



**Uchwała nr 23/07/2008 z dnia 30 maja 2008 r.
w sprawie finansowania dazatynibu (Sprycel®)
w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej**

Tryb przygotowania rekomendacji

Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTM dotyczące finansowania ze środków publicznych dazatynibu (Sprycel®) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej przyjęto na posiedzeniu Rady dnia 30 maja 2008 r. Ocena podjęta została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia, w związku z wnioskiem o uruchomienie programu terapeutycznego.

Problem decyzyjny

Rozważano zasadność finansowania dazatynibu (Sprycel®) w ramach programu terapeutycznego u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, nietolerujących lub opornych na leczenie imatinibem (leczenie II rzutu).

Problem zdrowotny i interwencja lecznicza

Przewlekła białaczka szpikowa (*chronic myeloid leukemia; CML*) jest chorobą nowotworową szpiku kostnego i krwi. Choroba występuje z częstością 1,0 do 1,5 zachorowań rocznie na 100000 mieszkańców [2]. Chorują głównie osoby po 50. roku życia, ale zdarzają się zachorowania także u osób młodszych. Naturalny przebieg choroby dzieli się na trzy fazy: fazę przewlekłą, fazę akceleracji i fazę kryzy blastycznej [5]. Cechą charakterystyczną przewlekłej białaczki szpikowej jest obecność chromosomu Philadelphia i genu *BCR/ABL*.

Dazatynib należy do inhibitorów kinazy proteinowej. Blokuje kinazę „BCR-ABL”, która jest wytwarzana przez komórki białaczkowe i powoduje ich niekontrolowane namnażanie [1].

W Polsce Sprycel® jest zarejestrowany w leczeniu dorosłych w przewlekłej fazie, w fazie akceleracji lub w fazie przełomu blastycznego przewlekłej białaczki szpikowej w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii zawierającej metanosulfonian imatinibu [1].

Sprycel® jest także zarejestrowany w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (*acute Lymphoblastic Leukemia-ALL*) z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii [1].

Rekomendacja

Działając na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r.¹ Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje finansowanie ze środków publicznych dazatynibu (Sprycel®) w ramach programu terapeutycznego w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową nietolerujących lub opornych na leczenie imatinibem (leczenie II rzutu).

Uzasadnienie rekomendacji

W jedynym dostępnym badaniu randomizowanym porównującym dazatynib z wysokimi dawkami imatinibu w grupie 150 pacjentów w przewlekłej fazie białaczki szpikowej ryzyko

¹ Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych. Jej zadaniem jest przygotowywanie rekomendacji dla Ministra Zdrowia dotyczących finansowania technologii medycznych ze środków publicznych.

progresji choroby było istotnie niższe w grupie otrzymującej dazatynib. Prawdopodobieństwo uzyskania głównej odpowiedzi cytogenetycznej było większe w przypadku leczenia dazatynibem w porównaniu do wysokich dawek imatinibu w okresie 15 miesięcy obserwacji. Brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie większej odpowiedzi molekularnej i całkowitej odpowiedzi hematologicznej u pacjentów leczonych dazatynibem.

Dostępne są nierandomizowane próby kliniczne bez grupy kontrolnej, które sugerują skuteczność dazatynibu w pozostałych fazach przewlekłej białaczki szpikowej.

Omówienie

Ryzyko progresji choroby w okresie 15 miesięcy obserwacji było o 86% niższe w grupie leczonej dazatynibem (HR=0,14, 95% CI: 0,05-0,4), zaś prawdopodobieństwo uzyskania głównej odpowiedzi cytogenetycznej było 1,58 razy wyższe (RR= 1,57; 95% CI: 1,01; 2,46) w przypadku leczenia dazatynibem w porównaniu do wysokich dawek imatinibu. Większa odpowiedź molekularna wystąpiła prawie 2 razy częściej u pacjentów, u których podawano dazatynib, jednak nie była to różnica istotna statystycznie (RR=1,94; 95% CI: 0,68 to 5,45). Brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie całkowitej odpowiedzi hematologicznej u pacjentów leczonych dazatynibem w porównaniu do chorych leczonych wysoką dawką imatinibu. (RR=1,14; 95% CI: 0,98; 1,31) [9].

W badaniu nierandomizowanym na grupie 186 pacjentów w przewlekłej fazie choroby opornych i nietolerujących leczenia imatynibem główna odpowiedź cytogenetyczna wystąpiła u 52%, natomiast całkowita odpowiedź hematologiczna wystąpiła u 90% wszystkich pacjentów okresie 8 miesięcy obserwacji [6].

W badaniu nierandomizowanym na grupie 107 pacjentów w fazie akceleracji choroby opornych i nietolerujących leczenia imatynibem w okresie 8 miesięcy obserwacji większa odpowiedź hematologiczna wystąpiła u 64% chorych, natomiast ogólna odpowiedź hematologiczna u 39% wszystkich pacjentów [4].

W badaniu nierandomizowanym na grupie 74 pacjentów w fazie kryzy mieloblastycznej choroby, opornych i nietolerujących leczenia imatynibem w okresie 8 miesięcy obserwacji większa odpowiedź hematologiczna wystąpiła u 34% pacjentów, natomiast całkowita odpowiedź hematologiczna u 26% wszystkich pacjentów [3].

Działania niepożądane najczęściej związane były z wystąpieniem retencji płynów (ciężkie nasilenie u 6% pacjentów). Zgłoszono również przypadki krwawienia (zarówno wybroczyny i krwawienia z nosa jak też ciężkie krwotoki z przewodu pokarmowego oraz krwawienia w ośrodkowym układzie nerwowym) [1].

Koszt rocznej terapii dazatynibem jednego pacjenta jest niższy niż koszt stosowania imatinibu w podwyższonej dawce (800mg).

Dodatkowe uwagi

Należy zwrócić uwagę na fakt, że oporność na imatynib może być m. in. wynikiem mutacji genowej BCR/ABL, której obecność oznacza także oporność na dazatynib [8]. Przed wdrożeniem terapii dazatynibem zasadnym wydaje się wykonanie testów na obecność mutacji T315I.

Bibliografia

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego, <http://www.emea.europa.eu>
2. Choroby rozrostowe układu krwiotwórczego w „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych”. Praca zbiorowa pod redakcją Macieja Krzakowskiego

3. Cortes J., Rousset P., Kim D-W, Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. *Blood* 2007 109: 3207-3213
4. Guilhot F., Apperley J., Kim D-W. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase *blood* 2007 109: 4143-4150
5. Hellman A. Epidemiologia przewlekłej białaczki szpikowej. *Współ. Onkologia* (2004) vol. 8; 1 (8–14)
6. Hochhaus A., Kantarjian H.M, Baccarani M., Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy *blood* 2007 109: 2303-2309
7. Indeks leków www.mp.pl
8. Jakubowska J., Czyż M. Alternatywne dla STI571 inhibitory kinazy Bcr-Abl. *Postepy Hig Med Dosw.* (online), 2006; 60: 697-706
9. Kantarjian H., Pasquini R., Hamerschlak N. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial *blood* 2007 109: 5143-5150
10. Prejzner W., Sacha T., Salamanczuk Z. i współ. Standard postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych z przewlekłą białaczką szpikową w Polsce w roku 2007. *Acta Haematologica Polonica* 2007; 38;107-122