

Opinia nr 147/2020

z dnia 4 listopada 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku
Sprycel, (dasatynib) we wskazaniu: wznowa ostrej białaczki
limfoblastycznej po allogenicznym przeszczepieniu
krwiotwórczych komórek macierzystych (ICD-10: C91.0),
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 2020 r., poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Sprycel, (dasatynib) we wskazaniu: wznowa ostrej białaczki limfoblastycznej po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (ICD-10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych Sprycel, (dasatynib) we wskazaniu: wznowa ostrej białaczki limfoblastycznej po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (ICD-10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Do analizy klinicznej włączono 1 badanie kliniczne, w którym dasatynib stosowano w skojarzeniu z HyperCVAD (hiperfrakcjonowany cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon) w populacji dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL – ang. *acute lymphoblastic leukemia*) z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz przewlekłą białaczką szpikową (CML – ang. *chronic myelogenous leukemia*) w fazie blastycznej w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii imatynibem (Benjamini 2014).

U pacjentów z ALL Ph+ wykazano, że stosowanie dasatynibu w skojarzeniu z HyperCVAD pozwoliło na uzyskanie 68% odsetka odpowiedzi w zakresie całkowitej odpowiedzi hematologicznej. Analiza przeżycia całkowitego wykazała, że mediana czasu przeżycia wyniosła 9 miesięcy. W 52-miesięcznym okresie obserwacji przeżyło 2 pacjentów (11%), natomiast 26% z ALL Ph+ przeżyło okres 3 lat.

U pacjentów z CML-LB wykazano, że stosowanie dazatynibu w skojarzeniu z HyperCVAD pozwoliło na uzyskanie 73% odsetka odpowiedzi w zakresie całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR). Mediana czasu trwania odpowiedzi całkowitej i przeżycia całkowitej nie została osiągnięta. W 37,6 miesięcznym okresie obserwacji przeżyło 11 pacjentów, natomiast 68% z CML-LB przeżyło okres 3 lat.

We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych u pacjentów z ostrą białaczką limfatyczną z obecnością chromosomu Filadelfia zaleca się stosowanie dazatynibu w przypadku oporności na imatynib.

Mając na uwadze powyższe przesłanki oraz charakterystykę wnioskowanej populacji (allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych nastąpiło w przebiegu kryzy limfoblastycznej przewlekłej białaczki szpikowej) w ocenie Prezesa Agencji finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych jest uzasadnione.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Sprycel, (dasatynib) we wskazaniu: wznowa ostrej białaczki limfoblastycznej po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (ICD-10: C91.0), 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 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami przekazanymi w zleceniu MZ populację docelową stanowią pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Filadelfia (Ph+) z objawami choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (aGvHD – ang. *Acute Graft-versus-Host Disease*), u których allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych nastąpiło w przebiegu kryzy limfoblastycznej przewlekłej białaczki szpikowej.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL – ang. *acute lymphoblastic leukemia*) Ph+ uważano za szczególnie źle rokujący podtyp białaczki i w większości protokołów klasyfikowano chorych z ALL Ph+ jako grupę bardzo dużego ryzyka. Według Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) 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%. Aktualnie 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 (CR – ang. *complete response*).

Jednocześnie zgodnie z wytycznymi NCCN 2020 rokowanie w przypadku pacjentów po nawrocie choroby wiąże się z bardzo złymi prognozami. Dodatkowo, wystąpienie oporności na przynajmniej jeden lek z grupy TKI w trakcie leczenia (lub oporność istniejąca przed terapią) również skutkuje szczególnie złym rokowaniem.

Przewlekła białaczka szpikowa (CML – ang. *chronic myelogenous leukemia*) jest jednym z przewlekłych nowotworów mieloproliferacyjnych układu krwiotwórczego. Jego istotą jest klonalny rozrost wielopotencjalnej, nowotworowo zmienionej komórki macierzystej, zawierającej nieprawidłowy gen fuzyjny BCR/ABL1, powstający na chromosomie 22. (tzw. chromosom Filadelfia [Ph, Philadelphia]) w rezultacie wzajemnej translokacji między chromosomami 9. i 22. pary.

W chwili rozpoznania CML najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest faza choroby. Faza akceleracji i kryzy blastycznej charakteryzują się dużą opornością na leczenie.

Alternatywne technologie medyczne

Mając na względzie wytyczne kliniczne oraz charakterystykę wnioskowanej populacji można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

In vitro, dazatynib wykazuje aktywność w liniach komórek białaczkowych, reprezentujących odmiany zarówno białaczki wrażliwej jak i odpornej na imatynib. Badania przedkliniczne wskazują, że dazatynib może przełamać oporność wynikającą ze zwiększonej ekspresji BCR-ABL, z mutacji domeny kinazy BCR-ABL, aktywacji alternatywnych dróg sygnalizacyjnych obejmujących kinazy rodziny SRC (LYN, HCK) oraz zwiększoną ekspresję genu determinującego oporność wielolekową. Dodatkowo, dazatynib hamuje kinazy rodziny SRC w stężeniach subnanomolarnych.

In vivo, w kilku oddzielnych eksperymentach z zastosowaniem mysiego modelu CML, dazatynib zapobiegał progresji fazy przewlekłej CML do fazy blastycznej i przedłużał czas przeżycia myszy z komórkami CML przeniesionymi od pacjentów i umiejscowionymi w różnych miejscach, w tym także w ośrodkowym układzie nerwowym.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Sprycel jest wskazany w leczeniu:

- nowo rozpoznanej CML z chromosomem Philadelphia (ang. Philadelphia chromosome positive, Ph+) w fazie przewlekłej (ang. chronic phase, CP),
- CML w fazie przewlekłej, w fazie akceleracji lub w fazie przełomu blastycznego w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie imatynibem,
- ALL z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.

Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia dazatynibem w dawce 100 mg na dobę pacjenta ze wznową ostrą białaczką limfoblastyczną po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych w przebiegu kryzy limfoblastycznej przewlekłej białaczki szpikowej, natomiast wskazanie zarejestrowane dla produktu leczniczego Sprycel dotyczy między innymi leczenia dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii. Wnioskowane wskazanie jest zgodne z rejestracją produktu Sprycel.

Zgodnie z ChPL zalecana dawka początkowa dazatynibu w fazie przewlekłej CML wynosi 100 mg raz na dobę. Natomiast zalecana dawka początkowa dazatynibu w fazie akceleracji, mieloblastycznej lub limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego (faza zaawansowana) CML, lub w ostrej białaczce limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+ ALL) wynosi 140 mg raz na dobę. Dawkowanie zaproponowane we wniosku na RDTL (DAZ 100 mg na dobę) jest nie zgodne z dawkowaniem opisanym w ChPL dla CML w BP i ALL Ph+.

ChPL Sprycel dopuszcza zmniejszenie zalecanej dawki w leczeniu CML w fazie przełomu blastycznego i ALL Ph+ w następujących sytuacjach: cytopenia nie związana z białaczką, wystąpienie niehematologicznych działań niepożądanych, wysięk w jamie opłucnej, jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4.

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

Nie odnaleziono badań odnoszących się do wnioskowanej technologii. Odnaleziono jedno badanie Benjamini 2014, w którym dazatynib (w dawce 100 mg raz na dobę) stosowano w skojarzeniu z HyperCVAD (hiperfrakcjonowany cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna,

deksametazon) chemioterapią u dorosłych pacjentów z CML i z ALL Ph+ z opornością lub nietolerancją wcześniejszej terapii imatynibem. Pomimo informacji o zastosowaniu terapii skojarzonej, zdecydowano się włączyć badanie Benjamini 2014 do przeglądu ze względu na zgodność zastosowanej dawki DAZ dodatkowo populacja w badaniu wydaje się szersza i tym samym obejmuje populację z wniosku.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono również jednoramienne badanie prospektywne (Benjamini 2014), w którym oceniano dazatynib w dawce 100 mg QD w skojarzeniu w populacji 34 pacjentów z ALL Ph+ w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii. Do badania włączono 34 pacjentów, w tym 19 z Ph+ ALL i 15 z CML-LB. Mediana wieku dla 19 pacjentów z ALL wyniosła 52 lata (zakres: 21–77), natomiast dla 15 pacjentów z CML-LB mediana wieku wyniosła 47 lat (zakres 26-71).

Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 1, obejmowała następujące technologie: hiperCVAD z imatynibem (n = 11), przeszczep w pierwszym CR (n=4), chemioterapia inna niż hiperCVAD (n = 12), monoterapia TKI innym niż dazatynib (n = 9) oraz leki badane (n = 2).

Skuteczność

Wyniki dla subpopulacji ALL Ph+

W prospektywnym jednoramiennym badaniu *Benjamini 2014* wykazano, że stosowanie dazatynibu w skojarzeniu z HyperCVAD pozwoliło na uzyskanie 68% odsetka odpowiedzi w zakresie całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR – ang. *complete hematologic response*), 94% pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CcyR – ang. *complete cytogenetic response*), u 47% odnotowano całkowitą odpowiedź molekularną (CMR – ang. *complete molecular response*) a u 35% dużą odpowiedź molekularną (MMR – ang. *major molecular response*).

W analizowanym badaniu *Benjamini 2014* wykazano, że 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.

Wyniki dla subpopulacji CML-LB

W prospektywnym jednoramiennym badaniu Benjamini 2014 wykazano, że stosowanie dazatynibu w skojarzeniu z HyperCVAD pozwoliło na uzyskanie 73% odsetka odpowiedzi w zakresie całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR), 71% pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CCyR), u 36% odnotowano całkowitą odpowiedź molekularną (CMR) a u 36% dużą odpowiedź molekularną (MMR).

Mediana czasu trwania CR i przeżycia całkowitego (OS – ang. *overall survival*) nie została osiągnięta. W 37,6 miesięcznym okresie obserwacji przeżyło 11 pacjentów, natomiast 68% z CML-LB przeżyło okres 3 lat.

W badaniu Benjamini 2014 dziewięciu pacjentów poddano allogenicznemu przeszczepowi komórek macierzystych (ALL n=2; CML-LB n=7). Jeden pacjent z ALL wcześniej poddany przeszczepowi otrzymał wlew limfocytów dawcy (DLI).

Bezpieczeństwo

W badaniu Benjamini 2014 toksyczność 3. i 4. stopnia obejmowała 12 epizodów krwawienia (5 krwawień z przewodu pokarmowego, 3 krwawienia podtwardówkowe, 2 krwawienia z dróg moczowo-płciowych, 2 rozlane krwotoki pęcherzykowe). Odnotowano łącznie 5 epizodów wysięku opłucnowego i 2 epizody wysięku osierdziowego, z których wszystkie miały nasilenie 3/4. Inne ciężkie zdarzenia niepożądane (stopnia 3/4) obejmowały epizody infekcji z neutropenią (n=32, 94%), biegunkę (n=7, 21%), ostrą niewydolność nerek (n=7, 21%), podwyższone wyniki testów czynnościowych wątroby (n=2, 6%), hiperbilirubinemię (n=6, 18%), hipokalcemię (n=20, 59%), hipofosfatemię (n=22, 65%) i hipokaliemię (n=24, 71%).

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

W ChPL Sprycel dane dotyczące bezpieczeństwa dotyczą ekspozycji na dazatynib stosowany w monoterapii, we wszystkich dawkach ocenianych w badaniach klinicznych (N=2900), w tym u 324 dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej, 2388 dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją imatynibu z CML w fazie przewlekłej lub zaawansowanej, lub z Ph+ ALL oraz 188 dzieci i młodzieży.

U 2712 dorosłych pacjentów z CML w fazie przewlekłej, CML w fazie zaawansowanej lub z Ph+ ALL, mediana czasu leczenia wynosiła 19,2 miesiąca (zakres 0 do 93,2 miesiąca). W randomizowanym badaniu obejmującym pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej mediana czasu leczenia wynosiła około 60 miesięcy. U 1618 dorosłych pacjentów z CML w fazie przewlekłej mediana czasu leczenia wynosiła 29 miesięcy (zakres 0 do 92,9 miesiąca). U 1094 dorosłych pacjentów z CML w fazie zaawansowanej lub Ph+ ALL mediana czasu leczenia wynosiła 6,2 miesiąca (zakres 0 do 93,2 miesiąca). Spośród 188 pacjentów w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży mediana czasu leczenia wynosiła 26,3 miesiąca (zakres 0 do 99,6 miesiąca). W podgrupie obejmującej 130 dzieci i młodzieży z CML w fazie przewlekłej leczonych produktem SPRYCEL mediana czasu leczenia wynosiła 42,3 miesiąca (zakres 0,1 do 99,6 miesiąca).

U większości pacjentów leczonych produktem SPRYCEL w pewnym okresie leczenia występowały działania niepożądane. W ogólnej populacji 2712 pacjentów leczonych produktem SPRYCEL, u 520 (19%) pacjentów wystąpiły działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. Zgodnie z ChPL lek Sprycel jest wskazany w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.

W związku z tym, że oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym produktu leczniczego Sprycel, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna. Należy jednak wskazać, że dawkowanie we wniosku (DAZ 100 mg na dobę) jest niższe niż zalecane dawkowanie w ChPL (DAZ 140 mg na dobę).

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem przedstawionych wyników jest fakt iż brak badań dla wnioskowanej populacji jest randomizowanych badań klinicznych odnoszących się do skuteczności wnioskowanej technologii.

Efektywność technologii alternatywnych

Mając na względzie wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologią alternatywną jest pembrolizumab, który nie jest finansowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu. Pembrolizumab należy do tej samej grupy terapeutycznej i ma ten sam mechanizm działania, co Opdivo (niwolumab). Wytyczne kliniczne zalecają stosowanie tych leków na równi.

Ocena konkurencyjności cenowej

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii wynosi: [REDACTED] brutto i jest on zgodny z kosztem oszacowanym na podstawie Obwieszczenia MZ.

Ograniczenia

Powyższe oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na istniejące instrumenty dzielenia ryzyka.

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 6 wytyczne kliniczne dotyczące leczenia międzybłoniaka ołtocnej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2019;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2016;
- Polish Adult Leukemia Group (PALG) 2018.

We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych u pacjentów z ostrą białaczką limfatyczną z obecnością chromosomu Filadelfia zaleca się stosowanie dazatynibu w przypadku oporności na imatynib.

Według wytycznych PTOK 2019 w Polsce leczenie jest koordynowane przez PALG, która opracowuje i uaktualnia protokoły lecznicze. W leczeniu chorych na ALL Ph(+) kluczowe jest stosowanie TKI i utrzymywanie dawki imatynibu stosowanego w leczeniu pierwszej linii. Zgodnie z protokołem PALG ALL7 u chorych z postaciami opornymi i nawrotowymi ALL leczenie prowadzi się z intencją jak najszybszego przeprowadzenia allo-HSCT po uzyskaniu remisji. U osób w wieku powyżej 55 lat protokół PALG, podobnie jak w młodszej grupie, przewiduje stosowanie imatynibu. W przypadku pierwotnej lub wtórnej oporności na imatynib wskazane jest podanie dazatynibu. Ponatynib rekomendowany jest w przypadku oporności na dazatynib lub obecności mutacji T315I.

Rekomendacje PALG 2018 zaznaczają, że u chorych na ALL Ph(+) >55 rż kluczowe jest stosowanie imatynibu, W przypadku pierwotnej lub wtórnej oporności na imatynib wskazane jest zastosowanie inhibitora kinazy tyrozynowej (TKI) II generacji - dazatynibu.

Wytyczne ESMO 2016 wskazują, że w przypadku pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną nawrotową lub oporną na leczenie z obecnością chromosomu Filadelfia, chorzy którzy utracili odpowiedź na leczenie imatynibem mogą wykazać odpowiedź na leczenie nilotynibem, dazatynibem.

Wytyczne PTOK 2019 odnoszące się do leczenia CML w fazie kryzy blastycznej po niepowodzeniu terapii imatynibem zalecają terapię dazatynibem w dawce 140 mg/dobę, bosutynibem 500 mg/dobę lub ponatynibem 45 mg/dobę.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 04.10.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.2898.2020.1.SG), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Sprycel, (dasatynib) we wskazaniu: wznowa ostrej białaczki limfoblastycznej po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (ICD-10: C91.0), 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 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 293/2020 z dnia 2 listopada 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Sprycel (dasatynib) we wskazaniu: wznowa ostrej białaczki limfoblastycznej po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (ICD-10: C91.0) oraz raportu nr: WT.422.130.2020. pt. Sprycel, (dasatynib) we wskazaniu: wznowa ostrej białaczki limfoblastycznej po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (ICD-10: C91.0). 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/