

## Opinia nr 72/2020

z dnia 25 czerwca 2020 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Sprycel (dazatynib) we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa Ph+ (ICD-10: C92.1) u pacjenta pediatrycznego z obecnością mutacji G250E, 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 Sprycel (dazatynib) we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa Ph+ (ICD-10: C92.1) u pacjenta pediatrycznego z obecnością mutacji G250E, 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 Sprycel (dazatynib) we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa Ph+ (ICD-10: C92.1) u pacjenta pediatrycznego z obecnością mutacji G250E, za zasadne.

Pod uwagę wzięto wyniki oceny klinicznej oraz treść odnalezionych wytycznych. Odnaleziono 3 otwarte, nierandomizowane badania – CA180-226 (faza II), CA180-018 (faza I), CA180-038 (faza I) oraz 1 retrospektywne badanie Kurosawa 2018, które uwzględniały populacje dzieci i młodzieży z przewlekłą białaczką szpikową (CML-CP – ang. chronic myeloid leukemia – chronic phase) otrzymujące dazatynib po wcześniejszym leczeniu imatynibem (II linia leczenia TKI).

W ramach przedstawionych badań mediana przeżycia całkowitego, jak i mediana przeżycia wolnego od progresji nie zostały osiągnięte. Zgodnie z wynikami badania CA180-226 progresja choroby wystąpiła u siedmiu z 29 pacjentów (24%), w 48 miesiącu wskaźnik OS wynosił 96%.

W ramach Charakterystyki Produktu Leczniczego Sprycel przedstawiono analizę obejmującą łączną populację CML-CP z nietolerancją lub opornością na wcześniejsze leczenie imatynibem, która liczyła 46 pacjentów (17 z badania I fazy i 29 z badania II fazy). Zgodnie z tą analizą dla okresu obserwacji wynoszącego nie mniej niż 24 miesiące: całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CCyR – ang. complete cytogenetic response) osiągnęło 82,6% pacjentów, większą odpowiedź cytogenetyczną (MCyR – ang. major cytogenic response) odnotowano u 89,1 % pacjentów, większa odpowiedź molekularna (MMR – ang. major molecular response) wystąpiła u 52,2% chorych.

Wytyczne Children's Oncology Group (COG) CML Working Group z 2019 r. odnoszące się do leczenia CML w populacji pediatrycznej zalecają stosowanie dazatynibu.

Wobec powyższego zastosowanie terapii we wnioskowanej populacji w trybie ratunkowego dostępu do technologii lekowej jest uzasadnione.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia (MZ) dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Sprycel (dazatynib) we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa Ph+ (ICD-10: C92.1), 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 pediatryczni z przewlekłą białaczką szpikową Ph+ obecnością mutacji G250E, u których wystąpiła oporność na leczenie imatynibem, bosutynibem oraz nilotynibem. Dodatkowo podano informacje, że w ramach wnioskowanej populacji po leczeniu dazatynibem wystąpiła bardzo dobra reakcja molekularna i cytogenetyczna.

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Przewlekła białaczka szpikowa (CML – ang. *chronic myeloid leukemia*) to nowotwór mieloproliferacyjny, którego istotą jest klonalny rozrost nowotworowo zmienionej wielopotencjalnej komórki macierzystej szpiku wskutek obecności genu fuzyjnego BCR-ABL1 zlokalizowanego na chromosomie Philadelphia.

Roczna zapadalność na przewlekłą białaczkę szpikową wynosi około 1-1,5/100 000 osób z populacji ogólnej. Stanowi ona ok. 15% białaczek u dorosłych. Chorobę częściej rozpoznaje się u mężczyzn niż u kobiet (1,3:1). Szczyt zachorowań przypada na 5. dekadę życia, ale może wystąpić w każdym wieku; dzieci chorują rzadko.

