



Rekomendacja nr 91/2011

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 grudnia 2011 r.

w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie dasatynibu we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii”

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „podanie dasatynibu we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii”. Nie jest również rekomendowana zmiana sposobu finansowania wyżej wymienionego świadczenia.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem¹ Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „podanie dasatynibu we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii”, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Dasatynib w omawianym wskazaniu uzyskał status leku sierocego. Z uwagi na brak innej skutecznej metody leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+ ALL) w przypadku niepowodzenia wcześniejszej terapii, wnioskowane świadczenie posiada charakter terapii ratunkowej, stosowanej w ciężkim stadium choroby.

Dasatynib jest lekiem o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa w przypadku wystąpienia oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną. Pomimo trudności związanych z udowodnieniem skuteczności leku, wynikających z małej liczebności populacji docelowej, wartość terapeutyczna dasatynibu wiąże się z możliwością uzyskania remisji hematologicznej, co umożliwia wykonanie przeszczepienia szpiku.

Problem zdrowotny

Ostre białaczki limfoblastyczne (*ang. acute lymphoblastic leukaemia, ALL*) stanowią heterogenną grupę złośliwych, nowotworowych chorób krwi, które bez leczenia, w ciągu kilku tygodni mogą doprowadzić do śmierci chorego.²

W przypadku ALL, w limfoblastach dochodzi do zmian genetycznych, które sprawiają, że komórki te nie mogą dojrzewać, lecz namnażają się nadmiernie i gromadzą w szpiku oraz w innych narządach.



Przyczyny, które prowadzą do powstania mutacji u konkretnych pacjentów pozostają najczęściej nieznane. Sporadycznie udaje się ustalić obecność czynników determinujących mutacje prowadzące do rozwoju ALL. Do czynników tych należą: zakażenia niektórymi wirusami, promieniowanie jonizujące, substancje toksyczne (np. benzol, pestycydy).²

Ostre białaczki limfoblastyczne rozwijają się w trakcie zaledwie kilku tygodni i w krótkim okresie czasu determinują wystąpienie ciężkich objawów, stąd szybka diagnoza jest niezwykle istotna. Podstawowe rozpoznanie różnicowe obejmuje wykluczenie przełomu limfoblastycznego CML (ang. *lymphoid blast crisis of chronic myelogenous leukemia*, LB-CML), którego objawy w przypadku braku CML (ang. *chronic myelogenous leukemia*, przewlekła białaczka szpikowa) w wywiadzie obejmują m.in. hiperplazję szpiku, bazofilię lub eozynofilię szpiku, splenomegalię.²

ALL u dorosłych występują przeważnie przed 30. rokiem życia i stanowią około 20% wszystkich ostrych białaczek. Częstość występowania nowych przypadków ALL wynosi 2/100 000 rocznie. U około 20-30% dorosłych pacjentów z ALL, badania diagnostyczne wykazują występowanie chromosomu Philadelphia. Jest to najczęściej obserwowana wśród dorosłych pacjentów z ALL aberracja genetyczna. Ph+ ALL występuje częściej u starszych pacjentów (~50% pacjentów w wieku > 50 lat).²

Do grupy białaczek wysokiego ryzyka należy ALL z chromosomem Philadelphia (Ph+ ALL). Chromosom Philadelphia powstaje w wyniku wzajemnej translokacji chromosomów 9 i 22 – t (9;22). Powstaje gen fuzyjny BCR/ABL, którego produktem jest białko BCR-ABL (ang. *breakpoint cluster region, abelson murine leukemia*). Białko BCR-ABL wykazuje stałą aktywność kinazy tyrozynowej, co wiąże się ze wzmożoną proliferacją klonu macierzystych komórek szpikowych, zahamowaniem apoptozy oraz upośledzeniem przylegania komórek białaczkowych do podścieliska szpiku.²

U chorych z Ph+ ALL uzasadnione jest stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej (imatynib, dasatynib) równolegle do chemioterapii. Standardem jest zastosowanie intensywnej chemioterapii w skojarzeniu z imatynibem u pacjentów młodszych; u starszych stosuje się schemat: imatynib + chemioterapia o mniejszej intensywności. W szczególnie źle rokującej białaczce z t(9; 22) i genem fuzyjnym BCR/ABL należy możliwie wcześnie dążyć do wykonania przeszczepienia allogenicznego szpiku. Wynika to z bardzo dużego ryzyka nawrotu, pomimo uzyskania całkowitej remisji. U pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych (*stem cell transplantation*, SCT) kontynuuje się terapię imatynibem.²

