



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Sprycel (dazatynib)  
w ramach programu lekowego „Leczenie  
dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z  
chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)”**

**Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTM-OT-4351-24/2014

Data ukończenia: wrzesień 2014 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.)

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Bristol-Myers Squibb Polska 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. Nr 112, poz. 1198 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  
**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.).

„Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.  
**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia (Ph+)

## Wykaz skrótów

<p><b>ALL</b> – ostra białaczka limfoblastyczna (ang. acute lymphoblastic leukemia)</p> <p><b>ALL Ph+</b> - ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia (ang. Ph-positive acute lymphoblastic leukemia)</p> <p><b>AML</b> – ostra białaczka szpikowa (ang. acute myelogenous leukemia)</p> <p><b>AOTM</b> – Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p><b>AP/BC-CML</b> - Przewlekła białaczka w fazie akceleracji/kryzy blastycznej (ang. chronic myeloid leukemia in accelerated phase/blast crisis)</p> <p><b>Ara-C</b> – arabinozy czożyny, cytarabina</p> <p><b>ASCO</b> – American Society of Clinical Oncology</p> <p><b>ATC</b> – klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczna-chemiczna leków</p> <p><b>AWMSG</b> – All Wales Medicines Strategy Group</p> <p><b>bd</b> – brak danych</p> <p><b>BID</b> – Dwa razy dziennie (łac. bis in die)</p> <p><b>BR (BCR-ABL)</b> – gen fuzyjny powstały z fragmentu bcr (ang. breakpoint cluster region) chromosomu 22 i genu abl (protoonkogen na chromosomie 9)</p> <p><b>CADTH</b> – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</p> <p><b>CCyR</b> – Całkowita odpowiedź cytogenetyczna (ang. complete cytogenetic response)</p> <p><b>CEA</b> – Analiza efektywności kosztowej (ang. cos-effectiveness analysis)</p> <p><b>CEDAC</b> – Canadian Expert Drug Advisor Committee</p> <p><b>CER</b> – Współczynnik koszt-efektywność (cos-effectiveness ratio)</p> <p><b>ChPI</b> – charakterystyka produktu leczniczego</p> <p><b>CHR</b> – Całkowita odpowiedź hematologiczna (ang. complete hematologic response)</p> <p><b>CI</b> – Przedział ufności (ang. confidence interval)</p> <p><b>COMP</b> – Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej (ang. Committee for Orphan Medicinal Products)</p> <p><b>CR</b> – odpowiedź całkowita (ang. complete response), remisja całkowita (ang. complete remission)</p> <p><b>CTCAE</b> – Common Terminology Criteria for Adverse Events</p> <p><b>CUA</b> – Analiza użyteczności kosztów (ang. cost-utility analysis)</p> <p><b>CUR</b> – Współczynnik koszt-użyteczność (ang. cos-utility ratio)</p> <p><b>CVZ</b> – College voor zorgverzekeringen</p> <p><b>DAZ</b> – dazatynib</p> <p><b>DAZ_CHN</b> – Dazatynib w ramach chemioterapii niestandardowej</p> <p><b>DAZ_PL</b> – Dazatynib w ramach programu lekowego</p> <p><b>DDD</b> – Definiowana dzienna dawka (ang. defined daily dose)</p> <p><b>DFS</b> – Przeżycie bez choroby (ang. disease free-survival)</p> <p><b>EBM</b> – medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. Evidence Based Medicine)</p> <p><b>ECOG</b> – skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group</p> <p><b>EMA</b> – Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)</p> <p><b>EMTREE</b> – Elsevier's Life Science Thesaurus</p> <p><b>FDA</b> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( ang. Food and Drug Administration)</p> <p><b>FIS-HAM</b> – Odmiana chemioterapii w schemacie FLAM (ang. fludarabine, intermittent sequential high-dose cytosine arabinoside, and mitoxantrone)</p> <p><b>FLAM</b> – Fludarabina/arabinozyd cytarabiny/mitoksantron</p> <p><b>G-CSF</b> – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. granulocyte colony-stimulating factor)</p> <p><b>HAS</b> – Haute Autorite de Sante</p> <p><b>HSCT</b> – przeszczepienie komórek hematopoetycznych (ang. Hematopoietic stem cell transplantation)</p> <p><b>HTA</b> – Ocena Technologii Medycznych (ang. Health and Technology Assesement)</p> <p><b>HyperCvaD</b> – Cyklofosamid/winkrystyna/doksorubicyna/deksametazon</p> <p><b>ICER</b> – Inkrementalny współczynnik koszt-efektywność</p> <p><b>ICUR</b> – Inkrementalny współczynnik koszt-użyteczność</p> <p><b>IPLN</b> – Indywidualny dostęp do leków stosowanych w leczeniu nowotworów</p> <p><b>ITT</b> – analiza zgodna z intencją leczenia (ang. intention-to-treat)</p> <p><b>JPG</b> – Jednorodne grupy pacjentów</p> <p><b>LB-CML</b> – Limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML</p>
---

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia (Ph+)

<p><b>LBL</b> – chłoniak limfoblastyczny (ang. lymphoblastic lymphoma) <b>LYG</b> – Lata życia <b>MaHR</b> – Duża odpowiedź hematologiczna (ang. major hematologic response) <b>MCyR</b> – Duża odpowiedź cytogenetyczna (ang. major cytogenetic response) <b>MD</b> – różnica wartości średnich (ang. mean difference) <b>MeSH</b> – Medical Subject Headings <b>mg</b> – miligram <b>MiHR</b> – Mniejsza odpowiedź hematologiczna (ang. minor hematologic response) <b>MLL</b> – białaczka mieszanokomórkowa (ang. mixed lineage leukemia) <b>n</b> – liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy <b>N</b> – liczba pacjentów w grupie <b>NCCN</b> – National Comprehensive Cancer Network <b>nd</b> – nie dotyczy <b>NEL</b> – Brak objawów białaczki (ang. no evidence of leukemia) <b>NFZ</b> – Narodowy Fundusz Zdrowia <b>NHS</b> – National Health System <b>NICE</b> – National Institute for Health and Care Excellence <b>NR</b> – brak odpowiedzi (ang. no response) <b>OHR</b> – Sumaryczna odpowiedź hematologiczna na leczenie (ang. overall hematologic response) <b>ORR</b> – Obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate) <b>OUN</b> – Ośrodkowy układ nerwowy <b>PALG</b> – Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (ang. Polish Adult Leukemia Group) <b>PBAC</b> – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee <b>PBS</b> – Pharmaceutical Benefits Scheme <b>PCR</b> – reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. polymerase chain reaction) <b>PCyR</b> – Częściowa odpowiedź cytogenetyczna (ang. partial cytogenetic response) <b>PFS</b> – przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival) <b>PH+</b> - Obecność chromosomu Philadelphia <b>PHARMAC</b> – Pharmaceutical Management Agency <b>PICOS</b> – populacja (ang. population), interwencja (ang. intervention), komparatory (ang. comparators), wyniki efektów zdrowotnych (ang. outcomes), typ badania (ang. study) <b>PKB</b> – Produkt Krajowy Brutto <b>PMR</b> – płyn mózgowo-rdzeniowy <b>PR</b> – odpowiedź częściowa (ang. partial response) <b>PSUR</b> – Okresowy raport o bezpieczeństwie (ang. Periodic Safety Update Report) <b>PTAC</b> – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee <b>PTOK</b> – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej <b>QALY</b> – Lata życia skorygowane o jakość <b>r.ż.</b> – rok życia <b>RCT</b> – badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. randomized controlled trial) <b>RR</b> – Ryzyko względne <b>RSS</b> – Instrument podziału ryzyka <b>RTG</b> – badanie rentgenowskie <b>SMC</b> – The Scottish Medicines Consortium <b>TKI</b> – inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inhibitor) <b>T-LBL</b> – chłoniak limfoblastyczny T-komórkowy (ang. T-cell lymphoblastic lymphoma) <b>TPZ</b> – Terapeutyczny Program Zdrowotny <b>TTP</b> – czas do progresji (ang. time to progression) <b>URPL</b> – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych <b>USG</b> – Ultrasonografia <b>VBA</b> – Visual Basic for Application <b>WHO</b> – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)</p>
---

---

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	12
2.4. Problem zdrowotny.....	14
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	18
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	18
2.5.2. Status rejestracyjny .....	19
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	20
<b>3. Kryteria wyłączenia z programu:</b> .....	<b>21</b>
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>22</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	22
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	22
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	26
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	26
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	27
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	27
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	27
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	27
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	28
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	37
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	38
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	38
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	43
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	46
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	49
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>51</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	51
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	51
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	59
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	62
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	63
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	63
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	66
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	67
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	70

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia (Ph+)

---

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	72
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>73</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	73
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	77
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	77
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	79
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	82
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	84
<b>Obliczenia własne Agencji.....</b>	<b>85</b>
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>85</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>85</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>85</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>87</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	87
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	87
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	89
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>90</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>93</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>93</b>
Obliczenia własne Agencji.....	98
<b>13. Źródła.....</b>	<b>100</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>102</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) 22.08.2014 r.  
MZ-PLA-460-21381-5/DJ/14

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku  
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Sprycel (dasatynib)

Wnioskowane wskazanie: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie dasatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym  
 lek stosowany w ramach programu lekowego  
 lek stosowany w ramach chemioterapii:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym  
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

- Sprycel (dasatynibum), tab. powl., 20 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909990621323: ██████████ zł
- Sprycel (dasatynibum), tab. powl., 50 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909990621354: ██████████ zł
- Sprycel (dasatynibum), tab. powl., 80 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990818631: ██████████ zł
- Sprycel (dasatynibum), tab. powl., 100 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990671601: ██████████ zł
- Sprycel (dasatynibum), tab. powl., 140 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990818655: ██████████ zł

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK  NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna  
 analiza ekonomiczna  
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych  
 analiza racjonalizacyjna  
 inne: analiza problemu decyzyjnego

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia (Ph+)

---

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną*

*Wnioskodawca:*

*Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.*

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*

*BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG*

*Uxbridge Business Park*

*Sanderson Road*

*Uxbridge UB8 1DH*

*Wielka Brytania*

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:*

*Fludarabina: Teva Pharmaceuticals Polska,*

*Cytarabina: Fresenius Kabi Oncology Plc.,*

*Mitoksantron: Alliance Pharma Sp. z o.o.,*

*Erwinaza: Medac GmbH,*

*Nelarabina: Glaxo Group Limited.*

---



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- 1) **Sprycel (dasatynibum), tab. powł., 20 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909990621323**
- 2) **Sprycel (dasatynibum), tab. powł., 50 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909990621354**
- 3) **Sprycel (dasatynibum), tab. powł., 80 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990818631**
- 4) **Sprycel (dasatynibum), tab. powł., 100 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990671601**
- 5) **Sprycel (dasatynibum), tab. powł., 140 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990818655**

stosowany w ramach programu lekowego: „Leczenie dasatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)”, został przekazany do AOTM dnia 22 sierpnia 2014 r. pismem znak MZ-PLA-460-21381-5/DJ/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m.in. komplet analiz farmakoekonomicznych:

- [REDAKTOWANE] Analiza problemu decyzyjnego. Dasatynib (Sprycel®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii. Instytut Arkana. Kraków 2014
- [REDAKTOWANE] Analiza kliniczna. Dasatynib (Sprycel®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii. Instytut Arkana. Kraków 2014
- [REDAKTOWANE] Analiza ekonomiczna. Dasatynib (Sprycel®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii. Instytut Arkana. Kraków 2014
- [REDAKTOWANE] Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Dasatynib (Sprycel®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii. Instytut Arkana. Kraków 2014
- [REDAKTOWANE] Analiza racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Sprycel® (dasatynib) w ALL Ph+. Instytut Arkana. Kraków 2014

Do wniosku dołączono również m.in.: projekt opisu programu lekowego „Leczenie dasatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)”.

Pismem z dnia 03 września 2014 r., znak AOTM-OT-4351-24(3)/AG/2014, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388).

Pismem z dnia 4 września 2014 r., znak MZ-PLR-4610-93/KB/14, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do podmiotu odpowiedzialnego, firmy Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o. z prośbą o uzupełnienie stwierdzonych niezgodności, tak aby spełnić wymagania zawarte w ww. rozporządzeniu.

Dnia 16 września 2014 r. do Agencji wpłynęło pismo Ministerstwa Zdrowia znak: MZ-PLR-4610-339/BR/14 przekazujące uzupełnienia do analiz złożone przez wnioskodawcę. Wnioskodawca uzupełnił w nim wszystkie niespełnione wymagania minimalne. Jako uzupełnienie przekazano analizy farmakoekonomiczne:

- [REDAKTOWANE] Analiza ekonomiczna. Dasatynib (Sprycel®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia (Ph+)

Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii – UZUPEŁNIENIE - Instytut Arkana. Kraków 2014

- [REDAKCYJNA] Analiza racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Sprycel® (dazatynib) – UZUPEŁNIENIE - Instytut Arkana. Kraków 2014

## 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Sprycel (dazatynib) był dotychczas kilkakrotnie przedmiotem opinii RP/RK oraz Prezesa Agencji w latach 2008-2014. Jedno stanowisko/rekomendacja z 2011 dotyczyło wnioskowanego rozpoznania tj. ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz limfoblastyczna postać przełomu blastycznego CML w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii. Tabela poniżej zawiera zestawienia poprzednich stanowisk, uchwał, opinii RK/RP i rekomendacji Prezesa Agencji wraz z uzasadnieniami odnośnie stosowania poszczególnych substancji we wnioskowanych wskazaniach.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 79/2014 z dnia 10 marca 2014 r</b></p> <p><b>Rekomendacja nr 70/2014 z dnia 10 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</b></p> <p><b>C91.1– przewlekła białaczka limfocytowa</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie dazatynibu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><b>Uzasadnienie</b> Brak jest dowodów naukowych wskazujących na zasadność stosowania dazatynibu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Podawanie dazatynibu w wymienionym wskazaniu nie jest technologią zalecaną w dostępnych rekomendacjach klinicznych. Znajduje to również potwierdzenie w opinii eksperta. Znanych jest natomiast szereg komparatorów stosowanych w tym wskazaniu. W toku przeprowadzonej analizy nie potwierdzono również finansowania dazatynibu w odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie dazatynibu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.1– przewlekła białaczka limfocytowa</p> <p><b>Uzasadnienie</b> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że odnalezione dowody naukowe nie uzasadniają stosowania dazatynibu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Podawanie dazatynibu w wymienionym wskazaniu nie jest technologią zalecaną w dostępnych rekomendacjach klinicznych. Znajduje to również potwierdzenie w opinii eksperta klinicznego. Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych zalecających finansowanie dazatynibu w przewlekłej białaczce limfocytowej. Z uwagi na powyższe oraz istnienie innych technologii stosowanych w tym wskazaniu Prezes Agencji rekomenduje zaprzestanie finansowania dazatynibu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.1, w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2014 z dnia 25 lutego 2014 r.</b></p> <p><b>Rekomendacja nr 66/2014 z dnia 25 lutego Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</b></p> <p><b>Guzy z komórek tucznych</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie ze świadczeń gwarantowanych świadczenie obejmujące podanie dazatynibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: guzy złośliwe z komórek tucznych (ICD10: C96.2).</p> <p><b>Uzasadnienie</b> Przesłanki teoretyczne wydawały się pierwotnie uzasadniać stosowanie dazatynibu u chorych na mastocytozę układową, która zaliczana jest do guzów złośliwych z komórek tucznych, zwłaszcza w przypadkach z obecną mutacją KITD816V. Wyniki badania klinicznego II fazy (Verstovsek 2008) nie potwierdziły jednak skuteczności takiego postępowania. Według zaleceń Polskiej Unii Onkologii 2011 na obecnym etapie badań nie można określić grupy chorych na mastocytozę układową, którzy odnosiliby korzyść ze stosowania dazatynibu.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie dazatynibu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C96.2– guzy z komórek tucznych</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że odnalezione dowody naukowe wskazują na brak skuteczności dazatynibu w leczeniu chorych na mastocytozę układową, która zaliczana jest do guzów złośliwych z komórek tucznych. Wyniki badania klinicznego II fazy wskazują, że poprawa dotycząca objawów choroby w ocenie lekarza została zaobserwowana zaledwie u jednej trzeciej 3 pacjentów z agresywną postacią choroby. Według zaleceń Polskiej Unii Onkologii z 2011 roku, na obecnym etapie badań nie można określić grupy chorych na mastocytozę układową, którzy odnosiliby korzyść ze stosowania dazatynibu.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 229/2013 z dnia 28 października 2013 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „Sprycel (dazatynib) tabletki powlekane we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0)”.</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie dazatynibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10:</p>

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia (Ph+)