Po 7 latach leczenia imatynibem odsetek całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej wynosi 82%, natomiast odsetek przeżyć wolnych od progresji choroby do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego odpowiednio 81% i 94% (dane z badania). Odsetek chorych, u których występuje progresja do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego jest największy w 2. roku terapii (2,8%), a następnie się zmniejsza i w 7. roku terapii wynosi 0,4%.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Mając na względzie wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów należy wskazać, że brak jest obecnie, poza finansowanymi ze środków publicznych, alternatywnych opcji leczenia w ocenianym wskazaniu w populacji dzieci i młodzieży.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Dazatynib wpływa na aktywność kinazy BCR-ABL oraz rodziny kinaz SRC i równocześnie hamuje też inne, liczne, wybrane kinazy onkogenne, w tym c-KIT, kinazy receptora efryny (EPH) oraz receptora

PDGFβ. 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.

Zgodnie z ChPL, produkt leczniczy Sprycel jest wskazany:

- do leczenia dorosłych pacjentów z:
  - nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML – ang. *chronic myelogenous leukemia*) z chromosomem Philadelphia (Ph+ – ang. *Philadelphia chromosome positive*) w fazie przewlekłej (CP – ang. *chronic phase*);
  - 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 imatynibem,
  - ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL – ang. *acute lymphoblastic leukaemia*) z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.
- do leczenia dzieci i młodzieży z:
  - nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej (Ph+ CML CP – ang. *Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukaemia in chronic phase*) lub Ph+ CML CP w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie imatynibem.
  - nowo rozpoznaną Ph+ ALL w skojarzeniu z chemioterapią.

Wnioskowane wskazanie zawiera się w zarejestrowanych wskazaniach.

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

W ramach analizy klinicznej przedstawiono:

- 3 otwarte nierandomizowane badania:
  - CA180-226 (faza II) – celem badania była ocena bezpieczeństwa oraz skuteczności dazatynibu w tabletkach i proszku do sporządzania zawiesiny doustnej (PFOS) w populacji pediatrycznej z białaczką (CML i ALL). Do badania włączono 29 pacjentów z CML-CP z opornością lub nietolerancją na imatynib, mediana okresu obserwacji w tej grupie wynosiła 62,4 msc (zakres: 8,0 – a 90,9);
  - CA180-018 (faza I) – celem badania było ustalenie zalecanej dawki dobowej dazatynibu (QD) oraz ocena skuteczności badanego leku w przypadku nawrotowej lub odpornej na wcześniejsze leczenie białaczki (CML i ALL) u dzieci i młodzieży (1-21 r.ż.). W badaniu zwrócono również uwagę na: skutki uboczne leku oraz parametry farmakokinetyczne. Do badania włączono 17 pacjentów z CML-CP Ph+ z opornością lub nietolerancją leczenia imatynibem. Mediana okresu obserwacji w tej grupie wynosiła 24,11 mcy (zakres: 2,27; 50,63);
  - CA180-038 (faza I) – celem badania oprócz oceny toksyczności i maksymalnej tolerowanej dawki dazatynibu w populacji pediatrycznej z białaczką (CML i ALL), była również wstępna ocena aktywności przeciwnowotworowej leku. Do badania włączono 9 pacjentów pacjenci z CML Ph+ oporną na imatynib. Mediana liczby cykli wynosiła 3 (zakres: 1; 20);
- 1 retrospektywne badanie Kurosawa 2018 w którym przeanalizowano odpowiedzi kliniczne i działania niepożądane stosowania TKI drugiej generacji (w tym dazatynibu), po leczeniu imatynibem w populacji pediatrycznej w fazie przewlekłej (CP) przewlekłej białaczki szpikowej

(CML). W badaniu przeprowadzono retrospektywną analizę 256 pacjentów w wieku <20 lat z diagnozą CML w latach 1996–2011 w Japonii, w tym łącznie 152 przypadki pacjentów, którzy otrzymali imatynib jako leczenie pierwszego rzutu.

Włączone badania obejmowały populację szerszą niż oceniana, dlatego poniżej przedstawiono wyniki dotyczące wyłącznie populacji/kohort leczonych dazatynibem z przewlekłą białaczką szpikową i opornością na lub nietolerancją imatynibu.