Zgodnie z danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), liczba zachorowań na białaczkę limfatyczną (ogółem) w kolejnych latach 2007-2009 rosła (1381, 1531, 1628, szybciej w grupie mężczyzn). Natomiast liczba zgonów wynosiła odpowiednio 1226, 1210, 1196.²

Według Rejestru Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych, dane do Rejestru uzyskano ze wszystkich klinicznych ośrodków hematologicznych i większości oddziałów szpitalnych o profilu hematologicznym w Polsce. W latach 2004-2006 do Rejestru zgłoszono odpowiednio: 690, 670 i 749 nowych zachorowań na ostre białaczki u osób powyżej 18 roku życia. Wśród zgłoszonych do Rejestru zachorowań w latach 2004, 2005 i 2006, ALL stanowiły: 19%, 16% i 15% wszystkich rozpoznań ostrych białaczek. Standaryzowany współczynnik zachorowalności na ALL wynosił ogółem 0,4/100 000 mieszkańców > 18 roku życia.

Dane otrzymane z Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) wskazują, iż odpowiednio w 2008 r., 2009 r. i 2010 r. substancjami czynnymi we wskazaniach głównych i współistniejących ICD-10: C91 (białaczka limfatyczna) leczonych było ogółem odpowiednio: 816, 834 i 950 pacjentów.²

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, 2009) w ramach leczenia konsolidującego u chorych z t(9; 22) i BCR/ABL za uzasadnione uważa stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej (imatynib, dasatynib) równolegle do chemioterapii. Następnie, jako leczenie poremisyjne w grupie podwyższonego ryzyka (która obejmuje ponad 80% dorosłych pacjentów z ALL), zaleca się przeprowadzenie allogenicznego przeszczepienia szpiku od zgodnego, w zakresie antygenów HLA (ang. *human leucocyte antigen system*, układ zgodności tkankowej), dawcy rodzinnego lub transplantację

od dobranego w zakresie HLA dawcy niespokrewnionego; w przypadku braku dawcy pozostaje transplantacja autologicznych komórek krwiotwórczych. U chorych z t(9;22) i BCR/ABL (bardzo wysokie ryzyko) uzasadnione jest stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej (dasatynib, imatynib) do czasu allogenicznego przeszczepienia szpiku.²

Polska Grupa Ekspertów (2007) uważa, że leczenie dasatynibem należy rozważyć u chorych z Ph+ ALL w przypadku nieskuteczności (obecność Ph+ i/lub transkryptu *BCR-ABL*) lub nietolerancji wcześniejszej terapii. W czasie leczenia dasatynibem należy zwrócić uwagę na możliwość wystąpienia działań niepożądanych. Dokładna ocena oraz dyskusja wyników leczenia chorych w tym wskazaniu klinicznym nie stanowiła jednak przedmiotu obrad ekspertów.²

Leczenie ALL oparte jest na intensywnej polichemioterapii i obejmuje:

- terapię wstępną (glikokortykosteroidy podawane w celu wstępnej redukcji masy nowotworowej i zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu lizy guza),
- leczenie indukujące remisję (4-tyg. blok - terapia z użyciem winkrystyny, antracykliny, glikokortykosteroidów i L-asparaginazy w formie natywnej lub sprzężonej z glikolem polietylenowym),
- leczenie dokanałowe (metotreksat, prednizolon i arabinozyd cytozyny przy punkcji diagnostycznej i leczniczo, w razie objawów zajęcia ośrodkowego układu nerwowego),
- leczenie konsolidujące (sekwencyjne podanie ≥ 4 kursów chemioterapii, m.in. stosowanie wysokich dawek Ara-C, wysokich lub pośrednich dawek MTX, cyklofosfamidu, etopozydu, 6-merkaptopuryny oraz ewentualnie L-asparaginazy i glikokortykosteroidów wraz z profilaktycznym i leczniczym podaniem G-CSF/GM-CSF w celu umożliwienia terminowego stosowania kolejnych kursów chemioterapii),
- leczenie wspomagające, obejmujące: dekontaminację przewodu pokarmowego, środki higieny jamy ustnej, leczenie gorączki neutropenicznej bez określonego miejsca zakażenia, leczenie udokumentowanych infekcji, objawów opryszczki, zakażenia wirusem cytomegalii lub jego uaktywnienia, podawanie preparatów krwiopochodnych.

