiczną, nilotynib selektywnie hamuje proliferację i indukuje apoptozę w liniach komórkowych oraz w pierwotnych

Zgodnie z ChPL, produkt leczniczy Tasigna jest wskazany w leczeniu:

- pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej,
- pacjentów dorosłych z CML z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej lub fazie akceleracji, w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie imatynibem. Nie są dostępne dane dotyczące skuteczności u pacjentów z CML w przełomie blastycznym,
- dzieci i młodzieży z CML z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej, w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie imatynibem.

Wnioskowane wskazanie – ALL Ph+ z obecnością mutacji V299L – nie zawiera się w powyżej wymienionych.

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań oceniających skuteczność nilotynibu w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej Ph+ (ICD-10: C91.0) z obecnością mutacji V299L, u pacjentów po wznowie i po leczeniu dazatynibem.

W związku z powyższym sprawdzono również referencje odnalezionych wytycznych klinicznych, zalecających wnioskowaną technologię, jednakże żadna referencja nie dotyczyła omawianej populacji. Odnaleziono publikację Kantarjian 2006, w której oceniano zastosowanie nilotynibu w populacji pacjentów z ALL lub CML Ph+po wcześniejszym leczeniu imatynibem. W grupie 119 analizowanych przypadków opornych na imatynib, 13 chorych stanowiło populację AL Ph+. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 2 pacjentów. Wnioski z badania wskazują na ograniczoną skuteczność nilotynibu u pacjentów ALL Ph+.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z ChPL leku Tasigna do bardzo często ($\geq 1/10$, obserwowane u $\geq 5\%$ pacjentów) występujących działań niepożądanych produktu Tasigna należą: bóle głowy, nudności, ból w nadbrzuszu, wysypka, świąd, łysienie, ból mięśni i zmęczenie.

Do bardzo często ($\geq 1/10$, obserwowane u $< 5\%$ pacjentów) występujących działań niepożądanych produktu Tasigna należą: 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.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Tasigna. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem przedstawionej analizy jest brak dowodów naukowych bezpośrednio odnoszących się do wnioskowanej technologii.

Efektywność technologii alternatywnych

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Iclusig u pacjentów z CML i Ph+ ALL opornych lub nietolerujących uprzedniego leczenia TKI oceniano w jednoramiennym badaniu klinicznym.

Do badania włączono 449 pacjentów, z których 444 kwalifikowało się do analizy z czego 32 pacjentów z Ph+ ALL:

- 10 pacjentów z opornością lub nietolerancją (R/I – ang. *relapse/intolerance*) na TKI;
- 22 pacjentów z T315I;

W powyższym badaniu uzyskano następujące wyniki:

- większą odpowiedź hematologiczną (MaHR – ang. *major hematologic response*) uzyskało 41% pacjentów z czego:
 - 50% w kohorcie R/I;
 - 36% w kohorcie T315I;
- pełną odpowiedź hematologiczną (CHR – ang. *complete hematologic response*) uzyskało 34% pacjentów:
 - 40% w kohorcie R/I;
 - 32% w kohorcie T315I;
- Większość odpowiedzi cytogenetyczną uzyskało 47%:
 - 60% w kohorcie R/I;
 - 41% w kohorcie T315I;
- Mediana czasu do uzyskania MaHR wynosiła 0,7 miesiąca u pacjentów BP-CML i Ph+ ALL (nie przedstawiono wyników jedynie dla ALL Ph+);
- Mediana czasu trwania MaHR u pacjentów ALL Ph+ 3,2 miesiąca (zakres: 1,8 msc vs 12,8 msc).

Dla wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu fazy II zależność między wielkością dawki a parametrami bezpieczeństwa wskazuje na znaczący wzrost częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 (niewydolność serca, zakrzepica tętnicza, nadciśnienie, małopłytkowość, zapalenie trzustki, neutropenia, wysypka, zwiększenie aktywności ALAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności lipazy, mielosupresja, artralgia) w zakresie dawek 15 do 45 mg raz na dobę.

Ocena konkurencyjności cenowej

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt brutto 3 cykli terapii wynosi: [REDACTED]. Koszt ten [REDACTED] na podstawie Obwieszczenia MZ.

Z uwagi na brak innych danych cenowych, przy wyliczaniu kosztów dla ponatynibu (stanowiącego komparator) wykorzystano cenę leku pochodzącą z analizy weryfikacyjnej Agencji dotyczącej oceny leku Iclusig w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.1). Jednak należy zaznaczyć, że jest to jedynie propozycja cenowa podmiotu odpowiedzialnego, a nie rzeczywista cena technologii alternatywnej. Koszt 3-miesięcznej terapii tym lekiem wynosi: [REDACTED].

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leków (w tym RSS).

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

Ekspert kliniczny wskazał iż rozmiar populacji docelowej jest trudny do oszacowania ze względu na brak danych dotyczących częstości występowania mutacji V299L. Ekspert wskazał iż przypuszczalnie populacja docelowa może wynosić mniej niż 10 chorych. Uwzględniając koszt przedstawione w zleceniu to finansowanie wnioskowanej technologii u 10 chorych przez 3 miesiące wynosić będzie [REDACTED].

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

W odnalezionych wytycznych klinicznych w leczeniu pacjentów z DRP:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2019;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019/2020;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2013;

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013 nie odnoszą się bezpośrednio do stosowania nilotynibu we wnioskowanej populacji, jedynie wskazują, że należy stosować inhibitory TKI. Nie precyzują ponadto jaki powinien być algorytm postępowania w przypadku wznowy oraz nie odnoszą się do mutacji V299L. Również wytyczne PALG 2018 nie wskazują algorytmu postępowania u chorych z ALL Ph+ po wznowie.

Europejskie wytyczne European Society for Medical Oncology (ESMO) 2016 wskazują, że w przypadku pacjentów z nawrotową/oporną ALL Ph+ można zastosować: inhibitory TKI (dazatynib, imatynib, ponatynib, nilotynib), blinatumomab (w przypadku B-ALL), inotuzomab (w przypadku B-ALL) lub allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (allo-SCT). Jednakże wytyczne te nie odnoszą się bezpośrednio do mutacji V299L.

Amerykańskie wytyczne National Comprehensive Cancer Network (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 (przy obecności mutacji V299L przeciwwskazany jest dazatynib i bosutynib).

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia: 05.05.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.1093.2020.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu Tasigna (nilotynib) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna Ph+ (ICD-10: C91.0) z obecnością mutacji V299LL, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357), na podstawie 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 oraz Raportu nr OT.422.47.2020. Tasigna (nilotinib) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna Ph+ (ICD-10: C91.0) z obecnością mutacji V299LL. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych