



Opinia nr 17/2017

z dnia 21 grudnia 2017 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: ostra białaczka mieloblastyczna FLT3+ (ICD-10: C92.0), 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 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: ostra białaczka mieloblastyczna FLT3+ (ICD-10: C92.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości uważa, za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: ostra białaczka mieloblastyczna FLT3+ (ICD-10: C92.0).

W największym odnalezionym badaniu (wzięło w nim udział 43 pacjentów) odpowiedź na leczenie uzyskało łącznie 46% pacjentów (w tym 16% odpowiedź całkowitą). Mediana przeżycia całkowitego dla wszystkich uczestników badania wyniosła 6,2 miesiąca, a mediana okresu przeżycia bez wystąpienia zdarzenia wyniosła 3,8 miesiąca.

Nie odnaleziono żadnych randomizowanych badań odnoszących się do skuteczności wnioskowanej technologii. Słabej jakości dowody naukowe pochodzące przede wszystkim z opisów małych serii chorych wskazują na możliwość uzyskania remisji u części leczonych – ich odsetek na podstawie przedstawionych danych jest trudny do miarodajnego oszacowania. Jednakże należy mieć na uwadze fakt, że wnioskowane wskazanie jest pozarejestrycyjne.

Odnalezione wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2017 rekomendują zastosowanie połączenia 5-azacytydyny lub decytabiny + sorafenibu w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką mieloblastyczną z FLT3-ITD po nawrocie/wznowie, bądź ostrą białaczką mieloblastyczną oporną na leczenie. Wytyczne podkreślają, że jest to terapia ratunkowa. Zaznaczają również, że obecnie trwają badania kliniczne nad zastosowaniem azacytydyny



i infuzji limfocytów dawcy w terapii ratunkowej po nawrocie ostrej białaczki szpikowej po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: ostra białaczka mieloblastyczna FLT3+ (ICD-10: C92.0), 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

Ostra białaczka mieloblastyczna, szpikowa (AML – ang. *acute myeloid leukemia*) jest chorobą, w której dochodzi do klonalnej proliferacji i kumulacji niedojrzałych morfologicznie i czynnościowo komórek blastycznych, wywodzących się z prekursorowej, stransformowanej nowotworowo komórki mieloidalnej. Naciekanie szpiku przez komórki białaczkowe prowadzi do niewydolności prawidłowej hematopoezy i w konsekwencji do niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii.

Ostre białaczki szpikowe stanowią około 80% wszystkich ostrych białaczek występujących u dorosłych. Zapadalność na AML u osób rasy białej wynosi średnio 3,66/100 000 mieszkańców/rok i zwiększa się znacząco wraz z wiekiem (10/100 000/rok u osób > 60. r.ż. oraz 25/100 000/rok u osób > 80. r.ż.) (www.seer.cancer.gov). Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety (4,56 vs. 3,0/100 000/rok).

Nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2-3 miesięcy od rozpoznania, najczęściej wśród objawów infekcji lub skazy krwotocznej małopłytkowej. U chorych otrzymujących standardowe leczenie indukujące CR uzyskuje się w 50-80% przypadków. Odsetek uzyskiwanych remisji jest niższy u osób w starszym wieku. U 60–85% chorych w ciągu 2–3 lat od uzyskania remisji występuje nawrót białaczki. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby zależy głównie od grupy ryzyka cytogenetycznego AML. Przyczyną zgonu chorych z lekoopornym nawrotem białaczki jest najczęściej infekcja lub skaza krwotoczna.

Mutacja FLT3-ITD jest jedną z najczęściej występujących mutacji somatycznych i jest wykrywana u około 15-30% chorych na ostra białaczka nielimfoblastyczna (OBNL). Zaobserwowano, że nadekspresja FLT3 oraz mutacja ITD występują istotnie częściej w obecności mutacji PTD genu MLL. Mutacje DKT (D835) domeny kinazowej są wykrywane u 8-12% chorych na OBNL.

Alternatywne technologie medyczne

Ze względu na fakt, iż, zgodnie z ustawą o świadczeniach opieki zdrowotnej, procedura ratunkowego dostępu do technologii lekowych jest wszczynana w przypadku, gdy „jest to niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia świadczeniobiorcy we wskazaniu występującym u jednostkowych pacjentów, a zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych” założono, iż wskazanie ze zlecenia MZ dotyczy leczenia nawracającej lub odpornej na leczenie ostrej białaczki mieloblastycznej FLT3+.

