



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 41/2018 z dnia 15 marca 2018 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tasigna (nilotynib) we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa Ph+ (ICD-10: C92.1) u pacjenta pediatrycznego ze stwierdzoną opornością na leczenie imatinibem

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Tasigna (nilotynib), kapsułki twarde á 200 mg, we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa Ph+ (ICD-10: C92.1) u pacjenta pediatrycznego ze stwierdzoną opornością na leczenie imatinibem.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Przewlekła białaczka szpikowa (CML) to nowotwór mieloproliferacyjny, którego istotą jest klonalny rozrost nowotworowo zmienionej wielopotencjalnej komórki macierzystej szpiku. CML jest chorobą nabytą. W większości przypadków przyczyną rozwoju tej choroby jest nieznaną, a jedynym poznany czynnik mogący mieć wpływ na zachorowanie jest ekspozycja na promieniowanie jonizujące.

Roczna zapadalność na przewlekłą białaczkę szpikową wynosi około 1/100 000 osób z populacji ogólnej. Stanowi ona 15–25% wszystkich białaczek u osób dorosłych oraz mniej niż 5% białaczek u dzieci. Chorobę częściej rozpoznaje się u mężczyzn niż u kobiet (1,3:1). Średni wiek w chwili rozpoznania choroby to około 60 lat, a u mniej niż 10% chorych na przewlekłą białaczkę szpikową występuje przed 20. rokiem życia.

Zgodnie z wytycznymi American Society of Hematology, odsetek pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, u których stwierdza się oporność na leczenie imatinibem wynosi od 10 do 20%.

Akceleracja i przełom blastyczny CML charakteryzują się nagromadzeniem aberracji cytogenetycznych, opornością na leczenie i złym rokowaniem. U pacjentów z CML, u których rozwija się oporność na imatinib – istnieje ryzyko



akceleracji choroby do postaci odpornej ostrej białaczki, wówczas niewrażliwej na inne inhibitory TKI lub chemioterapię – i konieczność leczenia metodą przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy spokrewnionego lub niespokrewnionego; jednak z dużym ryzykiem niepowodzenia lub powikłań ostrych lub przewlekłych lub odległych związanych z przeszczepieniem komórek krwiotwórczych.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Odnaleziono wieloośrodkowe, niezaślepienie badanie eksperymentalne I fazy, bez grupy kontrolnej dotyczące stosowania nilotynibu u pacjentów pediatrycznych z nowo zdiagnozowaną przewlekłą białaczką szpikową lub z ostrą białaczką limfoblastyczną. Okres obserwacji dla przedstawionych punktów końcowych wynosił minimum 12 cykli (długość jednego cyklu wynosiła 28 dni).

Wszyscy pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową z grupy wiekowej 2-11 lat osiągnęli potwierdzoną całkowitą odpowiedź hematologiczną (5/5), natomiast w grupie 12-17 lat, było to 5 z 6 osób. Całkowitą odpowiedź cytogenetyczną osiągnęły 2/5 oraz 2/6 osób odpowiednio z grupy wiekowej 2-11 lat oraz 12-17 lat. Jedna na pięć osób z grupy wiekowej 2-11 lat oraz dwie na sześć osób z grupy wiekowej 12-17 lat osiągnęły większą odpowiedź molekularną.

Ponadto, retrospektywne badanie kohortowe Suh 2017 przeprowadzone w populacji pacjentów dorosłych z przewlekłą białaczką szpikową, po niepowodzeniu terapii imatynibem wykazało, iż czas przeżycia wolny od zdarzeń był istotnie statystycznie dłuższy w grupie osób stosujących nilotynib niż w grupie osób stosujących dasatynib ($p=0,025$). Nie zidentyfikowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy nilotynibem i dasatynibem odnośnie czasu przeżycia wolnego od progresji ($p=0,183$) oraz przeżycia całkowitego ($p=0,078$).

Retrospektywne badanie kohortowe Griffin 2013, wykazało, iż stosowanie nilotynibu w porównaniu do dasatynibu wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem progresji ($HR=0,27$ [95%CI: 0,09; 0,82], $p=0,021$) oraz dłuższym czasem wolnym od progresji, tzn. niższym ryzykiem progresji lub zgonu ($HR=0,48$ [95%CI: 0,25; 0,93], $p=0,030$). Dodatkowo, stosowanie nilotynibu w porównaniu do dasatynibu wiązało się z dłuższym czasem przeżycia całkowitego, tzn. oszacowane ryzyko zgonu było niższe, jednak różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej ($HR=0,46$ [95%CI: 0,20; 1,06], $p=0,067$).

Bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie wieloośrodkowego, niezaślepionego badania eksperymentalnego I fazy, bez grupy kontrolnej dotyczącego stosowania nilotynibu u pacjentów pediatrycznych z nowo zdiagnozowaną przewlekłą białaczką szpikową lub z ostrą białaczką limfoblastyczną, ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 25%

pacjentów w wieku 2-11 lat oraz u 43% pacjentów z grupy wiekowej 11-17 lat. W grupie dzieci w wieku 2-11 lat były to: infekcje (1 zdarzenie wśród 8 pacjentów), gorączka (1 zdarzenie wśród 8 pacjentów) oraz zdarzenia związane z wyrostkiem robaczkowym (1 zdarzenie wśród 8 pacjentów). W grupie 12-17 lat były to natomiast: neutropenia (2 zdarzenia wśród 7 pacjentów) oraz niewydolność nerek (1 zdarzenie wśród 7 pacjentów). Przy interpretowaniu wyników dotyczących bezpieczeństwa, należy mieć na uwadze, że wyniki podane są łącznie, zarówno dla dzieci z przewlekłą białaczką szpikową, jak i ostrą białaczką limfoblastyczną.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tasigna u dzieci w wieku od urodzenia do poniżej 18 lat. Zgodnie z treścią ChPL Tasigna, produkt ten nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Konkurencyjność cenowa

Koszt netto 3. miesięcznej terapii jednego pacjenta (zgodnie z wnioskiem) wynosi [REDAKT] (3 opakowania á 112 kapsułek), tj. [REDAKT] za opakowanie 112 kapsułek á 200 mg.

Koszt pojedynczego opakowania nilotynibu jest niższy niż koszt pojedynczego opakowania dasatynibu, jak również koszt 3. miesięcznej terapii nilotynibem jest niższy niż koszt 3. miesięcznej terapii dasatynibem.

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

Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ, liczba pacjentów w wieku poniżej 18 r.ż., u których postawiono rozpoznanie wg ICD-10: C92.1 „Przewlekła białaczka szpikowa Ph+” określone u pacjentów jako rozpoznanie główne lub współistniejące wyniosła: 48 osób w roku 2015, 46 osób w 2016 r. oraz 43 osoby w 2017 r. (dane za okres od stycznia do września).

Na podstawie wytycznych ASH oszacowano, iż u od 10% do 20% pacjentów pediatrycznych z przewlekłą białaczką szpikową stwierdza się oporność na leczenie imatynibem. W związku z tym, liczebność populacji docelowej może wynosić od 5 do 10 osób.

Koszt jednego opakowania leku Tasigna (nilotynib) wynosi [REDAKT] brutto. Trzymiesięczne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leku Tasigna (nilotynib) w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na [REDAKT] brutto (dane kosztowe i czas trwania terapii wg wniosku), natomiast

roczne wydatki NFZ na jednego pacjenta przy ciągłym stosowaniu leczenia oszacowano na 138 650,23 zł brutto.

Przy założeniu zakresu liczebności populacji docelowej od 5 do 10 osób oraz danych kosztowych i czasu trwania terapii zgodnych z wnioskiem, trzymiesięczne wydatki płatnika publicznego będą wynosić od 173 tys. zł do [REDACTED] brutto, natomiast roczne wydatki NFZ przy ciągłym stosowaniu leczenia będą wynosić od [REDACTED] do [REDACTED] brutto.

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

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej, w przypadku przewlekłej białaczki szpikowej, w fazie przewlekłej, jako postępowanie w przypadku niepowodzeniu terapii imatynibem, wymienione są: imatynib podawany w zwiększonych dawkach, bosutynib, nilotynib, dasatynib, ponatynib – osoby z mutacją T315I lub u osób, u których nie można zastosować innych inhibitorów kinazy tyrozynowej oraz allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych.

W polskiej praktyce klinicznej, zgodnie z opinią ekspertów oraz polskimi wytycznymi klinicznymi (PTOK), po niepowodzeniu terapii imatynibem stosuje się: inhibitory kinazy tyrozynowej II generacji (dasatynib i nilotynib), oraz przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy spokrewnionego lub niespokrewnionego.

Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem przemawiającym za zasadnością finansowania leku w ramach RDTL są niskiej jakości doniesienia naukowe sugerujące możliwość powodzenia terapii u pacjentów pediatrycznych, a w konsekwencji możliwość rezygnacji z przeszczepiania komórek krwiotwórczych. Leczenie nilotynibem jest terapią o udowodnionej skuteczności w populacji osób dorosłych z przewlekłą białaczką szpikową ze stwierdzoną opornością na leczenie imatinibem. Terapia jest dedykowana małej populacji pacjentów oraz jest tańsza od terapii dasatynibem.

Jakkolwiek, dowody naukowe dokumentujący efekt kliniczny działania leku są niskiej jakości to znalazły one odzwierciedlenie w rekomendacjach klinicznych, które zalecają stosowanie terapii nilotynibem jako opcję w omawianej sytuacji klinicznej.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
Prof. Rafał Niżankowski

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 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.3.2018 „Tasigna (nilotinib) we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa Ph+ (ICD-10: C92.1) u pacjenta pediatrycznego ze stwierdzoną opornością na leczenie imatinibem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”, data

ukończenia: 2 marca 2018 r. oraz Aneksu do opracowania nr: OT.422.3.2018, data ukończenia: 8 marca 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Poland Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Poland Sp. z o.o. 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, 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 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.)

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Poland Sp. z o.o.