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p><b>Rekomendacja nr 153/2013 z dnia 28 października 2013 r. Prezesa AOTM</b></p> <p><b>Ostra białaczka szpikowa</b></p>	<p>Żadna z rekomendacji klinicznych (NCCN 2013, GMCCN 2011, PUO 2011, ELN 2010, ESMO 2010, AHS 2009, ASBMT 2008, CCO 2008 i BSH 2006) nie zaleca podawania dazatynibu w ostrej białaczce szpikowej. Brak także rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania dazatynibu w tym wskazaniu.</p> <p>Z dostępnych danych - przeglądów, opracowań wtórnych oraz artykułów poglądowych można wnioskować o potencjalnej aktywności dazatynibu w leczeniu ostrej białaczki szpikowej i prowadzone są badania w tym kierunku. Są to 4 badania I lub II fazy. Nie są dostępne ich wyniki. Należy na nie poczekać, zwłaszcza, że dane z już zakończonych badań II fazy nie wykazały znaczącej efektywności dazatynibu w powyższym wskazaniu, a podawanie leku łączy się z ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.</p>	<p>C92.0.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że na podstawie dostępnych dowodów naukowych w postaci opracowań wtórnych oraz artykułów poglądowych można wnioskować o potencjalnej aktywności dazatynibu w leczeniu ostrej białaczki szpikowej. Aktualnie prowadzone są badania I lub II fazy w tym kierunku, ale ich wyniki nie są jeszcze dostępne. Dane z już zakończonych badań II fazy nie wykazały znaczącej efektywności dazatynibu w powyższym wskazaniu, a podawanie leku wiąże się z ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.</p> <p>Dodatkowo żadna z odnalezionych rekomendacji klinicznych nie zaleca podawania dazatynibu w ostrej białaczce szpikowej. Brak jest także rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania dazatynibu w tym wskazaniu.</p>
<p><b>Stanowiska Rady Przejrzystości (72, 73, 74, 75/2012) z dnia 10 września 2012 r.</b></p> <p><b>Rekomendacje Prezesa Agencji (nr 63, 65, 66, 67/2012)</b></p> <p><b>Program lekowy: „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej”</b></p>	<p>Rada uznała za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Sprycel (dazatynib) we wskazaniu: leczenie nowo rozpoznanej przewlekłej białaczki szpikowej.</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>Technologia nie jest opłacalna kosztowo a proponowany system podziału ryzyka jest trudny do realizacji.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Sprycel® (dazatynib), w ramach proponowanego programu lekowego "Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej".</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>Zgodnie z dostępnymi wynikami randomizowanych badań klinicznych, stosowanie dazatynibu we wnioskowanych wskazaniu niesie za sobą podwyższone ryzyko działań niepożądanych ze strony układu hematopoetycznego, w tym trombocytopenii w 3 i 4 stopniu, a także wystąpienia wysięku opłucnowego. Ponadto komunkaty zamieszczone na stronach European Medicine Agency- EMA, Food and Drug Administration - FDA, Australian Government, Department of Health and Ageing oraz polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych wskazują na związek pomiędzy leczeniem dazatynibem, a indukcją tętniczego nadciśnienia płucnego. Rekomendacje kliniczne (międzynarodowych towarzystw naukowych oraz instytucji zajmujących się oceną technologii medycznych) zalecają stosowanie dazatynibu w kolejnych liniach leczenia. Jednocześnie należy zaznaczyć, iż dazatynib stanowiłby kolejną dodaną opcję terapeutyczną w I linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej obok już stosowanego w Polsce imatynibu rekomendowane opcje terapeutyczne w ocenianym wskazaniu obejmują nilotynib oraz dazatynib.</p> <p>Ponadto wykazano w analizie wnioskodawcy, iż stosowanie dazatynibu (koszt dawki dziennej) jest opłacalne jedynie w przypadku zastosowania proponowanych mechanizmów dzielenia ryzyka, którego wdrożenie nasuwa wiele wątpliwości. Natomiast obliczenia przeprowadzone w obrębie Agencji wskazują, iż koszt dziennej dawki dazatynibu (Sprycel), przy braku mechanizmów dzielenia ryzyka (RSS) jest wyższy o 103,09 zł od kosztu dziennej dawki nilotynibu. Przy uwzględnieniu proponowanego RSS, zarówno dazatynibu jak i nilotynibu, dzienny koszt stosowania dazatynibu jest wyższy o [ ] od kosztu dziennej dawki nilotynibu.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 111/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r.</b></p> <p><b>Rekomendacja nr</b></p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utrzymanie sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Podanie dazatynibu we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. <i>acute lymphoblastic leukaemia</i> – ALL) z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego CML w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii” w ramach programu zdrowotnego</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „podanie dazatynibu we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii”. Nie jest również</p>

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia (Ph+)

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
91/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych dnia 19 grudnia 2011 r.  Ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz limfoblastyczna postać przełomu blastycznego CML w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii	chemioterapii niestandardowej. <b>Uzasadnienie</b> 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.	rekomendowana zmiana sposobu finansowania wyżej wymienionego świadczenia. <b>Uzasadnienie:</b> Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem <sup>1</sup> 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 sierociego. 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.
Uchwała Rady Konsultacyjnej 23/07/2008 z dnia 30 maja 2008r.	Przewlekła białaczka szpikowa	Rada Konsultacyjna AOTM rekomenduje finansowanie ze środków publicznych dasatynibu (Sprycel) w ramach programu terapeutycznego w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową nietolerujących lub opornych na leczenie imatinibem (leczenie II rzutu). Jako uzasadnienie rekomendacji wskazano dane kliniczne z jednego dostępnego RCT.

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/bip/> (data dostępu 03.09.2014)

### 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Przedmiotem oceny we wnioskowanym wskazaniu były także inne produkty lecznicze t.j. Meaxim (imatynib) oraz nilotynib. W 2014 roku wydano jedno pozytywne stanowisko dla substancji czynnej imatynib oraz jedną negatywną opinię dla substancji czynnej nilotynib. Tabela poniżej zawiera zestawienia poprzednich stanowisk, uchwał, opinii RK/RP i rekomendacji Prezesa Agencji wraz z uzasadnieniami odnośnie leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+).

Tabela 2. Wcześniejsze uchwały/stnowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego rozpoznania

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 142,143/2014 z dnia 19 maja 2014 r. w sprawie oceny leku Meaxin (imatynibum)  Rekomendacja nr 126/2014 z dnia 19 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych  Meaxim (imatynibum)	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Meaxin (imatynibum) we wskazaniu: leczenie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia <b>Uzasadnienie</b> Rekomendacje kliniczne /PUO 2013, NCCN 2013, NCI 2013, PBCN 2011/ oraz opinie ekspertów zgodnie stwierdzają, że w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia powinien być stosowany imatynib w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią. Wykazano, że dzieci leczone chemioterapią z imatynibem mają ponad dwukrotnie lepsze czasy przeżycia wolnego od wydarzeń /EFS/ niż grupa kontrolna. Ponadto, nie stwierdzono różnic w uzyskanych efektach terapeutycznych w stosunku do pacjentów, którzy byli leczeni	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Meaxin, w ramach kategorii dostępności refundacyjnej, lek stosowany w chemioterapii we wskazaniu: „Leczenie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia” z kategorią odpłatności: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej. <b>Uzasadnienie</b> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne wskazują na skuteczność imatynibu w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną posiadających chromosom Philadelphia. Wyniki odnalezionych badań wskazują, że stosowanie imatynibu wraz z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii istotnie statystycznie zwiększa przeżycie całkowite u dorosłych oraz u chorych powyżej 55 roku życia. Badanie wykorzystujące to samo porównanie lecz



we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia (Ph+)

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	chemioterapią, a następnie transplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych. W związku z tym, zastosowanie imatynibu w skojarzeniu z chemioterapią pozwala na uzyskanie wysokiego odsetka wyleczeń, bez zwiększenia ryzyka toksyczności, ciężkich powikłań i obniżenia jakości życia leczonych pacjentów. Stosowanie imatynibu pozwala też na rezygnację z transplantacji komórek macierzystych u tych pacjentów, którzy nie mają dodatkowych czynników złego rokowania, oprócz chromosomu Philadelphia (rearanżacji BCR/ ABL).	przeprowadzone na dzieciach (w wieku 1-15 lat) wykazało istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od zdarzeń. Prezes Agencji podobnie jak Rada Przejrzystości zauważa, że nie stwierdzono różnic w uzyskanych efektach terapeutycznych w stosunku do pacjentów, którzy byli leczeni samą chemioterapią, a następnie transplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych. W związku z tym, zastosowanie imatynibu w skojarzeniu z chemioterapią pozwala na uzyskanie wysokiego odsetka wyleczeń, bez zwiększenia ryzyka toksyczności, ciężkich powikłań i obniżenia jakości życia leczonych pacjentów. Prezes Agencji, przychyliła się również do Opinii Rady Przejrzystości nr 126/2014 z dnia 12 maja 2014 r. gdzie uznała, że „biorównoważny lek generyczny ma pełne prawo do korzystania z wiedzy opisanej wcześniej dla leku innowacyjnego i przypisywania mu tych samych właściwości terapeutycznych”. Uznano, że skuteczność i bezpieczeństwo produktów zawierających imatynib, w tym Meaxin, zostały potwierdzone poprzez badanie biorównoważności.
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 25/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r</b></p> <p><b>Rekomendacja nr 19/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.</b></p> <p><b>Nilotynib</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie nilotynibu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>Dowody naukowe dotyczące skuteczności nilotynibu w leczeniu ostrej białaczki szpikowej są bardzo skąpe. Żaden kraj nie finansuje nilotynibu w tym wskazaniu.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie nilotynibu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna).</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych terapii nilotynibem w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej. Brak jest dowodów naukowych wysokiej jakości potwierdzających skuteczność wnioskowanej substancji w wymienionym wskazaniu. Wytyczne zagranicznych organizacji nie zalecają stosowania nilotynibu poza badaniami klinicznymi dotyczącymi nawracającej opornej ostrej białaczki limfoblastycznej</p>
<p><b>Stanowisko RK nr 10/2011 z dnia 28 lutego 2011 r.</b></p> <p><b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 6/2011 z dnia 28 lutego 2011</b></p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (ALL Ph+) przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)”. <b>Uzasadnienie</b></p> <p>Rada uznała, że przedstawione dane dotyczące efektywności klinicznej, bezpieczeństwa oraz kosztów terapii imatynibem w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia uzasadniają pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (ALL Ph+), przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec® (imatynib)”. <b>Uzasadnienie</b></p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (ALL Ph+) przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)” rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej.</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej uznaje, że przedstawione dane dotyczące efektywności klinicznej, bezpieczeństwa oraz kosztów terapii imatynibem w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia uzasadniają pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej. W świetle zebranych dowodów naukowych i opinii eksperckich można stwierdzić, że jest to technologia medyczna, która ratuje życie i jej zastosowanie może wyraźnie poprawić rokowanie oraz zwiększyć szanse pacjenta na wyzdrowienie. Metoda ta daje większe szanse na wyleczenie przy mniejszym ryzyku wystąpienia powikłań, w porównaniu do innych metod, m.in. zastosowania przeszczepienia komórek krwiotwórczych.<sup>3</sup> Daje też szansę na zmniejszenie wczesnej toksyczności i odległych następstw leczenia,</p>

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia (Ph+)

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
		co jest szczególnie ważne w przypadku pacjentów pediatrycznych. Ponadto, dołączenie do chemioterapii imatynibu wyraźnie poprawia rokowania pacjenta i zwiększa szansę uzyskania remisji cytogenetycznej. Dotychczasowe stosowanie tego preparatu wyraźnie poprawiło wyniki leczenia pacjentów z rozpatrywanym wskazaniem. W przypadku pacjentów pediatrycznych, stosowanie imatynibu umożliwia wykonanie alloprzeszczepu i wyzdrowienie.

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/bjp/> (data dostępu 03.09.2014)

## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

#### C91.0 - Ostra białaczka limfoblastyczna

Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, acute lymphoblastic leukemia) i chłoniaki limfoblastyczne (LBL, lymphoblastic lymphoma) są określane wspólnym mianem nowotworów z komórek prekursorowych limfocytów. Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, ang. acute lymphoblastic leukemia) stanowią heterogenną pod względem cech morfologicznych, immunologicznych, cytogenetycznych i molekularnych grupę złośliwych nowotworowych chorób krwi, które charakteryzują się klonalną proliferacją komórek progenitorowych pochodzących z linii limfocytów B lub T w szpiku kostnym, krwi i innych organach. Transformacja nowotworowa może nastąpić na każdym etapie kolejnych stadiów różnicowania prawidłowej linii limfoidalnej. Według WHO kodu C91.0 należy wykorzystywać wyłącznie w odniesieniu do białaczki z prekursorowych komórek T (T-ALL) i B (B-ALL). U dorosłych najczęściej występuje B-ALL inaczej nieokreślona, następnie podtyp z t(9;22), B-ALL z hiperdiploidią (ok. 25% wszystkich typów białaczek) i kolejno białaczka z rearanżacją genu MLL, t(4;11) (ok. 6%). Pozostałe typy ALL u dorosłych występują rzadko, zwykle z częstością ok. 1%. Białaczki limfoblastyczne T-komórkowe stanowią do 25% ALL. Z praktycznego punktu widzenia najważniejsze jest wyróżnienie ALL Ph(+) z obecnością translokacji, zwanej chromosomem Filadelfia, której odpowiada obecność fuzji genowej BCR-ABL. Pozostałe podtypy są określane jako ALL Ph(-).

#### ALL Ph+

Podtyp ostrej białaczki szpikowej z chromosomem Philadelphia powstaje na skutek translokacji na długich ramionach chromosomów 9 i 22, t(9; 22)(q34; q11). W wyniku połączenia fragmentów 2 genów: ABL z chromosomu 9 oraz BCR z chromosomu 22, powstaje fuzyjny gen BCR-ABL. Produktem jego niekontrolowanej ekspresji jest kinaza tyrozynowa. Odpowiada ona za przenoszenie sygnału od błonowych receptorów cytokin do jądra komórkowego. Stała obecność białka fuzyjnego w cytoplazmie imituje sygnał do rozmnażania komórki. Chromosom Ph występuje tylko w ALL z komórek prekursorowych B (pre-B ALL) i najczęściej w komórkach o podtypie immunologicznym *common*, na których występuje ekspresja antygenu CD10.

Źródła: Giebel 2013, Hołowiecki 2011, Krzakowski 2013, Gajewski 2013

#### Epidemiologia

Obie postaci ALL/LBL występują najczęściej w wieku dziecięcym. Zachorowalność wśród dorosłych szacuje się na 0,5–1,5/100 000 i jest największa u osób starszych (> 65 lat). Dokładna liczba zachorowań w Polsce nie jest znana.

Źródło: Giebel 2013

Zgodnie z danymi Krajowego rejestru Nowotworów dla kodu ICD-10 C91.0 W 2011 roku na terenie Polski wystąpiło 1555 przypadków nowych zachorowań na białaczki limfoblastyczne (rozpoznanie C91), a z ich powodu zmarło 1301 osób. Należy zaznaczyć, że podane dane dotyczą rozpoznania C91: Białaczki Limfoblastyczne natomiast szczegółowe dane dotyczące liczebności chorych z ALL Ph(+) na terenie Polski są niedostępne.

Tabela 3. Dane Krajowego Rejestru Nowotworów dla ICD-10 C 91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna data dostępu 04.09.2014 r.).

Wskaźnik epidemiologiczny	Parametr	2011 r.		2010 r.		2009 r.	
		Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia (Ph+)

Zachorowania	Liczba	925	630	904	710	959	669
	Współczynnik standaryzowany*	4,0	2,2	4,1	2,4	4,3	2,5
Zgony	Liczba	742	513	689	527	683	513
	Współczynnik standaryzowany*	2,6	1,2	2,5	1,2	2,5	1,2

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej (dane NFZ) w 2013 i 2014 roku.

Tabela 4. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej

Rok	Rozpoznanie główne ICD-10	Liczba peseli
2013	C91.0	2 946
2014	C91.0	2 249

### Etiologia i patogeneza

Etiologia ALL/LBL jest nieznaną. Ze względu na opisywane przypadki współwystępowania choroby u bliźnięt jednojajowych sugeruje się predyspozycję genetyczną. Przyczyną patogenetyczną rozwoju ALL/LBL są mutacje powstających we wczesnych etapach różnicowania komórek linii limfoidalnej, czyli limfoblastów. Skutkami tych mutacji są zahamowanie dojrzewania i nadmierna proliferacja. Z czasem dochodzi do wyparcia prawidłowych komórek szpiku oraz uwalniania limfoblastów do krwi. W przypadku linii limfocytów B fizjologicznym miejscem dojrzewania jest szpik kostny, dlatego jego zajęcie decyduje tu o obrazie klinicznym. W przypadku limfocytów T miejscem dojrzewania jest grasica, która w związku z tym może być punktem wyjścia nowotworu.

### Obraz kliniczny

U większości pacjentów stwierdza się charakterystyczne objawy w czasie 2–6 tygodni przed ustaleniem właściwego rozpoznania. Najczęstsze dolegliwości to ogólne osłabienie, brak łaknienia oraz objawy infekcyjne z gorączką i zmianami zapalnymi, a nawet ropnymi w obrębie nosogardła. Upośledzenie prawidłowej hematopoezy prowadzi do objawów związanych z niedokrwistością, małopłytkowością i neutropenią. Niedokrwistość jest przyczyną osłabienia, bledzi powłok skórnych, braku łaknienia. W wyniku zmniejszenia liczby granulocytów obojętnochłonnych występuje zwiększona temperatura ciała, pojawiają się owrzodzenia w jamie ustnej oraz inne objawy zakażeń w obrębie jamy ustnej, uszu, nosa, gardła. Infekcje te z reguły nie ustępują mimo podejmowanego leczenia.

#### Objawy kliniczne

- Zwykle ostry początek: często krytycznie ciężki stan wskutek niewydolności szpiku.
- Objawy niedokrwistości: osłabienie, duszność, tachykardia.
- Infekcje: głównie płuc, ust, okolicy odbytu, skóry; gorączka, bledzi, pocenie się.
- Krwawienie: wybroczyny, krwawienie z dróg rodnych i nosa, broczenie z dziąseł, z odbytu, krwawienie do siatkówki.
- Objawy leukostazy: niedotlenienie, krwawienie do tęczówki, rozlane zaciemnienie płuc w RTG.
- Zajęcie śródpiersia: u 15% chorych; może powodować zablokowanie SVC.
- Zajęcie OUN: u 6% chorych na początku choroby; może powodować porażenie nerwów czaszkowych, zwłaszcza nerwu VII twarzowego, zaburzenia czucia i zapalenie opon mózgowych.
- Inne objawy: rozlana limfadenopatia (49%), hepatomegalia (45%) i orchidomegalia.