W przypadku braku remisji po pierwszym leczeniu indukującym, stosuje się leczenie drugiej linii. Podobnie nawrót ALL wymaga ponownego zastosowania chemioterapii, przy czym wybór programu leczenia powinien uwzględniać szereg czynników takich, jak: czas od uzyskania remisji do nawrotu (im dłuższy, tym rokowanie lepsze), stan ogólny pacjenta, czy dotychczas stosowane formy terapii. Zwykle, jeśli przed nawrotem nie wykonywano przeszczepienia szpiku, powinno być ono rozważone po ponownym uzyskaniu całkowitej remisji.²

Nie ustanowiono najlepszej, początkowej „terapii ratunkowej” dla pacjentów po niepowodzeniu terapii imatynibem. Za najbardziej racjonalne podejście uważa się zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych II generacji – w tym dasatynibu.²

Opis wnioskowanego świadczenia

Dasatynib należy do grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI). Lek jest inhibitorem kompetycyjnym, blokuje miejsce wiązania ATP. Wykazuje szerokie spektrum działania silnie hamując aktywność 5 kinaz / rodzin kinaz tyrozynowych: BCR-ABL, SRC (rodziny kinaz tyrozynowych), c-KIT (receptor o aktywności kinazy tyrozynowej), kinazy receptora efryny (EPH) oraz receptora PDGF β (ang. *platelet-derived growth factor*, płytkopochodny czynnik wzrostu).

Dasatynib wykazuje aktywność w liniach komórek białaczkowych, reprezentujących odmiany zarówno białaczki wrażliwej, jak i odpornej na imatynib. Badania przedkliniczne wskazują, że dasatynib 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.

Podobnie jak pochodne pirydopirymidynowe i w przeciwieństwie do imatynibu, dasatynib wiąże obie formy ABL, nieaktywną i aktywną. Zmniejszenie swoistości działania przez umożliwienie oddziaływania z aktywną postacią BCR-ABL, pozwoliło na wzrost efektywności również w stosunku do zmutowanych postaci kinazy BCR-ABL.

Dasatynib w badaniach *in vitro* wykazuje nawet 325-krotnie większą aktywność wobec kinazy ABL. Działanie dasatynibu wykazano również w przypadku większości mutacji onkogenu BCR-ABL odpowiedzialnych za oporność na imatynib, za wyjątkiem mutacji T315I (mutacja T315I powoduje całkowitą oporność na wszystkie znane inhibitory kinaz tyrozynowych).

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, Sprycel® wskazany jest do leczenia dorosłych pacjentów z:

- noworozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przewlekłej fazie,
- przewlekłą białaczką szpikową w przewlekłej fazie, w fazie akceleracji lub w fazie przełomu blastycznego w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie metasulfonianem imatynibu,
- ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.³

Wniosek Ministra Zdrowia dotyczy leczenia dorosłych pacjentów z Ph+ ALL w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.

W 2005r. produkt leczniczy Sprycel® (dasatynib) otrzymał status leku sierocego w leczeniu ALL.

Substancja czynna *dasatinibum* jest obecnie finansowana ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (TPZ) *Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej*. W tej formie finansowane są również produkty: nilotynib i imatynib. Program obejmuje leczenie CML we wszystkich etapach: w fazie przewlekłej, w fazie akceleracji oraz w fazie kryzy blastycznej.

W pozostałych wskazaniach, w tym we wskazaniu przedmiotowym dotyczącym leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej, dasatynib finansowany jest w ramach TPZ chemioterapii niestandardowej.²

Efektywność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania baz publikacji medycznych stwierdzono brak badań klinicznych porównujących dasatynib z inną interwencją. Włączone do analizy efektywności klinicznej publikacje opisują wyłącznie jednoramienne badania II fazy i badanie III fazy dla porównania dwóch schematów dawkowania dasatynibu.