W związku z powyższym nie zidentyfikowano możliwych do zastosowania komparatorów.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym, który zmniejsza proliferację komórek guza *in vitro*. Sorafenib hamuje wzrost różnych ludzkich guzów nowotworowych w mysim modelu raka nerkowokomórkowego (przeszczep obcogatunkowy), czemu towarzyszy zmniejszenie angiogenezy nowotworowej.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Nexavar posiada następujące zarejestrowane wskazania:

- Rak wątrobowokomórkowy
- Rak nerkowokomórkowy – w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia interferonem-alfa albo interleukiną-2 lub zostali uznani za niekwalifikujących się do takiej terapii.
- Zróżnicowany rak tarczycy – w leczeniu pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym.

Wnioskowane wskazanie nie mieści się w ramach wskazań rejestracyjnych. Dotyczy ono nawracającej lub odpornej na leczenie ostrej białaczki mieloblastycznej FLT3+.

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

W ramach wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono łącznie cztery badania kliniczne oceniające skuteczność sorafenibu w terapii pacjentów z ostrą białaczką mieloblastyczną FLT3+:

- Rautenberg 2017 – retrospektywne badanie obserwacyjne, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa sorafenibu + azacytydyny (Aza) w ramach terapii ratunkowej pacjentów z nawrotowym AML FLT3-ITD po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych (allo-SCT – ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*). Do publikacji włączono ośmiu pacjentów (mediana wieku 43 lata, zakres 24-63 lata) z AML FLT3-ITD + po allo-SCT;
- Sid 2017 – opis pięciu pacjentów (3 kobiety, 2 mężczyzn) z AML FLT3-ITD, u których wystąpił nawrót choroby po allo-SCT (mediana, 220 dni) leczonych uprzednio (mediana 3 poprzednie linie leczenia);
- Muppidi 2015 – opis sześciu pacjentów (4 kobiety, 2 mężczyzn) z AML FLT3-ITD. Połowa (50%) pacjentów otrzymała 2 lub więcej wcześniejszych terapii. Dwóch pacjentów miało allogeniczny przeszczep komórek macierzystych. Średni wiek pacjentów wynosił 56 lat (zakres, 33-70). Pięciu z 6 pacjentów miało nawrotowe lub odporne na leczenie AML, a 1 pacjent został niedawno zdiagnozowany AML.
- Ravandi 2013 –jednoramienne badanie fazy I/II, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii azacytydyną w skojarzeniu z sorafenibem u pacjentów z AML FLT ITD dodatnią mutacją oraz określenie korelacji zmniejszonego poziomu FL (FLT3 ligand) we krwi, związanego ze stosowaniem azacytydyny, ze zwiększoną częstością uzyskania odpowiedzi na leczenie. Okres obserwacji: od stycznia 2011 r. do września 2012 r. Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła 5,5 [1-16] miesięcy. W badaniu wzięło udział 43 pacjentów, u 40 (93%) pacjentów stwierdzono obecność mutacji FLT-3-ITD.

W ramach oceny efektywności posłużono się następującymi punktami końcowymi:

- Nawrót hematologiczny – definiowany jako $\geq 5\%$ blastów szpiku kostnego i / lub wykrycie blaszek krwi obwodowej;
- OS – ang. *overall survival* – przeżycie całkowite;
- CR – ang. *complete remission* – całkowita remisja;
- CMR – ang. *complete molecular remission* – całkowita remisja molekularna, definiowana jako CR w połączeniu z molekularną negatywnością dla FLT3 ITD
- GVHD – ang. *graft-versus-host disease* – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi;

- CRI – ang. *complete remission with incomplete hematologic recovery* – całkowita remisja z niepełną regeneracją.

Skuteczność

Rautenberg 2017

Zgodnie z publikacją Raurenberg 2017 Po połączonej terapii sorafenibem i Aza, czterech z ośmiu pacjentów (50%) uzyskało CR, z czego u trzech pacjentów osiągnięto CMR bez wykrywalności FLT3-ITD. Dwóch dodatkowych pacjentów miało przejściową stabilizację choroby (25%), podczas gdy pozostałych dwóch pacjentów (25%) nie odpowiedziało na leczenie. Mediana czasu do CR wyniosła 97 dni (zakres, 58-136 dni) co odpowiada trzem cyklom Aza (zakres 2-4) i sorafenibu. Dwoje pacjentów (PN 1 i PN 2) pozostaje w stanie CMR dla +406 i +168 dnia. W obu przypadkach CMR jest dłuższa niż remisja po konwencjonalnej terapii, w tym allo-SCT (105 i 124 dni).

