



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 111/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r.
w sprawie zmiany poziomu/sposobu finansowania świadczenia
gwarantowanego „Podanie dasatynibu we wskazaniu leczenie
ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia
(Ph+) oraz limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego CML
w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii”**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utrzymanie sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Podanie dasatynibu we wskazaniu leczenie 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” w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej.

Uzasadnienie

Dasatynib w wskazaniu ALL Ph+ ma status leku sierociego. Jego zastosowanie jest często jedyną opcją terapeutyczną po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Skuteczność leku w tym wskazaniu została wystarczająco wykazana. Występujące działania niepożądane są do przyjęcia w przypadku choroby z tak złymi rokowaniami jak ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 9 marca 2009 r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-393/GB/10) i raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Dasatynib (Sprycel®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii” nr AOTM-OT-431-4/2011.

Ministerstwo zdrowia wyraziło zgodę na modyfikację zlecenia (znak pisma: MZ-PLA-460-12508-20/GB/11) i niniejsze stanowisko dotyczy tylko wskazania finansowego w ramach programu terapii niestandardowej tj. leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (ALL Ph+).

Produkt leczniczy dasatynib (Sprycel) był wcześniej przedmiotem obrad Rady Konsultacyjnej z dnia 30 maja 2008 r. Wydano uchwałę rekomendującą finansowanie dasatynibu (Sprycel®) w ramach TPZ w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową nietolerujących lub opornych na leczenie imatynibem (leczenie II rzutu).

Problem zdrowotny

Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL – ang. *acute lymphoblastic leukemia*; kod rozpoznania ICD-10: C91.0) stanowią heterogenną grupę złośliwych nowotworowych chorób krwi, które bez leczenia prowadzą do śmierci chorego w ciągu kilku tygodni. 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.¹

Ostra białaczka limfoblastyczna z Chromosomem Philadelphia (ALL Ph+) charakteryzuje się rozrostem tkanki limfatycznej w różnych okolicach, szczególnie w węzłach chłonnych. Powiększone są również wątroba i śledziona. W obrazie krwi dominują limfocyty, w szpiku dominują prekursorowe komórki



limfocytarne. Istotą choroby jest niekontrolowany rozrost blastów limfocytarnych z równoczesnym spadkiem produkcji prawidłowych komórek krwi, co prowadzi do: anemii, trombocytopenii i neutropenii. Chromosom Philadelphia powstaje w wyniku wzajemnej translokacji chromosomów 9 i 22 – t(9;22). W jej wyniku powstaje gen fuzyjny BCR/ABL, którego produktem jest białko BCR-ABL, które charakteryzuje się stałą aktywnością kinazy tyrozynowej, co wiąże się ze wzmożoną proliferacją klonów macierzystych komórek szpikowych, zahamowaniem apoptozy oraz upośledzeniem przylegania komórek białaczkowych do podścieliska szpiku. ALL z chromosomem Philadelphia wiąże się z bardzo niekorzystnym rokowaniem.¹⁻⁹

ALL występują często u dzieci, stanowiąc ok. 25% wszystkich nowotworów w wieku do 15 lat i ok. 75% wszystkich białaczek, natomiast u dorosłych występują przeważnie przed 30 r.ż. i stanowią ok. 20% wszystkich ostrych białaczek. Częstość występowania nowych przypadków ALL wynosi 2/100 000 przypadków 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. ALL Ph+ występuje częściej u starszych pacjentów (ok. 50% pacjentów w wieku >50 lat).^{1,3-9}

Według Narodowego Funduszu Zdrowia w 2008r., 2009r. i 2010r. we wskazaniu ALL leczonych było, odpowiednio, 816, 834 i 950 pacjentów.

Obecna standardowa terapia

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 (glikokortykosteroidy z cytotatykami, najczęściej imatynib), leczenie dokanałowe (metotreksat, prednizolon i arabinozyd cytozyny przy punkcji diagnostycznej i leczniczo, w razie objawów zajęcia ośrodkowego układu nerwowego) i leczenie konsolidujące (sekwencyjne podanie ≥ 4 kursów chemioterapii). Ponadto stosuje się również leczenie wspomagające, obejmujące: odkażenie 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.¹⁻⁹

U chorych z ALL Ph+ standardem w I linii leczenia jest stosowanie w inhibitorów kinazy tyrozynowej równolegle do chemioterapii. U pacjentów młodszych stosuje się intensywną chemioterapię w skojarzeniu z imatynibem, u pacjentów starszych stosuje się schemat imatynib + chemioterapia o mniejszej intensywności. W szczególnie źle rokującej białaczce z mutacją 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 przeszczepienia kontynuuje się terapię imatynibem.¹⁻⁹