Wyniki dotyczące skuteczności dasatynibu (DAZ) w leczeniu Ph+ ALL po niepowodzeniu /nietolerancji wcześniejszej terapii są następujące:

- W badaniach II fazy bez grupy kontrolnej dla zastosowania dasatynibu w leczeniu Ph+ ALL, większa odpowiedź hematologiczna (MaHR) wystąpiła u 38 - 42% pacjentów, w tym całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR) u 8-33% pacjentów oraz brak objawów białaczki u 8-31% pacjentów. Ogółem, odpowiedź hematologiczną (OHR) stwierdzono u 50-69% pacjentów. Większa odpowiedź cytogenetyczna (MCyR) wystąpiła u 54 - 58% pacjentów, w tym całkowita odpowiedź cytogenetyczna u 46-58% pacjentów.
- W badaniu III fazy nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami otrzymującymi DAZ 140 mg QD (*quaque die*, raz na dzień) i DAZ 70 mg BID (*bis in die*, 2x dziennie) pod względem częstości występowania MaHR ($p=0,65$) oraz MCyR (70% vs. 52%; $p=0,12$). Ogółem, OHR obserwowano u 48% i 41% pacjentów, w tym CHR u 33% i 25% pacjentów, przy dawce odpowiednio DAZ 140mg QD i DAZ 70 mg BID. Całkowitą odpowiedź cytogenetyczną stwierdzono u 50% pacjentów stosujących DAZ 140 mg QD i 39% pacjentów otrzymujących DAZ 70 mg BID. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi schematami dawkowania DAZ pod względem przeżycia całkowitego ($p=0,336$) oraz przeżycia wolnego od progresji ($p=0,735$). Mediana PFS wyniosła około 3 miesiące przy dawkowaniu DAZ 70 mg BID oraz 4 miesiące przy DAZ 140 mg QD, natomiast mediana OS odpowiednio 6,5 oraz 9 miesięcy.
- Zarówno w badaniu II, jak i III fazy (dla obydwóch analizowanych dawek DAZ) czas do wystąpienia MaHR i MCyR wynosił niecałe 2 miesiące, odpowiedzi te utrzymywały się przez około 4 miesiące.²

Bezpieczeństwo stosowania

Analiza bezpieczeństwa wykazała, iż u większości pacjentów leczonych produktem Sprycel® występowały objawy niepożądane. Specjalne ostrzeżenia dotyczą występowania działań niepożądanych takich jak: zahamowanie czynności szpiku kostnego, krwawienia, retencja płynów, wydłużenie odstępu QT, działania niepożądane związane z sercem. Ponadto informowano o potencjalnym ryzyku występowania przedwłośniczkowego tętniczego nadciśnienia płucnego. W badaniu klinicznym w grupie pacjentów otrzymujących dasatynib w dawce 140 mg/dzień (dawka zgodna z ChPL) najczęściej obserwowane działania niepożądane 1-4 stopnia to: biegunka, retencja płynów, mdłości, wymioty, infekcje, wysięk w opłucnej, obrzęk powierzchniowy, krwawienia i gorączka. Natomiast do najczęstszych działań niepożądanych 3-4 stopnia należy: gorączka neutropeniczna, infekcje, biegunka i krwawienia z przewodu pokarmowego.²

Wysięk w opłucnej, zatrzymanie płynów, inne działania niepożądane związane z płynami i wysypka występowały u mniejszego odsetka pacjentów w grupie otrzymującej DAZ 140 mg QD (*quaque die*, raz na dzień) w porównaniu do grupy DAZ 70 mg BID (*bis in die*, 2x dziennie). Ogółem, we włączonych badaniach anemia 3-4 stopnia wystąpiła u 36% pacjentów, trombocytopenia 3-4 stopnia u 60% pacjentów, neutropenia 3-4 stopnia u 72% pacjentów, a leukocytopenia u 70% pacjentów.²

Efektywność kosztowa i wpływ na system ochrony zdrowia

Minister Zdrowia, w piśmie z dnia 6 września 2011 roku (znak pisma: MZ-PLA-460-12508-2/GB/11) zaakceptował proponowany przez AOTM sposób przygotowania rekomendacji dla leku Sprycel® uwzględniający:

- skróconą analizę efektywności klinicznej i bezpieczeństwa przeprowadzoną w oparciu o wyniki odnalezionych badań klinicznych i wnioski z opracowań wtórnych,
- rekomendacje kliniczne i finansowe,
- Finansowanie przedmiotowej technologii medycznej w latach 2009-2010.²

Zgodnie z danymi otrzymanymi z Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), całkowita liczba pacjentów leczonych z powodu ALL w ramach chemioterapii niestandardowej lekiem Sprycel® w latach 2009 i 2010 wynosiła odpowiednio 8 i 11 osób, a wartość zgód wydanych przez NFZ na ich leczenie to odpowiednio 1 065 128 PLN i 1 386 631 PLN.²