Leczenie sorafenibem zostało wstrzymane u dwóch pacjentów w dniu +123 i +145 po rozpoczęciu terapii, po czym nie kontynuowano dalszego leczenia przeciwnowotworowego u tych pacjentów.

Dwójka innych pacjentów, u których osiągnięto CR (PN 3 i PN 4) ponownie doświadczyła nawrotu po 197 i 158 dniu bycia w remisji. Jeden z pacjentów był ponownie leczony sorafenibem razem z trzema cyklami Aza i ponownie odpowiedział na leczenie. Następnie został poddany drugiemu przeszczepowi. Drugi pacjent osiągnął drugą remisję po terapii dużymi dawkami AraC i chemioterapią dooportuną, ale zmarł po drugiej transplantacji w wyniku sepsy.

Żaden pacjent nie cierpiał na ostrą lub przewlekłą GvHD (aGvHD, cGvHD) przed nawrotem. Łącznie podczas leczenia aGvHD wystąpiło u czterech pacjentów.

Mediana przeżycia wszystkich ośmiu pacjentów wyniosła 322 dni (zakres, 108-574 dni). OS w pierwszym roku terapii osiągnięto u 31% badanych. Ostatecznie trzech pacjentów przeżyło.

Sid 2017

Trzech z 5 pacjentów osiągnęło całkowitą remisję po 4 cyklach leczenia, podczas gdy u 2 choroba postępowała. Spośród 3 pacjentów odpowiadających na leczenie 1 nadal żyje przy całkowitej remisji osiągniętej po 796 dniach od drugiej całkowitej remisji. Pozostałych 2 pacjentów miało nawrót choroby po 213 i 227 dniach (w tym 1, który otrzymał infuzje limfocytów dawców) i ostatecznie umarło.

Zgodnie z wnioskami autorów publikacji, połączenie 5-azacytydyny i sorafenibu jest bezpieczne i może stanowić wartościową opcję leczenia u pacjentów, u których nastąpiło nawrót choroby AML z FLT3 AML po allo-SCT.

Muppidi 2015

Ogólny wskaźnik odpowiedzi wyniósł 83%, w tym u 1 pacjenta wystąpiła całkowita remisja (CR, 16%), a u 4 pacjentów (66%) całkowita remisja z niepełną regeneracją CRi. Osiemdziesiąt procent (4/5) pacjentów z nawrotem choroby odpornej na leczenie AML osiągnął CRi po 1 do 2 cyklach. Dwóch pacjentów przystąpiło do kolejnych allogenicznych przeszczepów komórek macierzystych. Mediana całkowitego przeżycia wyniosła 155 dni (zakres, 59-440) od momentu rozpoczęcia terapii do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny lub do ostatniej daty obserwacji.

Zgodnie z wnioskami autorów publikacji, łączona terapia sorafenib + decytabina była ogólnie dobrze tolerowana i skutkowała uzyskaniem odpowiedzi klinicznej u pacjentów uprzednio leczonych innymi chemioterapiami. Dalsze badania nad zastosowaniem połączonej terapii sorafenib + decytabina może być szczególnie użyteczne w leczeniu nawrotów bądź AML opornych na leczenie i stanowić swego rodzaju pomost do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych lub stanowić wstępną terapię dla osób starszych czy niesprawnych, u których zastosowanie intensywnej chemioterapii nie jest wskazane.

Ravandi 2013

U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, mediana otrzymanych cykli do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła 2 (1-4), natomiast mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła 2 (1-4,6) miesięcy. Po badaniu 6 pacjentów (w tym 2 pacjentów u których nie nastąpiła odpowiedź na leczenie) poddanych było zabiegowi allo-HSCT.

Sumarycznie odpowiedź na leczenie uzyskało 46% pacjentów, w tym:

- CR - 16 %
- CRi – 27%
- PR – 3%

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła: 2 (1-4) cykle. Mediana czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie wyniosła: 2,3 (1-14,3) miesięcy. Spośród 16 pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie:

- u 3 nawrót wystąpił po miesiącu w stanie remisji,
- u 6 nawrót wystąpił po 3 miesiącach w stanie remisji,
- u 4 wykonano allo-HSCT,
- u 7 pacjentów odpowiedź utrzymywała się ostatniego punktu obserwacji w badaniu.

Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła 5,5 (1-16) miesięcy. Mediana przeżycia całkowitego dla wszystkich uczestników badania wyniosła 6,2 miesiąca (7,8 miesięcy dla pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie oraz 6,0 miesięcy dla pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie). Mediana okresu przeżycia bez wystąpienia zdarzenia (EFS) w badaniu wyniosła 3,8 (1-16,4) miesięcy. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznych dla różnic w OS między pacjentami wcześniej nieleczonymi, pierwotnie opornych na leczenie lub z nawrotem choroby.

Autorzy wskazują, że połączenie AZA z sorafenibem jest skuteczną i dobrze tolerowaną terapią, terapia ta przyczynia się do uzyskania odpowiedzi na leczenie u wysokiego odsetka pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową FLT-3-ITD. W przyszłości badania powinny ocenić badane oraz inne skojarzenia czynników hipometylujących z inhibitorami kinaz FLT3 w nawrotowej oraz pierwotnej AML. Wykazano trend w poprawie OS u pacjentów, u których uzyskano adekwatne zahamowanie FLT3 podczas pierwszego cyklu leczenia.

Bezpieczeństwo

Rautenberg 2017

Cytopenia stopnia 1 lub 2 wystąpiła u trzech pacjentów i prowadziła do zmniejszenia dawki Aza o 25% - 50%. U jednego pacjenta sorafenib stanowił potencjalny czynnik wywołający zespół Sweeta, co prowadziło do zmniejszenia dawki leku o 50%. Odwracalne podwyższenie poziomu bilirubiny w surowicy wystąpiło u sześciu pacjentów, podczas gdy zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy w stopniu od I do III rozwinęło się u wszystkich ośmiu pacjentów. Pomimo, że u czterech pacjentów zdiagnozowano GvHD wątroby, nie udowodniono toksycznego wpływu sorafenibu i / lub Aza na wątrobę. Nie przeprowadzono regularnego monitorowania czynności serca, ale w trakcie leczenia nie obserwowano objawów kardiologicznych, takich jak dławica piersiowa, niewydolność serca lub arytmie.

Sid 2017

Wszyscy pacjenci wymagali hospitalizacji z powodu powikłań infekcyjnych, u dwóch pacjentów potwierdzono bakteriamię wywołaną przez *Pseudomonas aeruginosa* i *Klebsiella pneumoniae*, u jednego pacjenta wirusowe zapalenie płuc. U dwóch pacjentów rozwinęła się choroba przeszczepu

przeciwko gospodarzowi (GVH) podczas leczenia (1 z funkcjonalną Grade II i 1 z Grade IV). Pacjent z najcięższych GVH był jedynym który przeżył.

Muppidi 2015

Najczęstszymi powikłaniami zgłaszanymi podczas terapii DS. były zakażenia neutropeniczne (2/6 pacjentów), w szczególności zapalenie jelita ślepego, zapalenie płuc i zapalenie tkanki łącznej, a także 1-2 stopnia zapalenie zatok (2/6 pacjentów). Jeden pacjent miał inwazyjną mukormykozę. U jednego pacjenta zaobserwowano biegunkę choć jej przyczyna była wieloczynnikowa. Uogólnione zmęczenie zaobserwowano w przypadku 2 osób, ale mogło być ono spowodowane innymi przyczynami jak np.: długa hospitalizacja. Niewydolność serca stwierdzono u 1 pacjenta który był leczony antracykliną. Terapia decitabiną była przerwana u 1 pacjenta z powodu rozpoznania mukormykozy. U innego pacjenta wstrzymano podawanie sorafenibu z powodu spadku stanu sprawności, u jeszcze innego zmniejszono dawkę z powodu biegunki.

Ravandi 2013

Do analizy bezpieczeństwa byli włączeni pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę któregośkolwiek z badanych leków. Większość pacjentów (53%) doświadczyło zdarzeń niepożądanych 3 stopnia, które można przypisać stosowaniu sorafenibu. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (3 stopnia lub więcej) były: trombocytopenia, neutropenia, anemia, neutropenia z towarzyszącą gorączką oraz infekcje. Jeden pacjent przerwał terapię z powodu zdarzeń niepożądanych 4. stopnia - kardiomiopatia inna niż niedokrwienna (nonischemic cardiomyopathy). Występująca hepatotoksyczność najczęściej charakteryzowała się 1 lub 2 stopniem toksyczności. Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym było zmęczenie (u 47% pacjentów), jednakże najczęściej było ono 1 stopnia toksyczności.