U około 50-80% pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję (CR) w wyniku terapii imatynibem obserwuje się nawrót choroby w czasie 1 roku. Wystąpienie nawrotu jest często związane z obecnością mutacji punktowych (mutacja T315I powoduje całkowitą oporność na wszystkie znane inhibitory kinaz tyrozynowych) w domenie kinazy BCR/ABL, które warunkują oporność na leczenie.¹⁻⁹

W przypadku braku remisji po pierwszym leczeniu indukującym lub nawrotu choroby, stosuje się leczenie drugiej linii. Nie ustanowiono najlepszej początkowej „terapii ratunkowej” dla pacjentów po niepowodzeniu terapii imatynibem. Za najbardziej racjonalne podejście uważa się zastosowanie inhibitora kinazy tyrozynowej II generacji – dasatynibu.¹⁻⁹

Opis świadczenia

Dasatynib (kod ATC: L01XE06, leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej) należy do grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI). Lek jest inhibitorem kompetencyjnym, blokuje miejsce wiązania ATP. Wykazuje szerokie spektrum działania - silnie hamuje aktywność 5 kinaz / rodzin kinaz tyrozynowych: BCR-ABL, SRC, c-KIT, kinazy receptora efryny (EPH) oraz receptora PDGF β . Działanie dasatynibu wykazano w przypadku większości mutacji onkogenu BCR-ABL odpowiedzialnych za oporność na imatynib, za wyjątkiem mutacji T315I.^{1,10-13}

Dasatynib (Sprycel) ma postać farmakologiczną tabletki powlekanej o zawartości substancji czynnej: 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg i 140 mg. Lek podawany jest doustnie. Zalecana dawka

początkowa dasatynibu w fazie akceleracji, mieloblastycznej lub limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego (zaawansowana faza) CML, lub w ostrej białaczce limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (ALL Ph+) wynosi 140 mg raz na dobę.^{1,10,11,12,13}

W 2005r. produkt leczniczy Sprycel® (dasatynib) otrzymał status leku sierociego w leczeniu ALL (EU/3/05/338). Lek został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 20 listopada 2006.^{1,10}

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Sprycel® wskazany jest do leczenia dorosłych pacjentów z:¹⁰

- 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.

Niniejsze stanowisko dotyczy stosowania produktu leczniczego Sprycel® (dasatynib) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (ALL Ph+). W tym wskazaniu dasatynib finansowany jest w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego chemioterapii niestandardowej.

Efektywność kliniczna

Przeprowadzono przegląd systematyczny dowodów naukowych w celu oceny efektywności i bezpieczeństwa dasatynibu w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii. Przyjęto następującą metodykę oceny efektywności klinicznej: przegląd opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych, przegląd systematyczny badań pierwotnych, przegląd materiałów publikowanych przez instytucje monitorujące bezpieczeństwo produktów leczniczych.

Wyniki dotyczące skuteczności dasatynibu (DAZ) w leczeniu ALL Ph+ po niepowodzeniu /nietolerancji wcześniejszej terapii są następujące:^{1,16-18}

- W badaniach II fazy bez grupy kontrolnej dla zastosowania dasatynibu w leczeniu ALL Ph+ 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. Ogólną 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 raz na dzień (QD) i DAZ 70 mg dwa razy dziennie (BID) 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 140 mg 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.

Odnalezione polskie i zagraniczne wytyczne kliniczne (min. PALG, HAS, JSH) zalecają stosowanie dasatynibu u pacjentów ALL Ph+, u których nastąpił nawrót choroby, lub wykazali oporność na leczenie I linii (imatynib).^{1,13-15}

Bezpieczeństwo stosowania

Z analizy bezpieczeństwa wynika, że u większości pacjentów leczonych produktem Sprycel® występują objawy niepożądane. Specjalne ostrzeżenia dotyczą występowania działań niepożądanych takich jak: zahamowanie czynności szpiku kostnego, krwawienie, retencja płynów wydłużenie odstępu QT, działania niepożądane związane z sercem. Ponadto poinformowano o potencjalnym ryzyku występowania przedwłośniczkowego tętniczego nadciśnienia płucnego. Najczęściej obserwowane działania niepożądane 1-4 stopnia w badaniu klinicznym (Lilly 2009) w grupie pacjentów otrzymujących dasatynib w dawce 140 mg/dzień (dawka zgodna z ChPL) to: biegunka, retencja płynów, mdłości, wymioty, infekcje, wysięk w opłucnej, obrzęk powierzchniowy, krwawienia i gorączka. Natomiast do najczęstszych działań niepożądanych 3-4 stopnia należały: gorączka neutropeniczna, infekcje, biegunka i krwawienia z przewodu pokarmowego. 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 w porównaniu do grupy DAZ 70 mg BID. Ogółem w badaniach włączonych do analizy 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.^{1,10,16}

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Za zgodą Ministerstwa Zdrowia Agencja odstąpiła od przeprowadzenia analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet płatnika.