W ramach powyższych badań posłużono się następującymi punktami końcowymi:

- cCHR – ang. *confirmed complete hematologic response*, całkowita odpowiedź hematologiczna;
- CCyR – ang. *complete cytogenetic response*, całkowita odpowiedź cytogenetyczna;
- CMR – ang. *complete molecular response*, całkowita odpowiedź molekularna;
- MCyR – ang. *major cytogenetic response*, większa odpowiedź cytogenetyczna;
- MMR – ang. *major molecular response*, większa odpowiedź molekularna;
- OS – ang. *overall survival*, przeżycie całkowite;
- PFS – ang. *progression free survival*, przeżycie wolne od progresji.

#### Skuteczność kliniczna

##### CA180-226 – badanie nierandomizowane fazy II

Zgodnie z badaniem CA180-226 w populacji pediatrycznej z CML-CP ze stwierdzoną opornością na lub nietolerancją imatynibu, wskaźnik potwierdzonej całkowitej odpowiedzi hematologicznej CHR (cCHR) osiągnięty w dowolnym momencie leczenia wyniósł 93% (95% CI, 77,2 do 99,2); mediana czasu do cCHR wyniosła 0,7 miesiąca (95% CI, 0,5 do 1,8). Natomiast mediana czasu do większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR) wyniosła 3,1 miesiąca (95% CI, 2,8 do 4,1), a mediana czasu do całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR) - 3,9 miesiąca (95% CI, 2,8 do 5,6). Mediany czasu trwania MCyR oraz CCyR nie zostały osiągnięte.

Wskaźnik odpowiedzi cytogenetycznej MCyR dla populacji pediatrycznej z CML-CP ze stwierdzoną opornością na/nietolerancją imatynibu wynosił 89,7% (95% CI: 72,6-97,8). W 12. miesiącu obserwacji MMR wynosił 41%, a CMR 7%, natomiast w 24 miesiącu odpowiednio 55% i 17%. Mediana czasu do MMR nie została oszacowana.

Mediany PFS i OS nie zostały osiągnięte. W okresie analizy progresja choroby wystąpiła u siedmiu z 29 pacjentów (24%). Określonymi w protokole przyczynami progresji były utrata MCyR (n = 3), utrata CHR (n = 2) i rozwój CML-BP (n = 2). W 48 miesiącu PFS wyniósł 78%. Podobne wyniki zaobserwowano dla DFS. Odnotowano jeden zgon - pacjent zmarł w wyniku krwawienia w obrębie przewodu pokarmowego rok po zakończeniu leczenia dazatynibem (utrata MCyR przed śmiercią). W 48 miesiącu wskaźnik OS wynosił 96%.

Mutacje BCR-ABL1 oceniano zarówno na początku badania, jak i w czasie progresji choroby, niepowodzenia leczenia lub zakończenia leczenia. Sześciu spośród 27 pacjentów (22%) ocenianych na początku miało mutacje (E255K, F317L, F359V [n = 2], V379I, Y253H); pięciu miało cCHR. Spośród dziewięciu pacjentów z ocenionych pod koniec leczenia u trzech stwierdzono mutacje (E255K, F317L, T315A). Pacjenci z mutacjami E255K i F317L mieli takie same mutacje na początku i na końcu leczenia. Nie było pacjenta z więcej niż jedną mutacją. Mutacje w BCR-ABL1, takie jak T315, F317 i V299, są obecnie uważane za związane z opornością na dazatynib.

##### CA180-018 – badanie nierandomizowane fazy I

Zgodnie z wynikami badania skumulowane wskaźniki odpowiedzi CHR, MCyR i CCyR wyniosły odpowiednio 94%, 88% i 82%. W 12. tygodniu MCyR osiągnięto u 8 pacjentów (47%), a w 24. tygodniu