Zgodnie z szacunkami Agencji roczne wydatki NFZ w przypadku dalszego finansowania dasatynibu w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2014, w zależności od przyjętej metodologii obliczeń mogą kształtować się na poziomie: 0,99 – 1,03 mln PLN (liczba pacjentów w poszczególnych latach^a: 12,12,13) lub 1,5 – 2,2 mln PLN (przy liczbie pacjentów w poszczególnych latach^b: 18,22,27). Oszacowana przez ekspertów liczebność populacji docelowej wyniosła 50-200 pacjentów.²

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 7 pozytywnych rekomendacji klinicznych, oraz rekomendacje finansowe: 2 negatywne, 1 pozytywną z ograniczeniami (zastosowanie u pacjentów, u których terapia przyniesie największe korzyści) oraz 6 pozytywnych. Rekomendacje pozytywne podkreślają niewielką liczbę dostępnych terapii po niepowodzeniu lub nietolerancji wcześniejszego leczenia, niewielką liczebność populacji, bardzo niekorzystne rokowanie i aktywność leku w przypadku większości mutacji domeny kinazowej białka BCR-ABL związanych z nabytą opornością na imatynib. Rekomendacje negatywne wskazują

^a Oszacowanie populacji pacjentów powyżej 19 roku życia z rozpoznaniem ALL Ph+ w latach 2010- 2014. Scenariusz 1: ponieważ udział pacjentów, którzy otrzymali zgody na leczenie dasatynibem w 2010 r. stanowił 14% oszacowanej liczby pacjentów z Ph+ ALL można założyć, że w kolejnych latach będzie to również 14% grupy pacjentów leczonych z powodu Ph+ ALL.

^b Oszacowanie populacji pacjentów powyżej 19 roku życia z rozpoznaniem ALL Ph+ w latach 2010- 2014. Scenariusz 2: odsetek pacjentów leczonych dasatynibem będzie wzrastał w kolejnych latach o 4% w odniesieniu do odsetka z roku poprzedniego (różnica pomiędzy rokiem 2009 i 2010).

na krótkotrwały efekt leczenia, brak porównania z komparatorem w badaniach klinicznych i brak efektywności kosztowej.²

European Working Group for Adult ALL (EWALL / ELN, 2011) stwierdza, że w przypadku:

- terapii indukcyjnej zastosowanie TKI II generacji stanowi przedmiot badań klinicznych,
- strategii po SCT zastosowanie TKI II generacji powinno być ograniczone do badań klinicznych lub pacjentów, u których mogą one być skuteczne (użyteczność determinowana poprzez analizę mutacji),
- nawrotu można zastosować dasatynib lub nilotynib, o ile nie stwierdza się mutacji warunkujących oporność na te leki lub inne TKI w ramach badań klinicznych.²

Publikacja Prescrire 2008 określa dasatynib, jako lek możliwie pomocny (ang. „possibly helpful”) w leczeniu ciężkich przypadków białaczek u dorosłych. Przeprowadzone badania u pacjentów z CML iPh+ ALL po niepowodzeniu dotychczasowej terapii wskazały na skuteczność dasatynibu w odniesieniu do zastępczych punktów końcowych u mniejszości pacjentów. Nie jest znany wpływ leku na przeżycie oraz optymalny schemat dawkowania, a działania niepożądane są czasem ciężkie.²

Według National Cancer Institute (NCI, 2011), standardowe opcje leczenia dorosłych pacjentów z nawrotem ALL są następujące:

1. Chemioterapia re-indukcyjna po allogenicznym przeszczepie szpiku kostnego (alloBMT);
2. Radioterapia paliatywna (dla pacjentów z objawami nawrotu);
3. Dasatynib (dla pacjentów z Ph+ ALL).