Nieprawidłowości w obrazie krwi obwodowej są najczęstszym powodem podejrzenia ALL/LBL. Oprócz pancytopenii najczęściej stwierdza się hiperleukocytozę z obecnością komórek blastycznych w rozmazie. Rzadziej łączna liczba leukocytów mieści się granicach normy lub jest obniżona (postać aleukemiczna). Często stwierdza się zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) we krwi. Badanie cytologiczne szpiku ujawnia zwiększony odsetek komórek blastycznych.

Źródło: Giebel 2013, Hołowiecki 2011, Gajewski 2013, Krzakowski 2013

### Diagnostyka

Podstawą rozpoznania jest wykazanie obecności nacieku limfoblastów w szpiku i krwi (ALL) lub w narządach

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia (Ph+)

i tkankach pozaszpikowych (LBL). Badanie cytologiczne krwi i szpiku nie pozwala na jednoznaczne określenie pochodzenia komórek blastycznych dlatego też, konieczne jest potwierdzenie za pomocą badania immunofenotypowego z zastosowaniem cytometrii przepływowej. Badanie cytometryczne umożliwia ponadto określenie podtypu immunologicznego choroby oraz identyfikację aberrantnych fenotypów służących do monitorowania stanu minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*) w toku leczenia (Badania cytogenetyczne i molekularne służą określeniu podtypu cytogenetycznego, a w szczególności identyfikacji ALL Ph+). Wykrycie transkryptu *BCR-ABL* oraz identyfikacja klonalnych rearanżacji genów łańcuchów ciężkich immunoglobulin lub receptora T-komórkowego.

Źródło: Giebel 2013

### Leczenie i cele leczenia

Leczenie ALL jest oparte na wieloetapowym programie polichemioterapii połączonej opcjonalnie z radioterapią i transplantacją komórek krwiotwórczych. Rodzaj i intensywność terapii zależy od szeregu czynników, takich jak wiek pacjenta oraz jednoczesnej obecności innych chorób, np. serca czy płuc. Poza chemioterapią istotne znaczenie ma leczenie wspomagające, które obejmuje: przetaczanie składników krwi (koncentratu krwinek czerwonych, koncentratu płytek krwi), stosowanie antybiotyków i innych leków, w tym czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów. Celem chemioterapii jest doprowadzenie do całkowitej remisji oraz podjęcie próby wyleczenia poprzez allogeniczny przeszczep szpiku kostnego.

W Polsce protokoły leczenia ALL/LBL u koordynuje Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, *Polish Adult Leukemia Group*). Aktualny program jest oznaczony akronimem PALG ALL6.

U chorych na ALL Ph(+) obowiązkowo stosuje się inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI, tyrosine kinase inhibitors), w pierwszej kolejności imatynib, w skojarzeniu z chemioterapią. Intensywność chemioterapii może tu być znacznie mniejsza. W przypadku wystąpienia toksyczności redukcja dawek powinna dotyczyć cytostatyków, a nie imatynibu. W każdym przypadku należy dążyć do wykonania allo-HSCT. W razie uzyskania molekularnej CR, przy braku zgodnego w zakresie HLA dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego, można rozważyć auto-HSCT z leczeniem podtrzymującym za pomocą TKI.

### Leczenie chorych na ALL/LBL Ph(+) poniżej 55. roku życia według protokołu PALG ALL6

**Przedleczenie:** prednizon p.o. 60 mg/m<sup>2</sup> (≥ 40. rż. 40 mg/m<sup>2</sup>) w dniach -7. do -1. (przy braku efektu cytoredukcyjnego po 3 dniach — przerwać; przy spadku WBC < 1,0 g/l — przerwać, lecz nie wcześniej niż po 3 dniach)

**Indukcja I:** prednizon p.o. 60 mg/m<sup>2</sup> (≥ 40. rż. 40 mg/m<sup>2</sup>) w dniach 1.–28.; winkrystyna i.v. 2 mg w dniach 1., 8., 15., 22.; daunorubicyna i.v. 40 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 8., 15.; imatynib p.o. 600 mg dziennie od dnia 1.

**Konsolidacja I:** metotreksat i.v. 500 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 8.; deksametazon i.v. 10 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1.–5., 8.–12.; etopozyd i.v. 100 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 8.; imatynib p.o. 600 mg dziennie od dnia 1.

**Konsolidacja II:** cyklofosfamid i.v. 1000 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 18.; cytarabina i.v. 2 × 2 g/m<sup>2</sup> w dniach 2., 3., 19., 20.; imatynib p.o. 600 mg dziennie od dnia 1.

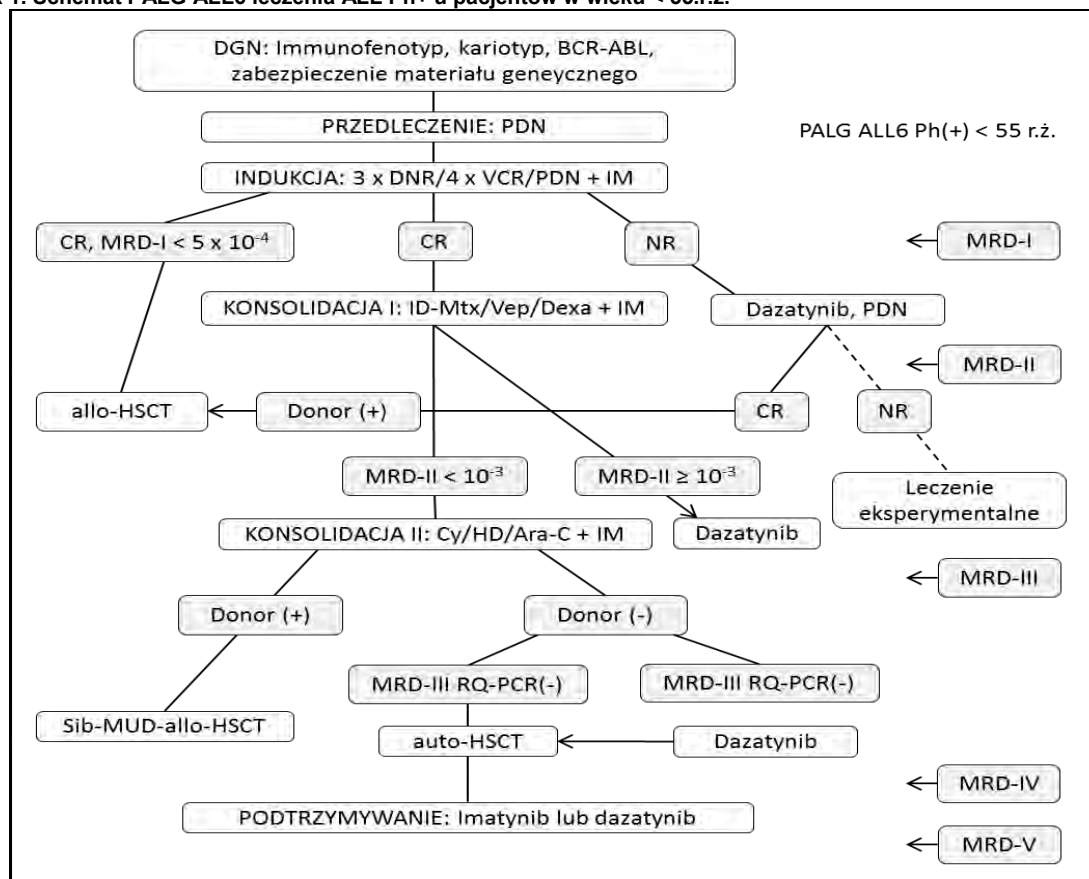
**Podtrzymywanie po auto-HSCT:** imatynib p.o. 600 mg dziennie lub dazatynib p.o. 100–140 mg dziennie (leczenie do wystąpienia ewentualnego nawrotu lub nietolerancji).

Na każdym etapie obowiązuje dokanałowe stosowanie cytostatyków w ramach profilaktyki nawrotu w ośrodkowym układzie nerwowym. Wszystkie cykle leczenia indukującego i konsolidującego powinny być wspomagane stosowaniem czynników wzrostu kolonii granulocytowych. Stosowanie metotreksatu i.v. w osłonie folinianu wapnia i.v.: pierwsza dawka 50 mg 48 godz. po podaniu metotreksatu, a dalej 6 × 15 mg co 6 godz.



we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia (Ph+)

Rysunek 1. Schemat PALG ALL6 leczenia ALL Ph+ u pacjentów w wieku < 55.r.ż.



### **Leczenie chorych na ALL/LBL Ph(+) powyżej 55. roku życia według protokołu PALG ALL6**

**Przedleczenie:** deksametazon p.o. 10 mg/m<sup>2</sup> w dniach -5. do -1.

**Indukcja I:** deksametazon p.o. 10 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 2., 8.–11., 15.–18., 22.–25.; winkrystyna i.v. 1 mg w dniach 1., 8., 15., 22.; imatynib p.o. 600 mg dziennie od dnia 1.

**Konsolidacja I, III, V:** metotreksat i.v. 1000 mg/m<sup>2</sup> (> 70. rż. 500 mg/m<sup>2</sup>) w dniu 1.; asparaginaza i.v. 10 000 j.m./m<sup>2</sup> w dniu 2.; imatynib p.o. 600 mg dziennie od dnia 1.

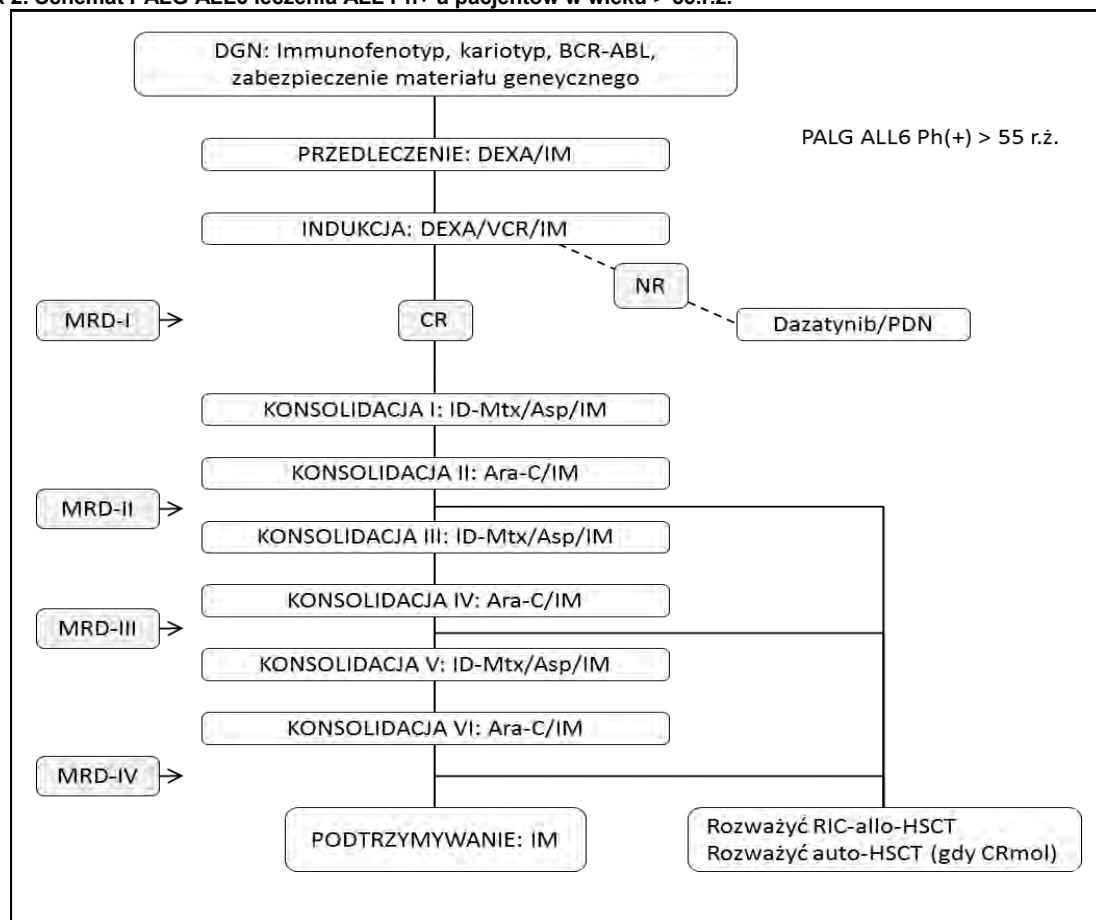
**Konsolidacja II, IV, VI:** cytarabina i.v. 1000 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 3., 5. (> 70. rż. 500 mg/m<sup>2</sup>); imatynib p.o. 600 mg dziennie od dnia 1.

**Podtrzymywanie:** imatynib p.o. 600 mg dziennie.

Na każdym etapie obowiązuje dokanałowe stosowanie cytostatyków w ramach profilaktyki nawrotu w ośrodkowym układzie nerwowym. Wszystkie cykle leczenia indukującego i konsolidującego powinny być wspomagane stosowaniem czynników wzrostu kolonii granulocytowych. Stosowanie metotreksatu i.v. w osłonie folinianu wapnia i.v.: pierwsza dawka 50 mg 48 godz. po podaniu metotreksatu, a dalej 6 × 15 mg co 6 godz.

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia (Ph+)

Rysunek 2. Schemat PALG ALL6 leczenia ALL Ph+ u pacjentów w wieku > 55.r.ż.



Źródło: Krzakowski 2013, Gibel 2013

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 5. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych

<b>Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13</b>	Sprycel, tab. powł., 20 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909990621323 Sprycel, tab. powł., 50 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909990621354 Sprycel, tab. powł., 80 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990818631 Sprycel, tab. powł., 100 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990671601 Sprycel, tab. powł., 140 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990818655
<b>Substancja czynna</b>	Dasatynibum
<b>Droga podania</b>	Doustnie, tabletki powlekane
<b>Mechanizm działania</b>	Dazatynib hamuje aktywność kinazy BCR-ABL oraz rodziny kinaz SRC równocześnie hamuje też inne, liczne, wybrane kinazy onkogenne, w tym c-KIT, kinazy receptora efryny (EPH) oraz receptora PDGFβ. Dazatynib jest silnym, subnanomolarnym inhibitorem kinazy BCR-ABL, działającym w zakresie stężeń 0,6-0,8 nM. Łączy się on zarówno z nieaktywną jak i aktywną postacią enzymu BCR-ABL.

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia (Ph+)

## 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Procedura rejestracyjna</b>	Centralna (EMA)
<b>1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	20 listopada 2006 r. (data przedłużenia pozwolenia: 20 listopada 2011 r.)
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+)
<b>Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu</b>	<p>Zalecana dawka początkowa dazatynibu w fazie akceleracji, mieloblastycznej lub limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego (faza zaawansowana) CML, lub w ostrej białaczce limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (ALL Ph+) wynosi 140 mg raz na dobę, podawane doustnie</p> <p><b>Czas trwania leczenia</b></p> <p>W badaniach klinicznych, leczenie z użyciem produktu Sprycel prowadzono do czasu progresji choroby lub wystąpienia nietolerancji leczenia przez pacjenta. Nie badano skutków zaprzestania leczenia po osiągnięciu pełnej odpowiedzi cytogenetycznej. Produkt SPRYCEL jest dostępny w postaci tabletek powlekanych o mocy 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg i 140 mg, umożliwia to podanie zalecanej dawki. Zwiększenie lub zmniejszenie dawki zależy od odpowiedzi na leczenie i tolerancji przez pacjenta.</p> <p><b>Zwiększanie dawki</b></p> <p>W badaniach klinicznych obejmujących pacjentów dorosłych z CML oraz z ALL Ph+ zezwalano na zwiększenie dawki do 140 mg raz na dobę (faza przewlekłej CML) lub do 180 mg raz na dobę (faza zaawansowana CML lub ALL Ph+) u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi hematologicznej lub cytogenetycznej stosując zalecaną dawkę początkową.</p> <p><b>Zmiana dawkowania ze względu na działania niepożądane</b></p> <p><b>Zahamowanie czynności szpiku kostnego</b></p> <p>W przypadku wystąpienia zahamowania czynności szpiku kostnego podczas badań klinicznych stosowano przerwy w dawkowaniu, zmniejszenie dawki lub zakończenie terapii. Stosowano także, w zależności od wskazań, przetoczenia masy czerwonych krwinek oraz przetoczenia płytek krwi. U pacjentów z przedłużającym się zahamowaniem czynności szpiku kostnego stosowano hematopoetyczny czynnik wzrostu.</p> <p><b>Niehematologiczne działania niepożądane</b></p> <p>Jeśli po podaniu dazatynibu wystąpi umiarkowane, stopnia 2., niehematologiczne działanie niepożądane, należy przerwać leczenie do czasu jego ustąpienia lub powrotu do stanu wyjściowego. Jeśli działanie niepożądane wystąpiło pierwszy raz, wznowić leczenie podając tę samą dawkę. Jeśli zdarzenia pojawiają się kolejny raz zmniejszyć dawkę. W przypadku wystąpienia ciężkich niehematologicznych działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. w związku ze stosowaniem dazatynibu, należy przerwać leczenie do czasu ich ustąpienia. Następnie, jeśli jest to wskazane, można powrócić do leczenia z zastosowaniem zmniejszonej dawki w zależności od początkowej ciężkości zdarzenia niepożądanego. U pacjentów w fazie przewlekłej CML, którzy otrzymywali 100 mg raz na dobę, zaleca się zmniejszenie dawki do 80 mg raz na dobę, z kolejnym zmniejszeniem dawki z 80 mg raz na dobę do 50 mg raz na dobę, jeśli jest to konieczne. U pacjentów w fazie zaawansowanej CML lub z ALL Ph+, którzy otrzymywali 140 mg raz na dobę zaleca się zmniejszenie dawki do 100 mg raz na dobę, z kolejnym zmniejszeniem dawki ze 100 mg raz na dobę do 50 mg raz na dobę, jeśli jest to konieczne.</p> <p><b>Wysięk w jamie opłucnej:</b> jeśli stwierdzi się wysięk w jamie opłucnej należy przerwać leczenie dazatynibem do czasu gdy ustąpią objawy lub pacjent powróci do stanu wyjściowego. Jeśli nie nastąpi poprawa w okresie około tygodnia rozważyć podanie leków moczopędnych lub glikokortykosteroidów lub obu równocześnie. Po wyleczeniu pierwszego epizodu rozważyć wznowienie podawania dazatynibu w tej samej dawce. Po wyleczeniu kolejnego epizodu wznowić podawanie dazatynibu w dawce o jeden poziom mniejszej. W przypadku wyleczenia ciężkiego epizodu (stopnia 3. lub 4.) leczenie można wznowić w zmniejszonej dawce w zależności od początkowej ciężkości zdarzenia.</p> <p><b>Dzieci i młodzież</b></p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Sprycel u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych</p> <p><b>Osoby starsze</b></p> <p>Nie obserwowano u tych pacjentów żadnych klinicznie istotnych różnic farmakokinetycznych zależnych od wieku. Nie ma konieczności zmiany dawkowania u osób starszych.</p> <p><b>Zaburzenia czynności wątroby</b></p> <p>Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby w stopniu łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim mogą otrzymywać zalecaną dawkę początkową. Jednakże, u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby produkt Sprycel należy stosować ostrożnie.</p> <p><b>Zaburzenia czynności nerek</b></p> <p>Nie przeprowadzono badań klinicznych z zastosowaniem produktu SPRYCEL u pacjentów z niewydolnością nerek (z badań wykluczano nowozdiagnozowanych pacjentów z CML w fazie przewlekłej ze stężeniem kreatyniny w surowicy &gt; 3 razy większym niż górna granica normy oraz pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem ze stężeniem kreatyniny w surowicy &gt; 1,5 raza większym niż górna granica normy). Ponieważ klirens nerkowy</p>



we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia (Ph+)