u 14 (82%). Wszyscy pacjenci w tej grupie byli oceniani pod kątem skumulowanej odpowiedzi molekularnej, 8 pacjentów (47%) osiągnęło MMR, z czego 4 (24%) miało CMR. Mediana czasu trwania CHR i MCyR nie została osiągnięta. Pacjenci leczeni dazatynibem w dawce 60 mg/m<sup>2</sup> raz na dobę, mieli niższe wskaźniki skumulowanego całkowitego CCyR (72,7% vs 100%), skumulowanego potwierdzonego ogólnego CHR (90,9% vs 100%), ale wyższe wskaźniki skumulowanego MMR (54,5% vs 33,3%) i skumulowanego CMR (27,3% vs 16,7%) w porównaniu z pacjentami, którzy rozpoczęli leczenie od dawki 80 mg/m<sup>2</sup> raz na dobę. Jeden pacjent miał wcześniej istniejącą mutację BCR-ABL G250E; w jego przypadkach osiągnięto CHR i CcyR, a leczenie dazatynibem trwało dłużej niż 3 lata.

Mediany PFS oraz OS w populacji dzieci i młodzieży (1-21 r.ż.) z CML-CP Ph+ i opornością na lub nietolerancją imatynibu nie zostały osiągnięte.

#### CA180-038 – badanie nierandomizowane fazy I

Zgodnie z wynikami badania wszystkich dziewięciu ocenianych pacjentów uzyskało odpowiedź na leczenie, u dwóch pacjentów wystąpiło zmniejszenie blastów w szpiku kostnym i niewielka lub minimalna odpowiedź cytogenetyczna. Mediana liczby cykli wyniosła trzy (1-20 cykli). Mediana czasu do uzyskania najlepszej odpowiedzi wyniosła trzy cykle (1-3 cykli) u pacjentów, którzy osiągnęli CR cytogenetyczny. U pięciu pacjentów z CML wykonano przeszczepienie komórek macierzystych po leczeniu dazatynibem. Dwóch pacjentów, którzy zakończyli badanie z powodu nietolerowanej toksyczności, leczono niższymi dawkami dazatynibu, a dwóch pacjentów nie miało dostępnych danych dotyczących późniejszego leczenia.

#### Kurosawa 2018 – badanie retrospektywne

Z włączonych do analizy 152 pacjentów, 31 zmieniło terapię z imatynibu na Inhibitor kinazy tyrozynowej (TKI – ang. *tyrosine kinase inhibitor*) drugiej generacji, przy czym u 5 pacjentów przeprowadzono transplantację komórek krwiotwórczych (HSCT – ang. *hematopoietic stem cell transplantation*), a 26 kontynuowało terapię TKI. Wszyscy pacjenci leczeni dazatynibem osiągnęli lub utrzymywali CCyR, dwóch pacjentów przerwało leczenie dazatynibem i przeszło na terapię innym TKI, a trzech otrzymało HSCT (z powodu progresji do fazy blastycznej podczas leczenia imatynibem, słabej odpowiedzi na dazatynib i zdarzeń niepożądanych związanych z układem mięśniowo-szkieletowym). Nie stwierdzono progresji do fazy blastycznej i zaawansowanej na terapii dazatynibem. Jeden pacjent leczony dazatynibem zmarł z powodu powikłań po HSCT.

#### *Bezpieczeństwo*

#### CA180-226 – badanie nierandomizowane II fazy

W populacji pediatrycznej z CML-CP ze stwierdzoną opornością na/nietolerancją imatynibu zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events, AEs*) dowolnego stopnia stwierdzono u 26 pacjentów (90%), a u 11. (38%) zdarzenia były w stopniu 3. lub 4. Najczęściej raportowanymi AEs dowolnego stopnia były nudności lub wymioty (31%), pozostałe AEs to bóle mięśni lub bóle stawów (17%), zmęczenie (14%), wysypka (14%), biegunka (14%), krwotok (10%), zdarzenia niepożądane związane ze wzrostem kości i rozwojem u dzieci (10%), duszność (10%), obrzęk powierzchowny (3%), zastoinowa niewydolność serca lub zaburzenia czynności serca (3%). Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono u 5 pacjentów (17%), w tym neutropenię (n=2), anemię, dysfunkcję lewej komory, nieprawidłową czynność wątroby, infekcję, przedawkowanie (po jednym zdarzeniu). Nie stwierdzono żadnego przypadku wysięku opłucnowego, wysięku osierdziowego, obrzęku płuc, nadciśnienia płucnego lub tętniczego nadciśnienia płucnego. Związane z dazatynibem zdarzenia niepożądane w zakresie wzrostu kości i rozwoju dzieci zostały zgrupowane razem i mają status danych niedojrzałych.