Dasatynib - nowy inhibitor kinazy tyrozynowej wykazuje skuteczność w przypadku obecności różnych mutacji BCR-ABL warunkujących oporność na imatynib, został dopuszczony do obrotu w Ph+ ALL u pacjentów, którzy są oporni lub nie tolerują leczenia imatynibem.²

Zgodnie z wytycznymi American Society of Hematology (ASH, 2009), TKI II generacji np. dasatynib i nilotynib wykazują aktywność w przypadku większości mutacji TKD BCRABL, związanych z nabytą opornością na imatynib. Podkreśla się jednocześnie, że korzyść kliniczna jest krótkotrwała. SCT w pierwszej całkowitej remisji uważane jest za najlepszą opcję prowadzącą do wyleczenia.²

Według Japanese Society of Hematology (JSH, 2008), inhibitory kinazy tyrozynowej, tj. dasatynib i nilotynib, wykazują istotne działanie kliniczne u pacjentów z Ph+ ALL, którzy są oporni na imatynib.²

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Francuska Agencja Haute Autorité de Santé (HAS, 2007) rekomenduje finansowanie dasatynibu (refundacja 100%) w ramach wykazu leków refundowanych (leki początkowo przepisywane w leczeniu szpitalnym – 6 miesięcy, decyzja o rozpoczęciu terapii oraz jej kontynuacji podejmowana przez onkologa, hematologa lub lekarza z doświadczeniem w onkologii; lek wymagający specyficznego monitorowania podczas terapii). HAS podkreśla, iż obecność chromosomu Philadelphia stanowi zły czynnik prognostyczny, relacja efektywności do bezpieczeństwa jest korzystna, lek stosowany jest w II lub kolejnych liniach leczenia, jest niewiele opcji terapeutycznych dla pacjentów nietolerujących lub opornych na leczenie wcześniejszą terapią (inne leki cytotoksyczne, przeszczep allogeniczny) oraz niewielki wpływ na środki publiczne ze względu na małą liczebność populacji.²

Fundació Institut Català de Farmacologia (FICF, Hiszpania 2007) rekomenduje umieszczenie dasatynibu w wykazie, jakkolwiek w przełomie limfoblastycznym CML i Ph+ ALL odpowiedź jest mniejsza, niż w innych fazach CML i utrzymuje się krótko. Ponadto podkreśla się częste występowanie ciężkiej neutropenii i trombocytopenii oraz wysięku w opłucnej.²

College voor zorgverzekeringen (CVZ, Holandia 2007) rekomenduje finansowanie dasatynibu w ramach załącznika 1B ubezpieczenia zdrowotnego (produkty bez substytutów, brak limitów refundacyjnych). Dasatynib w leczeniu CML, LB-CML i Ph+ ALL ma wartość terapeutyczną u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie imatynibem lub u których z powodu działań niepożądanych imatinib nie może być stosowany. CVZ podkreśla, że jest to lek sierocy, stosowany u pacjentów w ciężkim, końcowym stadium choroby. Ze względu na małą liczebność populacji docelowej stosunkowo trudno jest udowodnić jego skuteczność.²

Scottish Medicines Consortium (SMC, 2007) nie rekomenduje finansowania dasatynibu w leczeniu osób dorosłych z Ph+ ALL w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii. Jakkolwiek terapia dasatynibem pozwala na uzyskanie odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej u pacjentów nie odpowiadających lub nietolerujących innych obecnie stosowanych terapii, przedstawione przez podmiot odpowiedzialny uzasadnienie dotyczące kosztów leczenia w stosunku do korzyści zdrowotnych nie było wystarczające. SMC przywołuje opinię eksperta, który stwierdza, iż analiza mutacji może potencjalnie pozwolić na identyfikację pacjentów z mutacją w domenie kinazowej związanej z opornością na imatynib.²

Według Regional Drug and Therapeutics Centre Newcastle (RDTC, 2008) dasatynib oferuje dodatkową opcję leczenia dla grupy pacjentów, dla których alternatywą jest jedynie leczenie podtrzymujące, chociaż lek ten nie został jeszcze porównany z BSC w randomizowanym, kontrolowanym badaniu III fazy. Aktualne korzyści obserwowane podczas leczenia dasatynibem w tej grupie pacjentów są jednak małe oraz istnieje niewielkie prawdopodobieństwo, że wymagania dotyczące efektywności kosztowej zostaną spełnione. Dowody naukowe w odniesieniu do stosowania dasatynibu u pacjentów z ALL nie są pełne - dotyczą podgrupy pacjentów z dużego badania I fazy, wstępnych wyników z badania II fazy i danych z badania dla badania III fazy porównującego różne dawki. Podsumowując RDTC stwierdza, iż dasatynib nie jest opcją kosztowo-efektywną w populacji z Ph+ ALL zgodnej z zarejestrowanymi wskazaniami, dlatego jego stosowanie nie jest zalecane z wyjątkiem populacji pacjentów, którzy będą czerpać największe korzyści (obecnie dostępne dowody nie pozwalają na ich dokładną identyfikację).²