	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) u chorych nie poddanych transplantacji komórek krwiotwórczych leczenie dazatynbem należy kontynuować do czasu progresji choroby;</li> <li>2) u chorych poddanych transplantacji komórek krwiotwórczych leczenie dazatynibem należy kontynuować do czasu uzyskania całkowitej odpowiedzi molekularnej, a następnie rozważyć kontynuowanie leczenia przez kolejne dwa lata lub do czasu progresji choroby.</li> </ol>
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	<b>3. Kryteria wyłączenia z programu:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wystąpienie objawów nietolerancji dazatynibu;</li> <li>2) progresja choroby w trakcie leczenia dazatynbem</li> </ol>
<b>Dawkowanie i sposób podawania</b>	<b>1. Dawkowanie</b> Dazatynib należy podawać w dawce 140 mg na dobę doustnie, do indywidualnej decyzji pozostawia się możliwość modyfikowania dawkowania leku w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego.
<b>Monitorowanie leczenia</b>	<b>1. Badania przy kwalifikacji</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>2) elektrolity: Na, K;</li> <li>3) AspAT, AlAT, GGTP, AP;</li> <li>4) bilirubina;</li> <li>5) kreatynina;</li> <li>6) kwas moczowy;</li> <li>7) badanie cytologiczne szpiku;</li> <li>8) badanie molekularne PCR metodą jakościową lub ilościową na obecność BCR-ABL w krwi lub szpiku lub badanie cytogenetyczne;</li> <li>9) USG jamy brzusznej;</li> <li>10) EKG</li> </ol> <b>2. Monitorowanie leczenia</b> Co dwa tygodnie przez pierwszy miesiąc leczenia, następnie co 4 tygodnie: <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi;</li> <li>2) elektrolity: Na, K;</li> <li>3) AspAT, AlaT, GGTP, AP;</li> <li>4) bilirubina;</li> <li>5) kreatynina;</li> <li>6) kwas moczowy.</li> </ol> Co 4 tygodnie przez pierwsze dwa miesiące leczenia, następnie co 8-12 tygodni: <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badanie cytologiczne szpiku;</li> <li>2) badanie molekularne PCR metodą ilościową na obecność BCR-ALB we krwi lub szpiku lub badanie cytogenetyczne</li> </ol> <b>3. Monitorowanie leczenia:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</li> <li>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia</li> </ol>
<b>Kryteria zakończenia udziału w programie</b>	-

#### Komentarz analityków Agencji:

Podmiot odpowiedzialny uwzględnił populację zgodną z ChPL tzn.: „Pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. acute lymphoblastic leukaemia - ALL) z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.” Populację docelową w analizie klinicznej określono jako: "dorośli pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii", z kolei zgodnie z tytułem uzgodnionego i zatwierdzonego projektu programu lekowego: „Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+) (ICD-10: C91.0)", populację docelową stanowią pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+).

Zgodnie z ChPL dawkowanie wynosi 140 mg raz na dobę, natomiast wydaje się, że uzgodniony program lekowy dopuszcza stosowanie dawki 70 mg dwa razy na dobę.



we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia (Ph+)

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W wyniku wyszukiwania rekomendacji klinicznych przeprowadzonego przez wnioskodawcę i zweryfikowanych przez Agencję, odnaleziono 7 aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania klinicznego w populacji pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+):

W poniższej tabeli zestawiono najczęściej rekomendowane i stosowane technologie lekowe w ocenianym wskazaniu. Autorzy odnalezionych rekomendacji klinicznych u pacjentów z ALL Ph+ najczęściej zalecają stosowanie schematu chemioterapii z udziałem imatynibu, natomiast u pacjentów u których nastąpił nawrót/oporność na leczenie zaleca się zastosowanie dazatynibu lub nilotynibu. Dazatynib jest również zalecany do stosowania w terapii podtrzymującej po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych, oraz w terapii celowanej z użyciem inhibitorów kinazy tyrozynowej. U wszystkich pacjentów z CR i dobrą odpowiedzią na leczenie konsolidacyjne dąży się do przeprowadzenia allo-HSCT.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	Dazatynib
USA	NCCN 2014	<p><b>ICD-10: C91.0</b></p> <p>Leczenie ALL obejmuje fazy: indukcji, konsolidacji i podtrzymującą. Powszechnie stosowane programy chemioterapii to modyfikacje lub warianty wielolekowych schematów opracowanych przez BFM dla pacjentów pediatrycznych (np. schematy COG dla dzieci i AYA, CALGB dla dorosłych) i program hyper-CAVD.</p> <p><u>Leczenie ALL z Ph+</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u pacjentów w wieku <math>\geq 40</math> lat zalecany schemat chemioterapii to: TKI + hyper-CVAD: imatynib lub dazatynib oraz hiperfrakcjonowany cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon, wysokodawkowy metotreksat oraz cytarabina; TKI + wielolekowa chemioterapia: imatyn b i daunorubicyna, winkrystyna, prednizon, cyklofosfamid; TKI (imatynib lub dazatynib) + kortykosterydy; TKI + winkrystyna + deksametazon.</li> <li>• u pacjentów w wieku 15-39 lat zalecane schematy chemioterapii zaczerpnięte z leczenia pediatrycznego to: COG AALL-0031 z winkrystyną, prednizonem lub deksametazonem, pegaspargazą z/bez daunomycyną lub prednizon (lub deksametazon) i pegaspargaza z/bez daunomycyną; imatyn b dodany w ramach konsolidacji; TKI + hyper-CVAD z imatynibem lub dazatynibem oraz hiperfrakcjonowanym cyklofosfamidem, winkrystyną, doksorubicyną, deksametazonem, wysokodawkowym metotreksatem oraz cytarabiną; TKI + wielolekowa chemioterapia: imatynib i daunorubicyna, winkrystyna, prednizon i cyklofosfamid.</li> </ul> <p>Terapia podtrzymująca: TKI, winkrystyna/prednizon, metotreksat + merkaptopuryna.</p>	Rekomendacja wymienia dazatynib w leczeniu ALL z Ph+
USA	NCI 2014	<p><b>ICD-10: C91.0</b></p> <p>U pacjentów u których wystąpił nawrót choroby zaleca się stosowanie chemioterapii (imatynib, nilotyn b, dazatynib) przygotowującej do allogenicznego przeszczepu komórek. Inną opcją jest stosowanie terapii paliatywnej z promieniowaniem (szczególnie dotyczy to pacjentów z nawrotem objawów). NCI podaje również, aby u pacjentów z opornością lub nietolerancją wcześniejszego leczenia stosować schematy terapii z dazatyn bem.</p>	Rekomendacja wymienia dazatynib w leczeniu ALL z Ph+
Polska	PUO 2013	<p><u>Leczenie ALL z Ph+</u></p> <p>U chorych na ALL Ph(+) obowiązkowo stosuje się <b>inhibitory kinazy tyrozynowej</b>, w pierwszej kolejności imatynib, w skojarzeniu z chemioterapią. Intensywność chemioterapii może tu być znacznie mniejsza. W przypadku wystąpienia toksyczności redukcja dawek powinna dotyczyć cytostatyków, a nie imatynibu. W każdym przypadku należy dążyć do wykonania allo-HSCT. W razie uzyskania molekularnej CR, przy braku zgodnego w zakresie HLA dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego, można rozważyć auto-HSCT z leczeniem podtrzymującym za pomocą TKI.</p> <p>W Polsce aktualnie stosuje się program oznaczony akronimem PALG ALL6. Postępowanie ma charakter radykalny i typowo obejmuje 4 fazy. Pierwszą jest przedleczenie (zalecany prednizon) z intencją wstępnej redukcji masy nowotworu i zapobieżenia wystąpieniu zespołu lizy guza. Po niej następuje leczenie indukujące z intencją uzyskania całkowitej remisji (CR), optymalnie z poziomem MRD poniżej <math>10^{-7}</math></p>	Rekomendacja wymienia dazatynib w leczeniu ALL z Ph+

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia (Ph+)

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	Dazatynib
		<p><sup>3</sup>. W ramach indukcji zalecany schemat chemioterapii jest nieco inny u osób młodszych &lt; 55. r.ż., u których zgodnie z algorytmem powinno się stosować prednizon, winkrystynę i daunorubicynę, z kolei u pacjentów &gt; 55. r.ż. deksametazon oraz winkrystynę. W przypadku braku wystąpienia remisji zalecane jest podanie <b>dazatynibu lub prednizonu</b>. Następnym celem jest leczenie konsolidacyjne a w efekcie utrwalenie CR i dalsza redukcja MRD. U pacjentów u których poziom MRD wynosi więcej niż <math>10^{-3}</math> rekomendowane jest podanie <b>dazatynibu</b>. Po niej następuje leczenie podtrzymujące, które może być skojarzone z autologicznym lub allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych. <b>Dazatynib</b> jest również zalecany do stosowania w terapii podtrzymującej po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych.</p> <p>O wskazaniach do transplantacji allogenicznej decyduje klasyfikacja do grupy wysokiego ryzyka nawrotu, co w protokole PALG ALL6 dla chorych na ALL Ph(-) oznacza obecność MRD na poziomie co najmniej <math>10^{-3}</math> w szpiku po pierwszej fazie indukcji i/lub MRD na poziomie co najmniej <math>10^{-4}</math> w trakcie lub po konsolidacji. Przygotowanie do HSCT z wyboru obejmuje zastosowanie napromieniania całego ciała w skojarzeniu z chemioterapią. U chorych powyżej 55. roku życia intensywność chemioterapii musi być mniejsza.</p> <p>Istotnym elementem terapii chorych na ALL/LBL jest profilaktyka/leczenie zmian w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Obejmuje ona dokanałowe stosowanie cytotatyków oraz dożylnie podawanie dużych dawek leków penetrujących do płynu mózgowo-rdzeniowego (metotreksat, cytarabina), a także napromienianie, wykonywane zazwyczaj w ramach przygotowania do HSCT. Przy konsekwentnym stosowaniu wymienionych form leczenia znaczenie dodatkowego ukierunkowanego napromieniania OUN jest kwestionowane. Pierwotna oporność lub nawrót ALL/LBL nakazują zastosowanie leczenia ratunkowego, które powinno być rozważane jako „pomost” do allo-HSCT. O wyborze protokołu decydują: czas trwania pierwszej CR, rodzaj wcześniej stosowanego leczenia, wiek chorego i podtyp choroby.</p>	
USA	ASCO 2013	<p><b>ICD-10: C91.0</b></p> <p>W okresie pierwszych trzech do czterech tygodni po diagnozie rekomendowane jest stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Dokсорubicyny (adriamycyna), cyklofosfamid (Neosar), albo winkrystyny (Vincasar), podane przez wstrzyknięcie do żyły.</li> <li>-Asparaginazy (Elspar), podaje się we wstrzyknięciu domięśniowym, pod skórę lub do żyły.</li> <li>-Deksametazonu lub prednizonu (ki ka marek), doustnie.</li> <li>-Metotreksatu lub cytarabiny (Cytosar-U), wstrzyknięcie w płyn mózgowo-rdzeniowy</li> </ul> <p>Celem tego leczenia jest osiągnięcie całkowitej remisji choroby. Kolejnym etapem jest konsolidacja remisji czyli zapewnienie dodatkowej terapii aby zapobiec nawrotom. Leczenie polega na przyjmowaniu niższych dawek leków a więc powodujących mniej działań niepożądanych. W przypadku nawrotu choroby stosuje się chemioterapię indukcyjną. Podczas leczenia należy pamiętać o profilaktyce OUN.</p> <p><u>Leczenie ALL z Ph+</u></p> <p>Dla pacjentów z dodatnim chromosomem Ph+ zalecana jest terapia celowana z zastosowaniem imatynibu, dazatynibu, nilotynibu oraz ponatynibu</p>	Rekomendacja wymienia dazatynib w leczeniu ALL z Ph+
Niemcy	DGHO 2012	<p><b>ICD-10: C91.0</b></p> <p>Terapia podzielona jest na etapy: indukcja, konsolidacja i leczenie podtrzymujące. Celem terapii indukcyjnej jest uzyskanie remisji choroby, warunkujące długotrwałe przeżycie lub wyleczenie. Standardowymi lekami stosowanymi w terapii indukcyjnej są winkrystyna i deksametazon w połączeniu z antracyklinami (zwykle dauno /doksorubicyna). Dodatkowo stosuje się asparaginazę, najczęściej w formie PEG. W fazie indukcji dodaje się cyklofosfamid, Arabinozyd cytozyny, 6 - merkaptopurynę, metotreksat. Wdrożenie intensywnego leczenia konsolidacyjnego jest standardem w leczeniu ALL, różnice skuteczności pomiędzy protokołami stosowanymi na świecie są niewiele kie. Dostępne dane sugerują jednak, że stosowanie metotreksatu w wysokiej dawce, cytarabiny w wysokiej dawce oraz zwiększenie intensywności dawkowania asparaginazy, powtarzanie leczenia indukcyjnego (reindukcja) są korzystne. Po uzyskaniu remisji allogeniczny SCT jest u dorosłych istotną częścią terapii. U pacjentów z nawrotem choroby głównym celem leczenia jest osiągnięcie całkowitej remisji, a następnie SCT. Wybór terapii zależy m.in. od: wcześniejszego leczenia, czasu trwania pierwszej remisji, wieku, dostępności dawcy, podtypu, możliwości zastosowania terapii celowanej. Zaleca się uczestnictwo w badaniach klinicznych nowych leków.</p> <p><u>Leczenie ALL z Ph+</u></p> <p>W grupie pacjentów z z chromosomem Ph+ zalecane jest stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej, zwłaszcza imatynibu co znacznie poprawia rokowanie w tej grupie chorych. Wśród młodszych pacjentów stosuje się imatynib w skojarzeniu z chemioterapią intensywną. Dzięki temu, można osiągnąć wysoki odsetek</p>	Rekomendacja wymienia dazatynib w leczeniu ALL z Ph+

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia (Ph+)

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	Dazatynib
		odpowiedzi a następnie przystąpić do przeszczepu komórek macierzystych. Ponadto, niektóre badania wykazały że stosowanie z <b>dazatynibem</b> pozwala osiągnąć podobne efekty. U pacjentów starszych zaleca się stosowanie imantynibu w monoterpji (niektóre badania wykazały, że połączenie z nilotynibem daje porównywalne efekty)	
<b>Wielka Brytania</b>	<b>PBCN 2011</b>	<b><u>ICD-10: C91.0 z Ph+</u></b> U chorych na ALL Ph(+) w wieku 25-65 lat rekomenduje się stosowanie imatynbu 600 mg/dzień, od momentu potwierdzenia statusu BCR-ABL Ph+. Przerwanie leczenia należy rozważyć, gdy nie stwierdzono remisji choroby po 2 cyklach przeprowadzenia transplantacji lub wystąpienia progresji choroby. Inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI) drugiej generacji (dazatynib, nilotynib) wykazują aktywność kliniczną jako terapia ratunkowa w przypadku opornej lub nawrotowej ALL, jednak obecnie nie są rekomendowane poza stosowaniem w badaniach klinicznych. Ponadto, jeżeli tylko jest to możliwe zaleca się przeprowadzenie allogenicznego przeszczepu.	Rekomendacja wymienia dazatynib w leczeniu ALL z Ph+
<b>Kanada</b>	<b>CCO 2008</b>	<b><u>ICD-10: C91.0 z Ph+</u></b> Zalecane jest stosowanie imatynibu w ramach terapii indukcyjnej u pacjentów z ALL Ph+, którzy wcześniej nie byli leczeni inhibitorami kinazy tyrozynowej (imatynibem lub dazatynbem).	Rekomendacja nie wymienia dazatynib w leczeniu ALL z Ph