Odnaleziono następujące rekomendacje dotyczące finansowania dasatynibu ze środków publicznych: 2 negatywne (SMC 2007, AWMSG 2007), 1 pozytywną z ograniczeniami (RDTC *New Castle* 2008, zastosowanie u pacjentów, u których przyniesie największe korzyści) oraz 6 pozytywnych (HAS 2007, FICF 2007, CVZ 2007, PBAC 2007, CED 2011 i CCNS 2008). Rekomendacje pozytywne podkreślają niewielką liczbę dostępnych terapii po niepowodzeniu lub nietolerancji wcześniejszego leczenia, niewielką liczebność populacji, bardzo niekorzystne rokowanie oraz aktywność leku w przypadku większości mutacji domeny kinazowej białka BCR-ABL związanych z nabytą opornością na imatynib. Rekomendacje negatywne wskazują na krótkotrwały efekt, brak badań porównujących dasatynib do innej terapii i brak opłacalności.¹

Zgodnie z danymi otrzymanymi z 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 ich leczenie kosztowało odpowiednio: 1,065 mln PLN i 1,386 mln PLN. Zgodnie z prognozą Agencji roczne wydatki płatnika w przypadku dalszego finansowania dasatynibu w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2014 mogą wynieść, w zależności od przyjętego scenariusza (różniącego się wielkość populacji) 0,99 – 1,03 mln PLN lub 1,5 – 2,2 mln PLN.¹

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna przyjęła stanowisko jak na wstępie.

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Pasierski
Przewodniczący Rady Konsultacyjnej

Piśmiennictwo

1. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Dazatynib (Sprycel®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii” nr: AOTM-OT-431-4/2011. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, grudzień 2011
2. „Dazatynib (Sprycel) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia przy pomocy produktu leczniczego Sprycel (Dazatynib)”; stanowisko członka Rady Konsultacyjnej; 19.12.2011
3. Polska Unia Onkologii, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Warszawa, 2009
4. Europejska Sieć Białaczkowa (European LeukemiaNet), Informacja dla dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną, 2006
5. Szczeklik A. Choroby wewnętrzne Stan wiedzy na rok 2010. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2010: strona 1489-1491
6. Ottmann O.G., Wassmann B. Treatment of Philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia. Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Prog.) 2005: 118–122.
7. Ottmann O. Management of Philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). American Society of Hematology. Hematology 2009
8. Giebel et al. Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia. Hematologia 2011, tom 2, nr 1, 33.41
9. Hołowiecki J. Wskazania do przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Pol Arch Med Wewn. 2008; 118 (11): 658-663
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Sprycel® - EMA 2009
11. Jakubowska J. Alternatywne dla STI571 inhibitory kinazy Bcr-Abl. Postępy Hig Med Dosw, 2006; 60: 697-706
12. Hellmann et al. Aktualne uzgodnienia dotyczące stosowania dazatynibu u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową lub ostrą białaczkę limfoblastyczną z obecnością chromosomu Ph. Acta Haematologica Polonica 2007, 38, Nr 1, str. 123–138
13. Hołowiecki J. Nowotwory z limfoidalnych komórek prekursorowych. Ostre białaczki limfoblastyczne. Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG) 2009. www.onkologia.zalecenia.med.pl
14. American Society of Hematology (ASH) 2009
<http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2009/1/371.full.pdf+html>
15. Japanese Society of Hematology (JSH) 2008
<http://www.springerlink.com/content/d72661657022195x/fulltext.pdf>
16. Lilly M, Ottmann O, Shah N. Dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who failed imatinib: Results from a phase 3 study. Am. J. Hematol. 85:164–170, 2010
17. O Ottmann, Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome -positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. Blood 2007 vol 110(7) 2309-2315
18. H Sakamaki, Phase 1/2 clinical study of dasatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia or Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Int J Hematol (2009) 89:332–341