All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG, 2007) nie rekomenduje stosowania dasatynibu w ramach NHS (*National Health Service*) w leczeniu dorosłych z Ph+ ALL i limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego (LB-CML) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii. Na podstawie dostępnych dowodów AWMSG stwierdza, że dasatynib nie zapewnia kosztowo-efektywnego wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej w leczeniu LB-CML i Ph+ ALL.²

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC, 2007) wydało rekomendację dotyczącą ALL z obecnością chromosomu Philadelphia lub transkryptu kinazy ABL-BCR w przypadku oporności na lub nietolerancji wcześniejszej terapii. W marcu 2007 r. PBAC odrzucił wniosek refundacyjny ze względu na brak możliwości oceny efektywności kosztowej terapii względem komparatora - imatynibu. W lipcu 2007 r. PBAC wydał pozytywną decyzję dotyczącą finansowania dasatynibu w Ph+ ALL lub ALL z transkrytem kinazy BCR-ABL u pacjentów opornych lub z nawrotem po wcześniejszej terapii, jakkolwiek uzyskany współczynnik efektywności kosztowej był bardzo wysoki i niepewny. Podkreślono, iż problem dotyczy niewielkiej populacji chorych, ponadto spełnione są dodatkowe warunki wpływające na pozytywną decyzję. Prognoza dla pacjentów z białaczką po niepowodzeniu chemioterapii i terapii imatynibem jest szczególnie zła (przeżycie całkowite < 4 miesięcy), gdyż nie istnieją alternatywne terapie. Wyniki badania CA180-015 wykazały ratunkowy charakter terapii w znacznej większości pacjentów (54% pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź cytogenetyczną po 32 tygodniach, a 22% przeżyło bez objawów progresji).²

Committee to Evaluate Drugs (CED, Kanada 2011) rekomenduje finansowanie dasatynibu w ramach *Exceptional Access Program* (EAP) u dorosłych pacjentów z Ph+ ALL, którzy są oporni na leczenie imatynibem (przy dawce 600 mg/dzień) lub u których wystąpiły niehematologiczne działania niepożądane stopnia 3 lub toksyczność hematologiczna stopnia 4 trwające > 7 dni. Decyzję CED uzasadnia faktem, iż dasatynib oferuje możliwość leczenia pacjentom, którzy nie odpowiadają na leczenie, bądź nie tolerują leczenia standardowego.²

Cancer Care of Nova Scotia (CCNS, Kanada 2008) wydało pozytywną rekomendację dla finansowania dasatynibu dotyczącą monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z fazą przewlekłą, akceleracji i przełomu blastycznego CML i Ph+ ALL, z opornością lub nietolerancją wcześniejszego leczenia, w tym imatynibu (II linia). Podkreślono niewielką liczbę dostępnych terapii II linii, dostępność badań II fazy oraz brak oszacowań dla kosztów QALY w Ph+ ALL.²

Zgodnie z odnalezionymi przez analityków Agencji informacjami, produkt leczniczy Sprycel® jest refundowany w następujących krajach: Czechy, Słowacja, Szwajcaria, Szwecja.²

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 3 marca 2011 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-460-8365-393/GB/11) uzupełnionego pismami z dnia 6 września 2011 r. (znak pisma: MZ-PLA-460-12508-2/GB/11), z dnia 12 września 2011 r. (MZ-PLA-460-12508-5/GB/11) oraz 1 grudnia 2011 r. (znak pisma: MZ-PLA-460-12508-20/GB/11) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie dasatynibu we wskazaniu leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. acute lymphoblastic leukaemia - ALL) z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego CML, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii,” na podstawie art. 31 e ust. 1, art. 31 f ust. 5 oraz art. 31 h ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), oraz po uzyskaniu Stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 111/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie zmiany poziomu/sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Podanie dasatynibu we wskazaniu leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego CML w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii” z wykazu świadczeń gwarantowanych.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 111/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie zmiany poziomu/sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Podanie dasatynibu we wskazaniu leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego CML w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii” z wykazu świadczeń gwarantowanych.
2. Raport Nr: AOTM-OT-431-4/2011. Dazatynib (Sprycel®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.
3. Charakterystyka produktu leczniczego.