**Przegląd interwencji refundowanych w Polsce**

Obecnie, w ramach aktualnego obwieszczenia MZ (22.08.2014) we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia (Ph+) refundowanych jest kilka produktów leczniczych z jedną substancją czynną w ramach katalogu C „Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym”

**Tabela 10. Przegląd interwencji refundowanych w danym wskazaniu (OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 22.08.2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1.09.2014 r.)**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ	CD	WLF	Wskazania*	PO	WDŚ
<b>Katalog C– Chemioterapia. Grupa limitowa: 1064.1, Imatynib -2</b>							
Imatinib Actavis, kaps. twarde, 100 mg	120 szt.	3 132,00	3 288,60	2 268,00	C.70.a.; C.70.b.; C.70.c.	bezpłatne	0
Imatinib Apotex, tabl. powł., 400 mg	30 tabl.	3 159,00	3 316,95	2 268,00	C.70.a.; C.70.b.; C.70.c.	bezpłatne	0
Imatinib medac, kaps. twarde, 100 mg	60 szt.	1 080,00	1 134,00	1 134,00	C.70.a.; C.70.b.; C.70.c.	bezpłatne	0
Imatinib medac, kaps. twarde, 400 mg	30 szt.	2 160,00	2 268,00	2 268,00	C.70.a.; C.70.b.; C.70.c.	bezpłatne	0
Leutipol, tabl. powł., 100 mg	60 tabl.	1 512,00	1 587,60	1 134,00	C.70.a.; C.70.b.; C.70.c.	bezpłatne	0
Leutipol, tabl. powł., 400 mg.	30 tabl.	3 024,00	3 175,20	2 268,00	C.70.a.; C.70.b.; C.70.c.	bezpłatne	0
Meaxin, tabl. powł., 100 mg	60 tabl.	2 106,00	2 211,30	1 134,00	C.70.a.; C.70.b.; C.70.c.	bezpłatne	0
Meaxin, tabl. powł., 400 mg	30 tabl.	4 266,00	4 479,30	2 268,00	C.70.a.; C.70.b.; C.70.c.	bezpłatne	0
Nibix, kaps. twarde, 100 mg	60 szt.	1 566,00	1 644,30	1 134,00	C.70.a.; C.70.b.; C.70.c.	bezpłatne	0
Nibix, kaps. twarde, 400 mg	30 szt.	3 132,00	3 288,60	2 268,00	C.70.a.; C.70.b.; C.70.c.	bezpłatne	0

\*Wskazania:

C.70.a. Przewlekła białaczka szpikowa z z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+) (ICD-10: C92.1)

C.70.b. Zaawansowany włókniakomięsak guzkowaty skóry w przypadku udokumentowanej obecności rearanżacji chromosomów 17 i 22 w zakresie genów COL1A1/PDGFRβ

C.70.c. Ostra białaczka limfoblastyczna z udokumentowaną obecnością chromosomu Filadelfia (ALL Ph+) (ICD-10: C91.0)

W ramach aktualnego obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych (z dnia 22.08.2014 r.) refundowanych jest 5 produktów leczniczych zawierających substancję czynną dazatynib. Leki te znajdują się w katalogu B i wydawane są bezpłatnie. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 11. Obecny status refundacyjny produktu Sprycel (OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 22.08.2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1.09.2014 r.)**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ	CD	WLF	Wskazania*	PO	WDŚ
<b>Katalog B – programy lekowe. Grupa limitowa: 1059.0, Dasatynibum</b>							
Sprycel, tabl. powł., 20 mg	60 tabl.	5 603,88	5 884,07	5 884,07	B.14.	bezpłatne	0
Sprycel, tabl. powł., 50 mg	60 tabl.	14 009,72	14 710,21	14 710,21	B.14.	bezpłatne	0
Sprycel, tabl. powł., 80 mg	30 tabl.	11 207,76	11 768,15	11 768,15	B.14.	bezpłatne	0
Sprycel, tabl. powł., 100 mg	30 tabl.	14 009,72	14 710,21	14 710,21	B.14.	bezpłatne	0
Sprycel, tabl. powł., 140 mg	30 tabl.	19 613,61	20 594,29	20 594,29	B.14.	bezpłatne	0

\*Wskazania:

B.14: Leczenie Przewlekłej Białaczki Szpikowej (ICD-10 C 92.1).

Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ (Zal. 8) dazatynib w rozpoznaniu ostra białaczka limfoblastyczna (bez wyróżnienia Ph+) jest również refundowany w ramach chemioterapii niestandardowej. Poniżej przedstawiono liczbę pacjentów i zgód wydanych na leczenie, koszty oraz efekty leczenia dazatynibem. Z danych NFZ wynika, że w 2013 roku zgodę na leczenie dazatynibem dostało 49 pacjentów o łącznej wartości 3 059 511,66, natomiast do sierpnia 2014 roku zgodę na leczenie uzyskało 35 pacjentów na kwotę 2 340 285, 81 zł. Łącznie w latach 2013-2014 wydano 133 zgody 84 pacjentom o wartości 5 399 797, 47 zł.

**Tabela 12. Liczba zgód, ocena efektów leczenia oraz koszty refundacji dazatynibu stosowanego w leczeniu C91.0**

2013				2014 styczeń-sierpień		
Efekt leczenia skala RECIST	Liczba zgód	Liczba PESELi	Wartość leku dla cyklu – zgoda [PLN]	Suma z Liczba zgód	Suma z Liczba PESELi	Wartość leku dla cyklu – zgoda [PLN]
CR ( <i>complete response</i> )	46,00	17,00	1571034,79	35,00	17,00	1419523,41
PD ( <i>progressive disease</i> )	1,00	1,00	44550,90			
PR ( <i>partial response</i> )	5,00	5,00	203746,14	5,00	3,00	220591,89
SD ( <i>stable disease</i> )	1,00	1,00	44550,90	1,00	1,00	29420,42
(puste)*	25,00	25,00	1195628,93	14,00	14,00	670750,09
<b>SUMA</b>	<b>78,00</b>	<b>49,00</b>	<b>3 059 511,66</b>	<b>55,00</b>	<b>35,00</b>	<b>2 340 285,81</b>
Suma za 2013 i 2014 rok	<b>5 399 797,47</b>					

\*nowozłożone wnioski, dla których brak oceny efektów leczenia

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
<b>Ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia (Ph+)</b>		
<b>Schemat FLAM (fludarabina, cytarabina, mitoksantron)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Komparator wybrany w oparciu o opinię eksperta klinicznego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Finansowany w Polsce ze środków publicznych</li> </ul>

#### Komentarz AOTM:

Wybór komparatorów przez wnioskodawcę ograniczył się do technologii lekowych. Rozważono następującą technologię – schemat FLAM (fludarabina, cytarabina oraz mitoksantron). Wybór technologii FLAM jako komparatora dokonano w oparciu o opinię eksperta klinicznego. Ponadto wybór ww. technologii uargumentowano faktem, iż substancje czynne schematu FLAM znajdują się na wykazie leków refundowanych w przedmiotowym wskazaniu. Według analityków AOTM można rozważyć porównanie z innymi lekami (patrz rozdział 3.1.1. Tabela 9), które stanowią potencjalne komparatory dla dazatynibu. Przeprowadzenie takiego porównania mogłoby dać pełniejszy obraz analizowanego problemu. Dodatkowo schemat FLAM nie znalazł się w rekomendacjach zarówno polskich jak i zagranicznych jako opcja terapeutyczna w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+).

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku wyszukiwania opracowań wtórnych przeprowadzonego przez wnioskodawcę nie odnaleziono publikacji oceniających efektywność kliniczną dla dazatynibu w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+). Odnaleziono badania pierwotne znajdują się w rozdziale poniżej.

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę dokonano przeszukania następujących źródeł informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- Cochrane Library,
- EMBASE (embase.com),
- CRD (Center for Reviews and Dissemination)
- ASCO Annual Meeting and Other Specialty Meeting Abstracts (<http://jco.ascopubs.org/search>),
- Blood Annual Meeting Abstracts (<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/search/>).
- Rejestry badań klinicznych Clinicaltrials.gov oraz ISRCTN

Selekcja badań prowadzona była przez dwie osoby. W trakcie selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami.

Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 2 czerwca 2014 r., podczas którego nie zidentyfikowano nowych danych pierwotnych spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej.

Analityk AOTM przeprowadził kontrolne wyszukiwanie w medycznych bazach informacji naukowej: Cochrane, Embase, PubMed (słowa kluczowe dotyczące interwencji i populacji połączono operatorami Boole'a).

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli ( $\geq 18$ lat) chorzy na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) z obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+), u których stwierdzono oporność lub nietolerancję wcześniejszej terapii	Leczenie I linii, pacjenci nowo zdiagnozowani, populacja pediatryczna, brak informacji o oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii, mieszana populacja (brak możliwości wyodrębnienia wyników uzyskanych w populacji docelowej);	Brak uwag
Interwencja	Dazatynib stosowany doustnie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• w dawce 140 mg raz na dobę (DAZ 140 QD) doustnie (w monoterapii) [schemat dawkowania zgodny z wnioskowanym programem lekowym],</li> <li>• w dawce 70 mg dwa razy na dobę (DAZ 70 BID; w monoterapii) [zgodne z wnioskowanym programem lekowym (140 mg na dobę)],</li> <li>• w innej dawce, w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią [dane dodatkowe];</li> </ul>	Mieszana interwencja (brak możliwości wyodrębnienia wyników, uzyskanych w wyniku zastosowania ocenianej interwencji), inna niż doustna droga podania dazatynibu;	Zgodnie z ChPL dawkowanie wynosi 140 mg raz na dobę, natomiast wydaje się, że uzgodniony program lekowy dopuszcza stosowanie dawki 70 mg dwa razy na dobę.
Komparatory*	Chemioterapia w schemacie FLAM (fludarabina, cytarabina i mitoksantron);	-	Można rozważyć porównanie z innymi lekami (patrz rozdział 3.1.1. Tabela 9).
Punkty końcowe	• Odpowiedź na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Odpowiedź hematologiczna (potwierdzona: MaHR, OHR,</li> </ul>	Badanie I fazy, oceniające wyłącznie farmakokinetykę i farmakodynamikę leku	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	CHR, MiHR; ogółem: MaHR, OHR, CHR, NEL, MiHR, NR); ➤ Odpowiedź cytogenetyczna (MCyR, CCyR, PCyR, mniejsza CyR, minimalna CyR); • Czas do odpowiedzi (MaHR, MCyR, CCyR) i czas trwania odpowiedzi (MaHR, MCyR, CCyR); • Analiza przeżycia: ➤ Czas przeżycia wolnego od progresji (PFS); ➤ Czas przeżycia całkowitego (OS); • Bezpieczeństwo: ➤ Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leku (ogółem i stopnia 3. lub 4.).		
Typ badań**	• Badania z randomizacją (RCT) • Badania z grupą kontrolną bez randomizacji, • Badania, w których ocenianą interwencję zastosowano u >5 pacjentów z populacji docelowej	• Opis przypadku, • Opracowania wtórne, • Inne opracowania niestanowiące pierwotnych raportów z badań;	Brak uwag
Inne kryteria	• Publikacja pełnotekstowa w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim, • Doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe (bardziej aktualne) wyniki wcześniej opublikowanych badań, spełniających kryteria włączenia;	Badania niepublikowane (wyłącznie doniesienia konferencyjne).	Brak uwag
<b>Poszerzona analiza bezpieczeństwa</b>			
Kryteria włączenia	• Badania niespełniające predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy głównej, jednakże dostarczające istotne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania dazatynibu; • Informacje o profilu bezpieczeństwa z ChPL; • Dane z ostatniego raportu PSUR; • Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne (URPL, EMA, FDA).		

\*W przypadku nie odnalezienia badań z wybranym komparatorem do analizy włączano badania, w których w co najmniej jednym ramieniu stosowano ocenianą interwencję lub powyższy komparator.

\*\*W przypadku nie odnalezienia badań, w których grupę kontrolną stanowił wybrany komparator do analizy włączano również prospektywne badania jednoramienne.

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył 6 publikacji, w tym 3 badania oceniające dazatynib (Lilly 2010, START-L, Sakamaki 2009) oraz 3 badania oceniające chemioterapię w schemacie FLAM (Giebel 2006, Kern 2001, Koller 1999). Analizowano stosowanie dazatynibu w dwóch dawkach:

- 140 mg QD w monoterapii (badanie Lilly 2010 – wieloośrodkowe badanie z randomizacją III fazy),
- 70 mg BID w monoterapii (badanie Lilly 2010 – j.w., badanie START-L – jednoramienne badanie II fazy oraz badanie Sakamaki 2009 – jednoramienne badanie I/II fazy).

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania schamtu FLAM oceniano w:

- badaniu Giebel 2006 (wieloośrodkowym, nie randomizowanym badaniu II fazy w którym wnioskowana populacja stanowiła 28% badanych),
- badaniu Kern 2001 (wieloośrodkowym, nierandomizowanym badaniu I/II fazy w którym oceniano populację z ALL ogółem)
- badaniu Koller 2009 (prospektywne badanie, nierandomizowane, gdzie stosowano Flam w populacji ogólnej z ALL).

Tabela 15. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>Dazatynib 140 mg QD</b>				
<b>Lilly 2010 (II A)</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb	<ul style="list-style-type: none"> <li>Randomizowane badanie kliniczne III fazy;</li> <li>Wielośrodkowe - 44 ośrodki;</li> <li>Randomizacja - blokowa ze stratyfikacją, warstwy: rozpoznanie (CML-AP, CML-BP, ALL Ph+) i status wcześniejszej terapii (oporność na imatynib, nietolerancja imatynibu);</li> <li>Brak zaślepienia. Badanie typu ang. open-label;</li> <li>Nie opisano hipotezy badawczej;</li> <li>Analiza ITT zachowana, przeprowadzona w oparciu o populację pacjentów zakwalifikowanych do grup wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem;</li> <li>Utrata pacjentów z badania: łącznie 38 (95%), w tym 28 z powodu progresji choroby, 2 z powodu toksyczności DAZ, 3 z powodu AEs niezwiązanych z leczeniem, 5 z innych przyczyn;</li> <li>Ocena w skali Jadad: 3 pkt.</li> </ul>	<u>Grupa badana</u>  <b>Dawkowanie:</b> dazatynib 140 mg raz dziennie. Dozwolone zwiększenie dawki do 180 mg QD w przypadku niewystarczającej odpowiedzi i zmniejszenie do 100 mg QD, a następnie do 80 mg QD z powodu toksyczności  <b>Droga podania:</b> doustnie  <b>Czas trwania interwencji:</b> Do progresji, nieakceptowanej toksyczności oraz wycofania leczenia decyzją pacjenta lub badacza  <b>Okres obserwacji:</b> 2 lata  <u>Grupa kontrolna</u> Nie analizowano populacji grupy kontrolnej ponieważ porównywana interwencja DAZ 70 BID nie została zdefiniowana jako komparator dla interwencji wnioskowanej (DAZ 140 QD)	<b>N = 40</b> <b>Mediana wieku:</b> 51,8 (17-73) <b>Mężczyźni, n (%) = 18 (45%)</b> <b>Czas trwania choroby, mediana = 11,5 msc (7,6-49,8)</b> <b>Status względem imatynibu:</b> <b>Oporność pierwotna = 4 (10%)</b> <b>Oporność nabyta = 30 (75%)</b> <b>Nietolerancja = 6 (15%)</b> <b>Przeszczep SCT = 12 (30%)</b> <u>Kryteria włączenia*:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia</li> <li>Pierwotna lub nabyta oporność hematologiczna na imatynib lub nietolerancja imatynibu</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Brak</li> </ul>	<u>Odpowiedź na leczenie:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odpowiedź hematologiczna (potwierdzona: MaHR, OHR, CHR, MiHR; ogółem: MaHR**, OHR, CHR, NEL, MiHR, NR)</li> <li>Odpowiedź cytogenetyczna (MCyR, CCyR, PCyR, mniejsza CyR, minimalna CyR)</li> <li>Czas do odpowiedzi (MaHR, MCyR, CCyR) i czas trwania odpowiedzi (MaHR, MCyR, CCyR - u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź)</li> </ul> <u>Analiza przeżycia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Czas przeżycia wolnego od progresji (PFS)</li> <li>Czas przeżycia całkowitego (OS)</li> </ul> <u>Bezpieczeństwo:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leku (ogółem)</li> <li>Zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia wg CTCAE</li> </ul>
<b>Dazatynib 70 mg BID</b>				
<b>Lilly 2010 (II A)</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb	<ul style="list-style-type: none"> <li>Randomizowane badanie kliniczne III fazy;</li> <li>Wielośrodkowe - 44 ośrodki;</li> <li>Randomizacja - blokowa ze stratyfikacją, warstwy: rozpoznanie (CML-AP, CML-BP, ALL Ph+) i status wcześniejszej terapii (oporność na imatynib, nietolerancja imatynibu);</li> <li>Brak zaślepienia. Badanie typu ang. open-label;</li> <li>Nie opisano hipotezy badawczej;</li> <li>Analiza ITT zachowana, przeprowadzona w oparciu o populację pacjentów</li> </ul>	<u>Grupa badana</u>  <b>Dawkowanie:</b> dazatyn b 70 mg dwa razy dziennie. Dozwolone zwiększenie dawki do 90 mg BID w przypadku niewystarczającej odpowiedzi i zmniejszenie do 50 mg BID, a następnie do 40 mg BID z powodu toksyczności  <b>Droga podania:</b> doustnie  <b>Czas trwania interwencji:</b> Do progresji, nieakceptowanej toksyczności oraz wycofania leczenia decyzją pacjenta lub badacza  <b>Okres obserwacji:</b>	<b>N = 44</b> <b>Mediana wieku:</b> 51,0 (15-80) <b>Mężczyźni, n (%) = 22 (50%)</b> <b>Czas trwania choroby, mediana = 19,1 msc (4,6-181,9)</b> <b>Status względem imatynibu:</b> <b>Oporność pierwotna = 3 (7%)</b> <b>Oporność nabyta = 31 (71%)</b> <b>Nietolerancja = 10 (23%)</b> <b>Przeszczep SCT = 11 (25%)</b> <u>Kryteria włączenia*:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia</li> </ul>	<u>Odpowiedź na leczenie:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odpowiedź hematologiczna (potwierdzona: MaHR, OHR, CHR, MiHR; ogółem: MaHR**, OHR, CHR, NEL, MiHR, NR)</li> <li>Odpowiedź cytogenetyczna (MCyR, CCyR, PCyR, mniejsza CyR, minimalna CyR)</li> <li>Czas do odpowiedzi (MaHR, MCyR, CCyR) i czas trwania odpowiedzi (MaHR, MCyR, CCyR - u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź)</li> </ul> <u>Analiza przeżycia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Czas przeżycia wolnego od progresji</li> </ul>



ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<p>zakwalifikowanych do grup wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Utrata pacjentów z badania: łącznie 41 (93%), w tym 33 z powodu progresji choroby, 2 z powodu toksyczności DAZ, 6 z innych przyczyn;</li> <li>Ocena w skali Jadad: 3 pkt</li> </ul>	<p>2 lata</p> <p><u>Grupa kontrolna</u></p> <p>Nie analizowano populacji grupy kontrolnej ponieważ porównywana interwencja DAZ 140 QD nie została zdefiniowana jako komparator dla interwencji wnioskowanej (DAZ 70 BID)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pierwotna lub nabyta oporność hematologiczna na imatynib lub nietolerancja imatynibu</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Brak</li> </ul>	<p>(PFS)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Czas przeżycia całkowitego (OS)</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leku (ogółem)</li> <li>Zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia wg CTCAE</li> </ul>
<p><b>START-L (IV C)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prospektywne, jednoramienne badanie II fazy;</li> <li>Wieloośrodkowe - 18 ośrodków</li> <li>Brak zaślepienia. Badanie typu ang. open-label;</li> <li>Analiza ITT: Nie zachowana, uwzględniono wyniki pacjentów, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę badanego leku;</li> <li>Utrata pacjentów z badania: łącznie 27 (57%) pacjentów w tym: 17 z powodu progresji choroby, 4 – zgon, 2 z powodu toksyczności leczenia, 3 zostało poddanych SCT, 1 z powodu pogorszenia stanu zdrowia (bez progresji choroby) - w okresie obserwacji <math>\geq 8</math> mies (N=36). Po 12 i 24 mies. obserwacji (N=46) w badaniu pozostało, odpowiednio, 11% i 2% pacjentów, przy czym w przypadku 52% i 57% leczenie przerwano z powodu progresji choroby. W okresie obserwacji <math>\geq 2</math> lat (N=46) u 9% przerwano leczenie z powodu toksyczności.</li> </ul>	<p><u>Grupa badana</u></p> <p><b>Dawkowanie:</b> dazatynib 70 mg dwa razy dziennie. Dozwolone zwiększenie dawki (po 1, 4-tygodniowym cyklu): do 100 mg BID w przypadku niewystarczającej odpowiedzi i zmniejszenie do 50 mg BID, a następnie do 40 mg BID z powodu toksyczności</p> <p><b>Droga podania:</b> doustnie</p> <p><b>Czas trwania interwencji:</b> Do progresji, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody pacjenta na udział w badaniu lub wycofania leczenia zgodną decyzją pacjenta i badacza</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> &gt;2 lat</p> <p><u>Grupa kontrolna</u></p> <p>Brak grupy kontrolnej</p>	<p><b>N = 36<sup>^</sup>/46<sup>^^</sup></b></p> <p><b>Mediana wieku:</b> 46 (15-85)/48 (b.d.)<sup>^^</sup></p> <p><b>Mężczyźni, n (%) = 23 (64%)</b></p> <p><b>Czas trwania choroby, mediana = 20 msc (3-97)/18 (3-163)<sup>^^</sup></b></p> <p><b>Status względem imatynibu:</b></p> <p><b>Oporność pierwotna - oporność nabyta = 34 (94%)/44 (96%)<sup>^^</sup></b></p> <p><b>Nietolerancja = 2 (6%)</b></p> <p><b>Przeszczep SCT = 15 (42%)/17 (37%)<sup>**</sup></b></p> <p><u>Kryteria włączenia*:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>Ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia (lub genem BCR-ABL)</li> <li>Oporność lub nietolerancja imatynibu</li> <li>Wcześniejsze leczenie standardową chemioterapią jako indukcja lub konsolidacja</li> <li>Prawidłowa czynność wątroby i nerek</li> <li>Sprawność w skali ECOG: <math>\leq 2</math></li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wcześniejsze leczenie dazatynibem</li> <li>Leczenie imatynibem do 7 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu</li> <li>Poważna lub niekontrolowana choroba kardiologiczna</li> <li>Poważne krwawienie nierelatywne z ALL Ph+ w wywiadzie</li> </ul>	<p><u>Odpowiedź na leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odpowiedź hematologiczna (potwierdzona: MaHR, OHR, CHR, MiHR; ogółem: MaHR<sup>**</sup>, OHR<sup>**</sup>, CHR, NEL, MiHR, NR)</li> <li>Odpowiedź cytogenetyczna (MCyR, CCyR, PCyR, mniejsza CyR, minimalna CyR, brak CyR)</li> <li>Czas do odpowiedzi (MaHR, CCyR) i czas trwania odpowiedzi (MaHR, CCyR - u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź)</li> </ul> <p><u>Analiza przeżycia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Czas przeżycia wolnego od progresji (PFS)</li> <li>Przeżycie całkowite</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leku (ogółem)</li> <li>Zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia wg CTCAE</li> </ul>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>Sakamaki 2009 (IV C)</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers K.K.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prospektywne badanie I/II fazy;</li> <li>• Wieloośrodkowe – Japonia;</li> <li>• Brak zaślepienia. Badanie typu ang. open-label;</li> <li>• Analiza ITT: nd;</li> <li>• Utrata pacjentów z badania: Łącznie 10 pacjentów w tym 1 pacjent podczas fazy I i 9 pacjentów (w tym 7 z ALL Ph+) podczas fazy II z powodu: niewystarczającej odpowiedzi na leczenie (n=6) oraz zdarzeń niepożądanych (n=4).</li> </ul>	<u>Grupa badana</u> <b>Dawkowanie:</b> W czasie I fazy badania, dazatynib podawano dwa razy dziennie w dawkach 50, 70 lub 90 mg (pojedyncza dawka). Dawką początkową w II fazie badania było 70 mg BID  <b>Droga podania:</b> doustnie  <b>Czas trwania interwencji:</b> Faza I – 24 tygodnie. Faza II – 12 tygodni (dla ALL Ph+)  <b>Okres obserwacji:</b> 12 tygodni (ALL Ph+)  <u>Grupa kontrolna</u> Brak grupy kontrolnej	<b>N = 13</b> <b>Mediana wieku:</b> 64 (29-70) <b>Mężczyźni, n (%) = 35 (65%)</b> – dla ogółu populacji <b>Czas trwania choroby, mediana = 13 msc (2-76)</b> <b>Status względem imatynibu:</b> <b>Oporność pierwotna - oporność nabyta = 9 (69%)</b> <b>Nietolerancja = 4 (31%)</b> <b>Przeszczep SCT = 3 (27%)</b> <u>Kryteria włączenia<sup>†</sup>:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek 20-75 lat</li> <li>• Ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia lub przewlekła białaczka szpikowa w fazie CP (<i>chronic phase</i>), AP/BC (<i>accelerated phase/blast crisis</i>)</li> <li>• Oporność lub nietolerancja imatynibu lub innego wcześniejszego leczenia (w przypadku ALL Ph+)</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak</li> </ul>	<u>Odpowiedź na leczenie:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź hematologiczna** (potwierdzona: MaHR, CHR, MiHR, NEL)</li> <li>• Odpowiedź cytogenetyczna (MCyR, CCyR, PCyR, mniejsza CyR, minimalna CyR)</li> <li>• Czas do odpowiedzi (MaHR)</li> </ul> <u>Bezpieczeństwo:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leku (ogółem)</li> <li>• Zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia wg CTCAE</li> </ul>
<b>Schemat FLAM</b>				
<b>Giebel 2006 (IV C)</b>  <u>Źródło finansowania:</u> bd	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badanie nierandomizowane II fazy;</li> <li>• Wieloośrodkowe;</li> <li>• Brak zaślepienia;</li> <li>• Analiza ITT: nd;</li> <li>• Utrata pacjentów z badania: U 16% pacjentów wystąpił zgon</li> </ul>	<u>Grupa badana</u> <b>Dawkowanie:</b> Dożylny wlew fludarabiny 15 mg/m <sup>2</sup> cytarabiny 100 mg/m <sup>2</sup> oraz mitoksantronu 10 mg/m <sup>2</sup>  <b>Droga podania:</b> wlew dożylny  <b>Czas trwania interwencji:</b> Fludarabinę podawano z odstępem co najmniej 12 godzin w postaci 30-minutowej infuzji w dniach 1., 2., 8. i 9., przed dawką cytarabiny (45-minutowa infuzja) podawaną w tych samych dniach. Mitoksantron podawano w postaci 20-minutowej infuzji w dniach 3. i 10.  <b>Okres obserwacji:</b> Mediana czasu obserwacji: 15 msc  <u>Grupa kontrolna</u> Brak grupy kontrolnej	<b>N = 50, ALL Ph+ = 14 (28 %)</b> <b>Mediana wieku:</b> 31 (18 - 60) <b>Mężczyźni, n (%) = 26 (52%)</b> <b>Kobiety, n (%) = 24 (48%)</b> <b>Status choroby w momencie rozpoznania:</b> Oporność pierwotna = 13 (26%) Oporność wtórna (przy nawrocie) = 5 (10%) Pierwszy nawrót = 28 (56%) ≥ 2 nawroty = 4 (8%) <b>Przeszczep:</b> Allogeniczny = 4 (6%) Autologiczny = 10 (20%) <u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek 16 – 60 lat;</li> <li>• Pierwotna lub wtórna oporność na leczenie</li> <li>• Pierwszy wczesny nawrót choroby (&lt; 12 miesięcy), nawrót drugi lub nawrót po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych.</li> </ul>	<u>Odpowiedź na leczenie:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek wystąpienia remisji całkowitych (CR, ang. <i>complete remission</i>);</li> <li>• Przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych;</li> </ul> <u>Analiza przeżycia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>);</li> <li>• Czas przeżycia bez objawów choroby (DFS, ang. <i>disease free survival</i>);</li> </ul> <u>Bezpieczeństwo:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdarzenia niepożądane, zgony.</li> </ul>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<u>Kryteria wykluczenia</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Poważna choroba wątroby, nerek, płuc lub osłabione serce</li> <li>Ciąża</li> <li>Nadwrażliwość na fludarabinę, cytarabinę lub mitoksantron.</li> </ul>	
<b>Kern 2001 (IV C)</b>  <u>Źródło finansowania:</u> bd	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badanie nierandomizowane I/II fazy;</li> <li>Wieloośrodkowe;</li> <li>Brak zaślepienia;</li> <li>Analiza ITT: nd;</li> <li>Utrata pacjentów z badania: U 30% pacjentów wystąpił przedwczesny zgon.</li> </ul>	<u>Grupa badana</u> <b>Dawkowanie:</b> Dożylny wlew fludarabiny 15 mg/m <sup>2</sup> cytarabiny 750 mg/m <sup>2</sup> oraz mitoksantronu 10 mg/m <sup>2</sup> <b>Droga podania:</b> wlew dożylny <b>Czas trwania interwencji:</b> Fludarabinę podawano z odstępem co najmniej 12 godzin przed dawką cytarabiny, w dniach 1., 2., 8. i 9. Cytarabinę podawano w postaci 45-minutowej infuzji w tych samych dniach co fludarabinę. Mitoksantron podawano w postaci 30-minutowej infuzji w dniach 3., 4., 10. i 11. <b>Okres obserwacji:</b> 18 dni  <u>Grupa kontrolna</u> Brak grupy kontrolnej	<b>N = 26</b> , ALL = 10 (38%) – bd dot. Ph+ <b>Mediana wieku:</b> 38 (22-65) <b>Mężczyźni, n (%) =</b> bd <b>Kobiety, n (%) =</b> bd <b>Status choroby w momencie rozpoznania:</b> Oporność pierwotna = 1 (10%) – ALL Oporność wtórna (przy nawrocie) = bd Pierwszy nawrót = 4 (40%) – ALL ≥ 2 nawroty = 5 (50%) – ALL <b>Przeszczep:</b> Allogeniczny = 0 Autologiczny = 0 <u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek ≥ 18 r.ż.</li> <li>Oporna lub nawrotowa postać ALL, AML po co najmniej dwóch liniach chemioterapii.</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zaburzenia hematologiczne</li> <li>Białaczka wtórna</li> <li>Okres oczekiwania na allogeniczny lub autogeniczny przeszczep szpiku kostnego</li> <li>Choroba wieńcowa serca, niewydolność serca, kardiomiopatia, ciężkie nadciśnienie tętnicze</li> <li>Zaburzenia czynności wątroby (AST, ALT, AP – górne granice normy przekroczone trzykrotnie; bilirubina całkowita &gt; 2,0 mg/dl)</li> <li>Zaburzenia czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy &gt; 2,0 mg/dl)</li> <li>Ciężkie zakażenia</li> <li>Ciąża.</li> </ul>	<u>Odpowiedź na leczenie:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odsetek wystąpienia remisji całkowitych (CR, ang. <i>complete remission</i>)</li> <li>Odsetek wystąpienia remisji całkowitych (CR)</li> <li>Odsetek wystąpienia częściowych remisji (PR, ang. <i>partial remission</i>)</li> <li>Brak odpowiedzi (<i>no response</i>)</li> </ul> <u>Bezpieczeństwo:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zgony.</li> </ul>



ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>Koller 2009 (IV C)</b>  Źródło finansowania: bd	• Prospektywne badanie nierandomizowane; • Brak zaślepienia; • Analiza ITT: nd; • Utrata pacjentów z badania: U 33% pacjentów wystąpił zgon <sup>#</sup>	<u>Grupa badana</u> <b>Dawkowanie:</b> Dożylny wlew fludarabiny 30 mg/m <sup>2</sup> cytarabiny 1000 mg/m <sup>2</sup> oraz mitoksantronu 40 lub 50 lub 60 mg/m <sup>2</sup> <b>Droga podania:</b> wlew dożylny <b>Czas trwania interwencji:</b> Fludarabinę podawano w postaci 30 minutowej infuzji, począwszy od 20 godziny od rozpoczęcia leczenia, a następnie podczas godziny 44. i 68. Cytarabinę podawano w czasie 2-godzinnej infuzji podczas 24. 48 i 72 godziny od rozpoczęcia leczenia. Mitoksantron podawano w postaci 15-minutowych infuzjach w 4 równo podzielonych dawkach w godzinach: 0., 26., 50. oraz 74. od rozpoczęcia leczenia. <b>Okres obserwacji:</b> 14 dni <u>Grupa kontrolna</u> Brak grupy kontrolnej	<b>N = 55, ALL = 12 (22%)</b> – bd dot. Ph+ <b>Mediana wieku:</b> 45 (18-81) <b>Mężczyźni, n (%) = 27 (49%)</b> <b>Kobiety, n (%) = 28 (51%)</b> <b>Status choroby w momencie rozpoznania:</b> Oporność pierwotna = 6 (11%) Oporność wtórna (przy nawrocie) = bd Pierwszy nawrót = bd ≥ 2 nawroty = bd <b>Przeszczep:</b> Allogeniczny = bd Autologiczny = bd <u>Kryteria włączenia:</u> • Wiek > 15 r.ż. • Oporna lub nawrotowa postać ALL, AML lub BP CML. <u>Kryteria wykluczenia</u> • Brak	<u>Odpowiedź na leczenie:</u> • Odsetek wystąpienia odpowiedzi (remisji) całkowitych (CR)

\*Oporność na imatynib definiowano jako progresję choroby lub brak odpowiedzi na leczenie imatynibem w dawce ≥ 600 mg/dzień (lub 400-600 mg/dzień jeśli pacjent nie tolerował dawek ≥ 600 mg/dzień) po minimum 4 tyg. terapii. Nawrót blastów podczas terapii był traktowany jako progresja choroby. Nietolerancję imatynibu stwierdzano w sytuacji wystąpienia tolerancji dawek poniżej 400 mg/dzień lub toksyczności prawdopodobnie związanej z imatynibem w dawce 400 mg/dzień lub niższych niż te, które stanowiły przyczynę przerwania leczenia.

\*\*Pierwszorzędowy punkt końcowy

<sup>^</sup>Populacja pacjentów włączonych do badania w okresie 01-05.2005, opisana w publikacji pełnotekstowej

<sup>^^</sup>Populacja pacjentów włączonych do badania w okresie 01-07.2005, opisana w abstrakcie konferencyjnym

<sup>†</sup> Oporność pacjentów z ALL Ph+ definiowano jako brak odpowiedzi CHR w ciągu co najmniej 2 tygodni po rozpoczęcia leczenia lub progresji choroby od czasu wystąpienia CHR.