Zdarzenia w stopniu 1/2 odnotowano u pięciu na 113 pacjentów (4%) z CML-CP (populacja ogólna badania, w tym pacjenci nowo zdiagnozowani). Poważne zdarzenia niepożądane związane z dazatynibem zgłoszono u pięciu pacjentów (17%). Nie raportowano żadnych podejrzewanych, nieoczekiwanych poważnych działań niepożądanych. Stwierdzono jedno zdarzenie niepożądane

związane z dazatynibem prowadzące do przerwania leczenia. (nadwrażliwość na lek 3. stopnia, która ustąpiła po odstawieniu leku).

W abstrakcie konferencyjnym Patterson 2019 retrospektywnie oceniono wpływ dazatynibu na rozwój i funkcje endokrynne populacji pediatrycznej z CML-CP ze stwierdzoną opornością na/nietolerancją imatynibu włączonej do próby CA180-226. Autorzy pracy wnioskuje, że dazatynib nie wpływa lub ma minimalny wpływ na BMI i densytometrię kości.

#### CA180-018 – badanie nierandomizowane fazy I

Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u jednego pacjenta w każdej grupie. Zdarzenia niepożądane 3.-4. stopnia wystąpiły u 4 (36,4%) pacjentów w grupie otrzymującej dazatynib w dawce 60 mg, a u dwóch (33,3%) w grupie otrzymującej 80 mg. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym w grupie otrzymującej dazatynib w dawce 60 mg były nudności i wymioty – 4 pacjentów (36,4%), a w grupie wyższej dawki była to biegunka – 4 pacjentów (66,7%).

#### Kurosawa 2018 – badanie retrospektywne

Zgodnie z wynikami badania w grupie dzieci i młodzieży z CML (w wieku <20 lat) stosujących dazatynib w II linii leczenia po uprzedniej terapii imatynibem najczęściej raportowano bóle stawów (47%) i bóle mięśni (33%). Odnotowano dwa zdarzenia niepożądane stopnia 3-4.: ból stawów i podwyższony poziom kinazy kreatynowej.

#### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

Zgodnie z ChPL Sprycel do:

- bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących zdarzeń niepożądanych należy: zakażenia (w tym bakteryjne, wirusowe, grzybicze, niespecyficzne), mielosupresja (w tym niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość), bóle głowy, krwotok, wysięk w jamie opłucnej, duszność, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, wysypka skórna, bóle kostno-mięśniowe, obrzęk obwodowy, zmęczenie, gorączka, obrzęk twarzy.
- często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) występujących zdarzeń niepożądanych należy: zapalenie płuc (w tym bakteryjne, wirusowe oraz grzybicze), zakażenia/zapalenie górnych dróg oddechowych, zakażenia wirusem Herpes (w tym cytomegalowirusem - CMV), zakażenia przewodu pokarmowego, posocznica/sepsa (w tym niezbyt częste przypadki zakończone zgonem), neutropenię z gorączką, zaburzenia łąknienia, hiperurykemia, depresja, bezsenność, neuropatia (w tym neuropatia obwodowa), zawroty głowy, zaburzenia smaku, senność, zaburzenia widzenia (w tym zaburzenia widzenia, zamglone widzenie i zmniejszenie ostrości wzroku), 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, kaszel, 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.

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Produkt leczniczy Sprycel jest zarejestrowany m.in. w leczeniu dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej (ang. Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukaemia in chronic phase, Ph+ CML CP) lub Ph+ CML CP

w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie imatynibem. Wnioskowane wskazanie zawiera się powyższym, co oznacza, że relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna.