Śmiertelność w 4 tygodniu badania wyniosła 9% (4/43 pacjentów zmarło), w 8 tygodniu śmiertelność wyniosła 16% (7/43 pacjentów zmarło). Wśród pacjentów, którzy byli poddani ocenie skuteczności śmiertelność w 4 tygodniu badania wyniosła 3% (1/37 pacjentów zmarło), w 8 tygodniu śmiertelność wyniosła 3% (1/37 pacjentów zmarło). Ogółem wszystkie spośród obserwowanych zgonów (6) nastąpiły w wyniku infekcji. Redukcja dawki AZA do 75mg/m²/dzień przez 5 dni (3 pacjentów) lub do 50mg/m²/dzień przez 5 dni (1 pacjent) była spowodowana zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi lub mielosupresją uznanymi za związane z terapią.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Na podstawie ChPL Nexavar najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi podczas stosowania leku są: zawał serca / niedokrwienie, perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie wątroby wywołane przez lek, krwawienie i nadciśnienie tętnicze / przełom nadciśnieniowy, natomiast najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi podczas stosowania leku są: biegunka, zmęczenie, łysienie, zakażenie, zespół ręka-stopa (odpowiadający zespołowi erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej w MedDRA) i wysypka.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Wnioskowane wskazanie nie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Według aktualnej ChPL Nexavar nie odniesiono się do wnioskowanego wskazania. Tym samym relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania omawianej terapii pozostaje nieokreślona.

Nie otrzymano odpowiedzi od ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję.

Efektywność technologii alternatywnych

Nie zidentyfikowano możliwych do zastosowania komparatorów.

Ocena konkurencyjności cenowej

Z uwagi na fakt, iż brak jest w Polsce refundowanego preparatu zalecanego przez wytyczne kliniczne do stosowania w leczeniu nawracającej lub odpornej na leczenie ostrej białaczki mieloblastycznej FLT3+, nie wyznaczono komparatora dla preparatu Nexavar w celu określenia konkurencyjności cenowej.

Cenę zbytu netto preparatu Nexavar zaczerpnięto ze zlecenia MZ. Nie zidentyfikowano leków generycznych preparatu Nexavar (sorafenib), w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia nie była dotychczas przedmiotem oceny Agencji. W celu oszacowania kosztów stosowania przyjęto następujące założenia:

- 1 cykl wynosi 28 dni,
- w czasie kwartału następują 3 cykle,
- 1 rok wynosi 365 dni.

Dane kosztowe:

- cena zbytu netto: ██████████
- Koszt miesięcznej terapii: ██████████
- Koszt rocznej terapii – ██████████

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

Nie uzyskano żadnej opinii eksperta, z oszacowaniami liczby pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ostrą białaczką szpikowej FLT3+, dodatkowo nie zidentyfikowano wiarygodnych danych pozwalających ocenić wpływ na system ochrony zdrowia, w tym wpływ na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców. Dlatego też, nie znając rozmiaru populacji odstąpiono od przeprowadzenia oszacowań.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Zidentyfikowano dwie rekomendacje kliniczne:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2017;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013/ Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG) 2012.

Wytyczne NCCN 2017 rekomendują zastosowanie połączenia 5-azacytydyny lub decytabiny + sorafenibu w leczeniu pacjentów AML z FLT3-ITD po nawrocie/wznowie AML, bądź AML odpornej na leczenie. Wytyczne podkreślają, że jest to terapia ratunkowa. Zaznaczają również, że obecnie trwają badania kliniczne nad zastosowaniem azacytydyny i infuzji limfocytów dawcy w terapii ratunkowej po nawrocie ostrej białaczki szpikowej po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Według wytycznych PTOK 2013 dotychczas nie opracowano zasad standardowego postępowania w tej grupie pacjentów, a jedyną alternatywą dla pacjentów z AML z FLT3-ITD po nawrocie/wznowie AML bądź AML odpornej na leczenie są badania kliniczne lub chemioterapia „ratunkowa” + allo-HSCT bądź BSC.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.11.2017 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.55635034.2017.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: ostra białaczka mieloblastyczna FLT3+ (ICD-10: C92.0), 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 2017 r. poz. 1938, z późn. zm.), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 408/2017 z dnia 18 grudnia 2017 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Nexavar (sorafenib) we wskazaniu: ostra białaczka mieloblastyczna FLT3+ (ICD-10: C92.0) oraz raportu nr OT.422.14.2017 Nexavar (sorafenib) we wskazaniu Ostra białaczka mieloblastyczna FLT3+ (ICD-10: C92.0). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.