Nietolerancję na wcześniejszą terapię definiowano jako wystąpienie toksyczności niehematologicznej w stopniu 3. lub wyższym, toksyczności hematologicznej stopniu 4., które utrzymywały się przez ponad 7 dni lub jeśli leczenie nie mogło być podane z innych przyczyn.

<sup>#</sup>Nie uwzględniono w analizie bezpieczeństwa z uwagi na mieszaną populację (ALL, AML, faza blastyczna CML)

Tabele poniżej przedstawiają szczegółową charakterystykę analizowanych punktów końcowych włączonych badań.

Tabela 16. Charakterystyka ocenianych punktów końcowych w badaniach: Lilly 2010, START-L, Sakamaki 2009 (dazatynib w dawce 140 mg QD i 70mg BID)

Punkt końcowy	Lilly 2010	START-L	Sakamaki 2009
	<b>Odpowiedź hematologiczna</b>		
<b>Duża odpowiedź hematologiczna (MaHR)</b>	Uzyskanie całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR) lub brak objawów białaczki (NEL)	Najlepsza CHR lub NEL	Uzyskanie całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR) lub brak objawów białaczki (NEL)
<b>Sumaryczna odpowiedź hematologiczna (OHR)</b>	Uzyskanie CHR, NEL lub mniejszej odpowiedzi hematologicznej (MiHR)	Najlepsza CHR, NEL lub MiHR	nd
<b>Całkowita odpowiedź</b>	-Liczba białych krwinek ≤ górnej granicy normy	-Liczba białych krwinek ≤ górnej granicy normy w ośrodku	-Liczba białych krwinek ≤ górnej granicy normy w

<b>hematologiczna (CHR)*</b>	w ośrodku -Bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1000/\text{mm}^3$ -Płytki $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ -Brak komórek blastycznych lub promielocytów we krwi obwodowej -Komórki blastyczne w szpiku $\leq 5\%$ - $< 5\%$ mielocytów i metamielocytów we krwi obwodowej -Bazofile we krwi obwodowej $< 20\%$ -Brak zajęcia narządów lub tkanek pozaszpikowych (w tym hepatomegalii lub splenomegalii)	-Bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1000/\text{mm}^3$ -Płytki $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ -Brak komórek blastycznych lub promielocytów we krwi obwodowej -Komórki blastyczne w szpiku $\leq 5\%$ - $< 5\%$ mielocytów i metamielocytów we krwi obwodowej -Bazofile we krwi obwodowej $< 20\%$ -Brak zajęcia narządów lub tkanek pozaszpikowych (w tym hepatomegalii lub splenomegalii)	ośrodku -Bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1000/\text{mm}^3$ -Płytki $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ -Brak komórek blastycznych lub promielocytów we krwi obwodowej -Komórki blastyczne w szpiku $\leq 5\%$ - $< 5\%$ mielocytów i metamielocytów we krwi obwodowej -Bazofile we krwi obwodowej $< 20\%$ -Brak zajęcia narządów lub tkanek pozaszpikowych (w tym hepatomegalii lub splenomegalii)
<b>Brak objawów białaczki NEL</b>	-Liczba białych krwinek $\leq$ górnej granicy normy -Brak komórek blastycznych lub promielocytów we krwi obwodowej -Komórki blastyczne w szpiku $\leq 5\%$ - $< 5\%$ mielocytów i metamielocytów we krwi obwodowej -Brak zajęcia narządów lub tkanek pozaszpikowych (w tym hepatomegalii lub splenomegalii) -Bazofile we krwi obwodowej $< 20\%$ i $\geq 1$ z poniższych: -Liczba płytek $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$ i $> 100\ 000/\text{mm}^3$ -Całkowita liczba neutrofilów $> 500/\text{mm}^3$ i $< 1000/\text{mm}^3$	-Liczba białych krwinek $\leq$ górnej granicy normy -Brak komórek blastycznych lub promielocytów we krwi obwodowej -Komórki blastyczne w szpiku $\leq 5\%$ - $< 5\%$ mielocytów i metamielocytów we krwi obwodowej -Brak zajęcia narządów lub tkanek pozaszpikowych (w tym hepatomegalii lub splenomegalii) -Bazofile we krwi obwodowej $< 20\%$ i $\geq 1$ z poniższych: -Liczba płytek $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$ i $> 100\ 000/\text{mm}^3$ -Całkowita liczba neutrofilów $> 500/\text{mm}^3$ i $< 1000/\text{mm}^3$	-Liczba białych krwinek $\leq$ górnej granicy normy -Brak komórek blastycznych lub promielocytów we krwi obwodowej -Komórki blastyczne w szpiku $\leq 5\%$ - $< 5\%$ mielocytów i metamielocytów we krwi obwodowej -Brak zajęcia narządów lub tkanek pozaszpikowych (w tym hepatomegalii lub splenomegalii) -Bazofile we krwi obwodowej $< 20\%$ i $\geq 1$ z poniższych: -Liczba płytek $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$ i $> 100\ 000/\text{mm}^3$ -Całkowita liczba neutrofilów $> 500/\text{mm}^3$ i $< 1000/\text{mm}^3$
<b>Mniejsza odpowiedź hematologiczna (MiHR)</b>	- $< 15\%$ komórek blastycznych w szpiku kostnym i krwi obwodowej - $< 30\%$ komórek blastycznych i promielocytów w szpiku i $< 30\%$ komórek blastycznych i promielocytów we krwi obwodowej - $< 20\%$ bazofilów we krwi obwodowej -Brak zajęcia narządów lub tkanek pozaszpikowych, poza śledzioną i wątrobą	- $< 15\%$ komórek blastycznych w szpiku kostnym i krwi obwodowej	- $< 15\%$ komórek blastycznych w szpiku kostnym i krwi obwodowej
<b>Czas do MaHR</b>	Nie podano szczegółowej definicji. Szacowano metodą Kaplana-Meiera	Nie podano szczegółowej definicji. Szacowano metodą Kaplana-Meiera	nd
<b>Czas trwania MaHR</b>	Czas od pierwszego dnia, w którym zostały spełnione kryteria odpowiedzi do dnia przerwania leczenia z powodu progresji choroby lub zgonu. Szacowano metodą Kaplana-Meiera	Czas od pierwszego dnia, w którym zostały spełnione kryteria odpowiedzi do dnia przerwania leczenia z powodu progresji choroby lub zgonu. Szacowano metodą Kaplana-Meiera	nd
<b>Brak odpowiedzi hematologicznej (NR)</b>	Bezwzględna liczba neutrofilów $< 500/\text{mm}^3$ lub płytek krwi $< 20\ 000/\text{mm}^3$	Nie podano definicji	nd
<b>Odpowiedź cytogenetyczna</b>			
<b>Duża odpowiedź cytogenetyczna (MCyR)</b>	Uzyskanie całkowitej (CCyR) lub częściowej (PCyR) odpowiedzi cytogenetycznej	Uzyskanie całkowitej (CCyR) lub częściowej (PCyR) odpowiedzi cytogenetycznej	Uzyskanie całkowitej (CCyR) lub częściowej (PCyR) odpowiedzi cytogenetycznej
<b>Całkowita odpowiedź cytogenetyczna (CCyR)</b>	0% metafaz Ph+	0% metafaz Ph+	0% komórek z Ph+ w szpiku kostnym

<b>Częściowa odpowiedź cytogenetyczna (PCyR)</b>	>0-35% metafaz Ph+	>0-35% metafaz Ph+	0% komórek z Ph+ w szpiku kostnym
<b>Mniejsza odpowiedź cytogenetyczna (Mniejsza CyR)</b>	>35-65% metafaz Ph+	>35-65% metafaz Ph+	>35-65% komórek z Ph+ w szpiku kostnym
<b>Minimalna odpowiedź cytogenetyczna (Minimalna CyR)</b>	>65-95% metafaz Ph+	>65-95% metafaz Ph+	>65-95% komórek z Ph+ w szpiku kostnym
<b>Czas do MCyR</b>	<i>Nie podano szczegółowej definicji. Szacowano metodą Kaplana-Meiera.</i>	nd	nd
<b>Czas trwania MCyR</b>	<i>Nie podano szczegółowej definicji. Szacowano metodą Kaplana-Meiera.</i>	nd	nd
<b>Brak odpowiedzi cytogenetycznej (Brak CyR)</b>	>95-100% metafaz Ph+	nd	nd
<b>Analiza przeżycia</b>			
<b>Przeżycie wolne od progresji (PFS)</b>	Czas, jaki upłynął od randomizacji do progresji choroby, zgonu lub przerwania leczenia z powodu progresji. Progresję stwierdzano, jeżeli po rozpoczęciu leczenia maksymalną dawką DAZ zostało spełnione $\geq 1$ z następujących kryteriów: -W ciągu 2 kolejnych tygodni nie zostały spełnione kryteria najlepszej potwierdzonej OHR -W ciągu 4 tygodni nie nastąpiło zmniejszenie poziomu komórek blastycznych we krwi obwodowej lub szpiku kostnym względem stanu wyjściowego -W ciągu 2 tygodni nastąpił $\geq 50\%$ wzrost liczby komórek blastycznych we krwi obwodowej -Nastąpił zgon bez wcześniejszego stwierdzenia progresji choroby. Szacowano metodą Kaplana-Meiera	<i>Nie podano szczegółowej definicji PFS</i> Progresję zdefiniowano jako: - niespełnienie kryteriów MaHR lub MiHR w żadnej z przeprowadzonych ocen w ciągu 2 kolejnych tygodni leczenia DAZ (u chorych, u których MaHR lub MiHR wystąpiła) lub - brak zmniejszenia poziomu komórek blastycznych we krwi obwodowej lub szpiku kostnym względem stanu wyjściowego w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia DAZ w maksymalnej dawce.	nd
<b>Przeżycie całkowite (OS)</b>	Czas, jaki upłynął od randomizacji do zgonu. Szacowano metodą Kaplana-Meiera	Odsetek pacjentów, którzy przeżyli w okresie obserwacji (wyłącznie w doniesieniu konferencyjnym)	nd

W poniższej tabeli przedstawiono definicje punktów końcowych ocenianych w badaniach Giebel 2006, Kern 2001 oraz Koller 1999. W badaniu *Giebel 2006* punktem końcowym, którego wyniki przedstawiono oddzielnie dla populacji z ALL Ph+ była remisja całkowita (CR), natomiast pozostałe wyniki dotyczyły populacji pacjentów z ALL ogółem. W badaniu *Kern 2001* i *Koller 1999* wyniki analizowanych punktów końcowych przedstawiono dla populacji ALL ogółem.

Tabela 17. Charakterystyka ocenianych punktów końcowych w badaniach Giebel 2006, Kern 2001 oraz Koller 1999 (schemat FLAM)

Punkt końcowy	Definicja
<b>Giebel 2006</b>	
Remisja całkowita (CR)	Uzyskanie remisji choroby jako odpowiedź na leczenie w okresie trwania terapii
Przeżycie całkowite 2-letnie (OS)	Prawdopodobieństwa przeżycia 2 lat
Przeżycie bez objawów choroby (DFS)	Odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez objawów choroby
Przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych	Liczba i odsetek pacjentów, u których przeprowadzono alloHCT
<b>Kern 2001</b>	
Remisja całkowita (CR)	Uzyskanie szpiku kostnego z komórkami erytroidalnymi i szpikowymi o typowej budowie oraz odsetka blastów niższego niż 5%, liczby płytek krwi co najmniej 100 000/ $\mu$ l i liczby granulocytów większej niż 1500/ $\mu$ l przez co okres co najmniej 4 tygodni
Remisja częściowa (PR)	Uzyskanie regeneracji krwi obwodowej, ale mniejszej niż 5% i mniejszej niż 25% mieloblastów w szpiku kostnym
Brak odpowiedzi na leczenie (NR)	Pacjenci z utrzymującymi się komórkami białaczkowymi w szpiku kostnym lub krwi lub z białaczką odrastającą w ciągu 4 tygodni po wstępnej odpowiedzi.
<b>Koller 1999</b>	
Odpowiedź (remisja) całkowita (CR)	Uzyskanie szpiku kostnego o typowej budowie komórek (komórki krwiotwórcze zajmujące co najmniej 30% pola powierzchni przekroju poprzecznego) z odsetkiem blastów niższym niż 5%, liczbą granulocytów co najmniej 1 x 10 <sup>9</sup> /l, liczbą płytek krwi co najmniej 100 x 10 <sup>9</sup> /l.

#### Dodatkowa analiza dotycząca skuteczności

W badaniu oceniano stosowanie dazatynibu w populacji chorych na ALL + Ph+ oraz na AML w fazie blastycznej aczkolwiek w niniejszej analizie uwzględniono jedynie wyniki dotyczące populacji z ALL Ph+. W poniższej tabeli przedstawiono definicje punktów końcowych ocenianych w badaniu *Benjamini 2014 r.*

Tabela 18. Charakterystyka ocenianych punktów końcowych w badaniu *Benjamini 2014*

Punkt końcowy	Definicja
<b>Odpowiedź hematologiczna</b>	
Całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>obecność mniej niż 5% blastów w szpiku kostnym</li> <li>liczbą neutrofilów <math>\geq 1 \times 10^9</math>/l we krwi obwodowej</li> <li>liczbą płytek krwi <math>\geq 1 \times 10^9</math>/l we krwi obwodowej</li> <li>brak choroby pozaszpikowej</li> </ul>
Całkowita odpowiedź z niepełną regeneracją liczby płytek krwi (CRp)	Nie zdefiniowano
Czas trwania CR (CRD)	Czas od pierwszego dnia, w którym zostały spełnione kryteria odpowiedzi do dnia wystąpienia nawrotu choroby
Czas do wystąpienia CR	Czas od momentu rozpoczęcia leczenia do wystąpienia odpowiedzi całkowitej
<b>Odpowiedź cytogenetyczna</b>	
Duża odpowiedź cytogenetyczna (MCyR)	Nie zdefiniowano w publikacji*
Całkowita odpowiedź cytogenetyczna (CCyR)	Zgodna z ogólną definicją odpowiedzi całkowitej
<b>Odpowiedź molekularna</b>	
Duża odpowiedź molekularna (MMR)	Stosunek BCR-ABL/ABL był niższy niż 0,1%
Całkowita odpowiedź molekularna (CMR)	Nie zdefiniowano
<b>Analiza przeżycia</b>	
Przeżycie całkowite (OS)	Czas, który upłynął od początku terapii do zgonu. Szacowano metodą Kaplana-Meiera

\*Szczegółowe informacje dotyczące definicji MCyR wnioskodawca uzyskał od autora publikacji. MCyR notowano w przypadkach wystąpienia liczby metafaz Ph+ mniejszej niż 34%

Do dodatkowej analizy skuteczności włączono również badanie kliniczne w którym oceniano stosowanie dazatynibu w dawce 140 mg QD lub 70 mg BID wśród pacjentów z ALL Ph+ z opornością lub nietolerancją na imatynib oraz z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego. Tabela poniżej przedstawia szczegółową charakterystykę analizowanych punktów końcowych w badaniu *Porkka 2008*.

Tabela 19. Charakterystyka ocenianych punktów końcowych w badaniu *Porkka 2008*

Punkt końcowy	Definicja
Odpowiedź całkowita (CR)	Brak blastów w płynie mózgowo-rdzeniowym
Odpowiedź częściowa (PR)	Ilość komórek jednojądrzastych $< 5 \times 10^6$ /l w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz

	pojedyncze blasty zaobserwowane przy użyciu metody <i>cytospin slide examination</i>
<b>Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)</b>	Obniżenie liczby komórek jednojądrzastych w płynie mózgowo-rdzeniowym o więcej niż 50%
<b>Czas trwania odpowiedzi na leczenie</b>	Czas od pierwszego dnia, w którym zostały spełnione kryteria odpowiedzi do dnia wycofania z leczenia z powodu progresji choroby, zgonu lub ostatniej oceny stanu zajęcia OUN.

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

#### Sprycel (dazatynib)

W trakcie wyszukiwania odnaleziono 3 badania oceniające stosowanie dazatynibu w populacji chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia. Randomizowane badanie włączone do przeglądu zostało ocenione w skali Jadad – otrzymało 3 pkt z 5 możliwych (*Lilly 2010*). Obniżona punktacja wynikała z braku zaślepienia oraz nieprawidłowej metody randomizacji (randomizacja blokowa ze stratyfikacją grupy w zależności od rozpoznania i statusu wcześniejszej terapii). Zgodnie z wytycznymi AOTM badanie to zostało zakwalifikowane do kategorii „IIA - Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją”.

Ponadto w analizie uwzględniono również następujące badania nierandomizowane:

- Badanie START-L: prospektywne, jednoramienne badanie II fazy, bez grupy kontrolnej w którym czerpano wyniki z pełnotekstowej publikacji oraz późniejszych doniesień konferencyjnych. Zgodnie z wytycznymi AOTM badanie zostało zakwalifikowane do kategorii „IVC - Inne badanie grupy pacjentów”.
- Badanie Sakamaki 2009: prospektywne badanie I/II fazy bez grupy kontrolnej. Zgodnie z klasyfikacją AOTM badanie to znalazło się w kategorii „IVC - Inne badanie grupy pacjentów”.