#### *Ograniczenia analizy*

Podstawowym ograniczeniem przedstawionym wyników jest brak randomizowanych badań klinicznych odnoszących się do skuteczności wnioskowanej terapii. Dodatkowo należy wskazać następujące ograniczenia:

- nie odnaleziono badań zawierających dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dazatynibu w populacji pediatrycznej z mutacją G250E, która determinuje oporność na leczenie bosutynibem oraz nilotynibem (z wyjątkiem jednego pacjenta w badaniu CA180-018). Wnioskowana terapia dotyczy zatem linii leczenia po niepowodzeniu terapii imatynibem w sytuacji stwierdzonej oporności na bosutynib i nilotynib. Powyższe wyniki dotyczą skuteczności i bezpieczeństwa dazatynibu stosowanego w drugiej linii leczenia z zastosowaniem TKI, po uprzednim leczeniu imatynibem, bez danych na temat mutacji G250E.
- dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa dotyczą zarówno populacji pediatrycznej (<18 r.ż.), jak i populacji w wieku 18-21 r.ż.
- przedstawione w niniejszym opracowaniu dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa dazatynibu w populacji pediatrycznej z CML-CP oporną na / z nietolerancją imatynibu opierają się na kohortach o relatywnie małej liczbie pacjentów (9-29 pacjentów).
- dane pochodzą z badań niskiej jakości: otwartych, nierandomizowanych badań fazy I-II i z badania retrospektywnego.
- w badaniach uwzględniono pacjentów, którzy przed terapią dazatynibem, oprócz imatynibu, stosowali również inne interwencje, takie jak przeszczepienie komórek macierzystych, interferon, hydroksymocznik, anagrelid, chemoterapię.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Nie zidentyfikowano terapii alternatywnych.

#### **Ocena konkurencyjności cenowej**

W załączniku do zlecenia MZ podano, że koszt netto jednego opakowania wynosi [REDAKTOWANE] (100 mg, 30 szt., EAN: 05909990671601), a koszt netto wnioskowanej terapii to [REDAKTOWANE] (3 opakowania leku).

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**

Według opinii eksperta klinicznego, przewidywana roczna liczba pacjentów, u których można zastosować ocenianą technologię lekową, to „pojedynczy pacjenci”. Ze względu na brak dostępnych precyzyjnych danych na temat populacji wnioskowanej, odstąpiono od oszacowania wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

#### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 wytycznych odnoszących się do CML:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2020 r.;

- Polish Adult Leukemia Group (PALG) z 2013 r.;
- EuropeanLeukemia Net 2020;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) z 2017 r.;
- The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020 r.;
- Children's Oncology Group (COG) CML Working Group z 2019 r.

Jednakże jedynie COG 2019 odnosiła się do populacji pediatrycznej. Wskazano w niej, że w zależności od dostępności, w I linii można zastosować imatynib, dazatynib lub nilotynib. Odpowiedź na leczenie TKI jest określana przez pomiar odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej oraz molekularnej.

W razie niepowodzenia leczenia (utrata wcześniejszej odpowiedzi lub progresja do AP lub BP) zaleca się wykonanie analizy mutacji, w celu osiągnięcia kamieni milowych terapii (odpowiedź suboptymalna).

Zaleca się przejście na inny TKI w przypadku nietolerancji, toksyczności, oporności lub niepowodzenia terapii na inny TKI.

U pacjentów pediatrycznych zaleca się w przypadku progresji do BP lub AP, wykonanie SCT. Zabieg można rozważyć także u pacjentów, u których terapia dwoma TKI się nie powiodła lub wystąpiła nietolerowana toksyczność na TKI.

#### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia: 26.05.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.378.2020.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu Sprycel (dazatynib), we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa Ph+ (ICD10: C92.1) u pacjenta pediatrycznego z obecnością mutacji G250E, 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 149/2020 z dnia 22 czerwca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Sprycel (dazatynib) we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa Ph+ (ICD-10: C92.1) u pacjenta pediatrycznego z obecnością mutacji G250E oraz Raportu nr OT.422.61.2020. Sprycel (dazatynib) we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa Ph+ (ICD-10: C92.1). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

**PREZES**

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*