#### Schemat FLAM

Do analizy klinicznej schematu FLAM (fludarabina, cytarabina, mitoksantron) włączono 3 nierandomizowane badania obserwacyjne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo FLAM u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL, w tym z Ph(+):

- Badanie Giebel 2006: wielośrodkowe badanie II fazy bez grupy kontrolnej oceniające stosowanie schematu FLAM w leczeniu pacjentów dorosłych z ALL Ph+. Zgodnie z wytycznymi AOTM badanie zostało zakwalifikowane do kategorii „IVC - Inne badanie grupy pacjentów”.
- Badanie Kern 2001: wielośrodkowe badanie I/II fazy oceniające efektywność kliniczną podawania schematu FLAM wśród dorosłych pacjentów z ALL ogółem (bez wyodrębnienia Ph+). Zgodnie z wytycznymi AOTM badanie zostało zakwalifikowane do kategorii „IVC - Inne badanie grupy pacjentów”.
- Badanie Koller 1999: prospektywne badanie nierandomizowane oceniające skuteczność stosowania schematu FLAM u pacjentów z ALL ogółem (bez wyodrębnienia Ph+). Zgodnie z wytycznymi AOTM badanie zostało zakwalifikowane do kategorii „IVC - Inne badanie grupy pacjentów”.

#### Jako ograniczenia przy ocenie skuteczności i bezpieczeństwa wnioskodawca wymienia:

- „Istotnym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest iż u części pacjentów (~20-45%) włączonych do prób klinicznych przed rozpoczęciem udziału w badaniu przeprowadzono przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych. Leczenie dazatynibem stanowiło zatem u pacjentów z ALL Ph+ nie tylko formę terapii ratunkowej, ale także formę leczenia podtrzymującego (po SCT). Jednym z kryteriów włączenia do programu lekowego z udziałem dazatynibu, jest warunek mówiący o tym, iż do leczenia DAZ kwalifikują się także: Świadczeniobiorcy po transplantacji komórek krwiotwórczych, u których przed transplantacją nie uzyskano całkowitej odpowiedzi molekularnej. Biorąc pod uwagę powyższe stwierdzono, że powyższe badania spełniają kryteria włączenia do przeglądu”.
- „Innym, ograniczeniem jest sposób przedstawienia wyników, dotyczących skuteczności stosowania ocenianej interwencji. Brak jest bowiem jednorodności jeśli chodzi o definowanie istotnych z punktu widzenia klinicznego punktów końcowych uwzględnionych w analizowanych badaniach oraz inne różnice metodologiczne, np. czas trwania terapii lub okres follow-up”.
- „Przeprowadzona ocena heterogeniczności klinicznej w odniesieniu do populacji pacjentów zakwalifikowanych do analizowanych prób klinicznych oraz okresu leczenia i obserwacji wykazała



niejednorodność w zakresie porównywanych parametrów. Analizowano również różnice pomiędzy badaniami pod względem metodologicznym, również stwierdzając heterogeniczność. W związku z powyższym nie przeprowadzono agregacji danych, a wyniki każdego badania przedstawiono oddzielnie”.

- „Próby kliniczne włączone do niniejszego przeglądu charakteryzowały się średnią bądź niską wiarygodnością. Były to eksperymenty otwarte, bez zaślepienia, w którym pacjentów nie podzielono na grupy (z wyjątkiem Lilly 2010), nie poddano ich także randomizacji (z wyjątkiem Lilly 2010)”.
- „Włączone do przeglądu dla komparatora próby kliniczne charakteryzują się stosunkowo niską wiarygodnością (eksperymenty otwarte, bez zaślepienia, w których pacjentów nie podzielono na grupy, nie poddano ich także randomizacji)”.
- „Ze względu na to, iż ALL Ph+ jest chorobą ultrazadką, a ilość danych dotyczących efektywności leczenia schematem FLAM w populacji dorosłych pacjentów z tym wskazaniem jest niewielka, zdecydowano o przedstawieniu także takich wyników, które dotyczą ostrych białaczek limfoblastycznych ogółem (wyniki badania Kern 2001 oraz Koller 1999, a także analiza przeżycia z badania Giebel 2006)”.

#### Uwagi analityków AOTM:

Należy zaznaczyć, że w dwóch próbach klinicznych dotyczących komparatora (Kern 2001 oraz Keller 199) okres obserwacji wyniósł odpowiednio 14 i 18 dni, a więc wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii należy przyjąć z dużą dozą ostrożności. Dodatkowo populację uwzględnioną w badaniach stanowili pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną bez wyodrębnienia immonofenotypu ALL (Ph+). Ponadto, nieliczna populacja z ALL (Ph+) uczestnicząca w badaniach, mogła spowodować przeszacowanie efektów zdrowotnych. Wnioskodawca jednak słusznie zauważył, że dazatynib jest lekiem sierocym a więc zaprojektowanie badań randomizowanych z dużą populacją byłoby niemożliwe.

#### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jakościowa synteza wyników w analizie wnioskodawcy była czytelna oraz przejrzysta. Wyniki badań przedstawiono w tabelach i w formie opisowej. W weryfikacji nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych.

Ze względu na znaczną heterogeniczność pod względem metodyki i populacji badań włączonych do analizy klinicznej, braku możliwości przeprowadzenia porównań bezpośrednich (brak badań klinicznych porównujących dazatynib vs. FLAM), jak również pośrednich (brak badań klinicznych ze wspólnym komparatorem we wnioskowanym wskazaniu), wnioskodawca przedstawił wyniki każdego z badania oddzielnie w formie tabelaryzowanej.

#### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.).**

**Analiza kliniczna nie zawiera badań randomizowanych dowodzących wyższości ocenianego leku nad alternatywnymi technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.**

**Dazatynib stosowany w dawce 140 mg raz dziennie (QD) w populacji pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii**

Stosowanie dazatynibu w dawce 140 mg QD oceniano w jednym badaniu randomizowanym III fazy (*Lilly 2010*). Pierwszorzędnym punktem końcowym ocenianym w badaniu *Lilly 2010* była duża odpowiedź hematologiczna. Opisano również przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS). W poniższych tabelach przedstawiono szczegółowe wyniki.

W analizowanym badaniu populacja z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia wyniosła 40 osób. Poniżej przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące skuteczności terapii w oparciu o analizowany punkt końcowy. W badaniu wykazano, że 38% osób z ALL Ph+ uzyskało potwierdzoną dużą odpowiedź hematologiczną/brak objawów białaczki (MaHR) w okresie obserwacji powyżej 2 lat. U osób opornych na imatynib 27% osiągnęło potwierdzoną MaHR, natomiast w populacji gdzie występuje

nietolerancja imatynibu, u 100% odnotowano potwierdzoną odpowiedź MaHR.

Tabela 20. Liczba i odsetek odpowiedzi które odnotowano w okresie obserwacji powyżej 2 lat u osób z ALL Ph+ stosujących dazatynib 140 QD

Punkt końcowy		ITT N=40	Oporność na imatynib N=34	Brak tolerancji imatynibu N=6
		n/% (95%CI)	n/% (95%CI)	n/% (95%CI)
<b>Odpowiedź hematologiczna</b>				
Potwierdzone*	MaHR	15/38% (23; 54)	9/27% (13; 44)	6/100% (54; 100)
	OHR	19/48% (32; 64)	13/39% (22; 56)	6/100% (54; 100)
	CHR	13/33%	8/24%	5/83%
	NEL	2/5%	1/3%	1/17%
	MiHR	4/10%	4/12%	0/0
Ogółem**	MaHR	22/55%	16/47%	6/100%
	OHR	26/65%	20/59%	6/100%
	CHR	20/50%	15/44%	5/83%
	NEL	2/5%	1/3%	1/17%
	MiHR	4/10%	4/12%	0/0
	NR	14/35%	14/41%	0/0
<b>Odpowiedź cytogenetyczna</b>				
	MCyR	28/70% (54; 83)	22/65% (47; 80)	6/100% (54; 100)
	CCyR	20/50%	15/44%	5/83%
	PCyR	8/20%	7/21%	1/17%
	Inna CyR^	3/8%	3/9%	0
	Brak oceny^^	9/23%	9/27%	0

\* Najlepsza odpowiedź hematologiczna utrzymująca się przez co najmniej 28 kolejnych dni

\*\* Najlepsza odpowiedź hematologiczna odnotowana w trakcie terapii

^Z uwzględnieniem mniejszej i minimalnej CyR

^^Pacjenci, u których nie przeprowadzono właściwej oceny cytogenetycznej w ramach badania

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące czasu do odpowiedzi na leczenie oraz czasu trwania odpowiedzi czyli czasu od pierwszego dnia, w którym zostały spełnione kryteria odpowiedzi do dnia przerwania leczenia z powodu progresji choroby lub zgonu. Oba parametry mierzono metodą Kaplana-Meiera. W badaniu wykazano, że na 40 osób poddanych leczeniu, MaHR wystąpiła u 15 osób w ciągu 1,2 miesiąca i trwała około 4,6 miesiąca, MCyR (0% metafaz Ph+ / >0-35% metafaz Ph+) odnotowano u 28 osób w ciągu 1,0 miesiąca i trwała około 4,1, a CCyR (0% metafaz Ph+ ) zaobserwowano u 20 pacjentów i trwała ona około 4,3 miesiąca.

Tabela 21. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi oraz czasu trwania odpowiedzi u osób z ALL Ph+ stosujących DAZ 140 QD

Punkt końcowy	Grupa	N/Mediana (95% CI) [mies.]
<b>Odpowiedź hematologiczna</b>		
Czas do MaHR	ITT	40/1,2 msc (0,9; 1,8)-
Czas trwania MaHR	Pacjenci u których wystąpiła MaHR	15/4,6 msc (3,7; 6,9)
<b>Odpowiedź cytogenetyczna</b>		
Czas do MCyR	ITT	40/1,0 msc (1,0; 1,3)-
Czas trwania MCyR	Pacjenci u których wystąpiła MCyR	28/4,1 msc (2,0; 4,6)
Czas do CCyR	ITT	40/b.d.-
Czas trwania CCyR	Pacjenci u których wystąpiła CCyR	20/4,3 msc (3,7; 6,9)

W badaniu wykonano również analizę przeżycia całkowitego (OS) oraz analizę przeżycia bez progresji choroby (PFS) wśród pacjentów poddanych leczeniu dazatynibem. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 4,0 miesiąca a mediana czasu przeżycia całkowitego 6,5 miesiąca. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Mediana czasu przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji choroby u osób z ALL Ph+ stosujących DAZ 140 QD

Punkt końcowy	Grupa ITT
	N/Mediana (95% CI) [mies.]
Czas PFS	40/4,0 msc (2,9; 5,6)
Czas OS	40/6,5 msc (4,6; 9,8)

**Dazatynib stosowany w dawce 70 mg dwa razy dziennie (BID) w populacji pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii**

Stosowanie dazatynibu w dawce 70 mg BID oceniano w trzech badaniach prospektywnych w populacji pacjentów z ALL Ph+: randomizowanym badaniu III fazy (*Lilly 2010*), jednoramiennym badaniu II fazy (*START-L*) oraz jednoramiennym badaniu I/II fazy (*Sakamaki 2009*)

Tabela poniżej przedstawia liczbę i odsetek osób u których uzyskano określoną odpowiedź na leczenie w wyniku stosowania dazatynibu w dawce 70 mg dwa razy dziennie. Wykazano, że w ponad dwuletnim okresie obserwacji (*Lilly 2010*), 32% osób poddanych leczeniu dazatynibem uzyskało najlepszą potwierdzoną całkowitą odpowiedź hematologiczną (MaHR), a 52% badanych osiągnęło całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (MCyR). W badaniu *START-L* w ponad >8 miesięcznym okresie obserwacji u 42% odnotowano dużą odpowiedź hematologiczną (CHR lub NEL) oraz w 58% najlepszą potwierdzoną odpowiedź cytogenetyczną (0% metafaz Ph+). Wnioskodawca przedstawił również wyniki z doniesień konferencyjnych dotyczących badania *START-L* w którym odpowiedź na leczenie odnotowana była po ponad 2 latach obserwacji. Nie zaobserwowano istotnych różnic dotyczących liczby i odsetka pacjentów u których uzyskano odpowiedzi na leczenie, w przypadku CHR odnotowano 2% wzrost (33% vs 35%), 56% pacjentów uzyskało MaHR, a w przypadku CCyR w 2 letnim okresie obserwacji, wykazano 4% spadek (58% vs 54%). Badanie *Sakamaki 2009* wykazało, że w wyniku stosowania dazatynibu w dawce 70 mg dwa razy dziennie w 12 tygodniowym okresie obserwacji, 38% chorych może uzyskać najlepszą potwierdzoną odpowiedź cytogenetyczną. Ponadto u 54% chorych zaobserwowano całkowitą odpowiedź cytogenetyczną

Tabela 23. Liczba i odsetek odpowiedzi które odnotowano w okresie obserwacji powyżej 2 lat, > 8 msc oraz 12 tyg, u osób z ALL Ph+ stosujących dazatynib 70 mg BID (*Lilly 2010*, *START-L*, *Sakamaki 2009*)

Punkt końcowy	Lilly 2010 (ITT) N=44	START-L N=36	Sakamaki 2009 N=13
	n/% (95%CI)	n/% (95%CI)	n/% (95%CI)
<b>Odpowiedź hematologiczna</b>			
Najlepsza potwierdzona	MaHR*	14/32% (19; 48)	15/42%
	OHR*	18/41% (26; 57)	18/50%
	CHR*	11/25%	12/33%
	NEL*	3/7%	3/8%
	MIHR*	4/9%	3/8%
Ogółem	MaHR	19/43%	nd
	OHR	23/52%	nd
	CHR	15/38%	nd
	NEL	4/9%	nd
	MIHR	4/9%	nd
NR	21/48%	18/50%	nd
<b>Odpowiedź cytogenetyczna</b>			
MCyR	23/52% (37; 68)	0/0	7/54%
CCyR	17/39%	21/58%	6/46%
PCyR	6/14%	0/0	1/8%
Inna CyR^	3/7%	1/3%	0/0
Brak oceny^^	18/41%	14/39%	nd

\*Odpowiedź hematologiczna utrzymująca się przez co najmniej 28 kolejnych dni

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące czasu do odpowiedzi na leczenie oraz czasu trwania odpowiedzi czyli czasu od pierwszego dnia, w którym zostały spełnione kryteria odpowiedzi do dnia przerwania leczenia z powodu progresji choroby lub zgonu. Oba parametry mierzono metodą Kaplana-Meiera. W badaniu *Lilly 2010* wykazano, że w 2 letnim okresie obserwacji na 44 osoby poddane interwencji, MaHR wystąpiła u 14 osób w ciągu 1 miesiąca i trwała około 11,5 miesiąca, MCyR (0% metafaz Ph+ / >0-35% metafaz Ph+) odnotowano u 23 osób w ciągu 1 miesiąca i trwała około 4,4 miesiąca, a CCyR (0%



metafaz Ph+) zaobserwowano u 17 pacjentów, mediana czasu trwania wyniosła 5,5 miesiąca. W badaniu *START-L* wykazano, że powyżej 8 miesięcy, 15 osób osiągnęło MaHR w ciągu 1,8 miesiąca, a czas trwania MaHR mieścił się w przedziale pomiędzy 1,9 - 8,7 miesiący. W tym samym badaniu odnotowano również, że 26 osób uzyskało MCyR, a czas trwania odpowiedzi trwał 6,3 miesiąca. W okresie obserwacji 12 tygodni (badanie *Sakamaki 2009*) odnotowano, że czas do osiągnięcia MaHR wyniósł około 57 dni.

**Tabela 24. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi oraz czasu trwania odpowiedzi u osób z ALL Ph+ stosujących DAZ 70 mg BID**

Badanie	Punkt końcowy	Grupa ITT/bd	Pacjenci u których wystąpiła MaHR/MCyR/CCyR
		N/Mediana (95% CI) [mies.]	N/Mediana (95% CI) [mies.]
<b>Odpowiedź hematologiczna</b>			
Lilly 2010	Czas do MaHR/ITT	ITT	44/1,0 msc (1,0; 2,8)
	Czas trwania MaHR	Pacjenci u których wystąpiła MaHR	14/11,5 msc (4,6; nd)
START-L	Czas do MaHR	bd	15/1,8 msc
	Czas trwania MaHR	Pacjenci u których wystąpiła MaHR	15/bd (1,9; 8,7) msc
Sakamaki 209	Czas do MaHR	Bd	13/57 dni (ok 1,9 msc)
<b>Odpowiedź cytogenetyczna</b>			
Lilly 2010	Czas do MCyR	ITT	44/1,0 msc (1,0; 1,2)
	Czas trwania MCyR	Pacjenci u których wystąpiła MCyR	23/ 4,4 msc (1,7; 6,3)
	Czas do CCyR	ITT	44/bd
	Czas trwania CCyR	Pacjenci u których wystąpiła CCyR	17/5,5 msc (3,3; 13,4)
START-L (abstrakt)	Czas do MCyR	bd	Bd/29 dni (ok. 1 msc)
	Czas trwania MCyR	Pacjenci u których wystąpiła MCyR	26/6,3 msc

Analiza przeżycia całkowitego (OS) oraz analiza przeżycia bez progresji choroby (PFS) wśród pacjentów poddanych leczeniu dazatynibem w dawce 70 mg BID wykazała, w 2 letnim okresie obserwacji mediana czasu wolnego od progresji wyniosła około 3,1 miesiąca a mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 9,1 miesiąca. W badaniu *START-L* wykazano że zarówno mediana PFS oraz OS wyniosła 3,3 miesiąca w okresie obserwacji >8 miesięcy.

**Tabela 25. Mediana czasu przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji choroby u osób z ALL Ph+ stosujących DAZ 70 mg BID**

Punkt końcowy	Lilly 2010	START-L
	ITT	Pacjenci leczeni dazatynibem
Czas PFS	44/3,1 msc (2,0; 4,2)	46/3,3 msc
Czas OS	44/9,1 msc (4,8; 13,2)	36/3,3 msc

### **Schemat FLAM (fludarabina, cytarabina, mitoksantron) stosowany w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii**

Do analizy skuteczności schematu FLAM włączono 3 badania nierandomizowane oceniające stosowanie schematu FLAM wśród pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (*Giebel 2006*, w którym 28% populacji stanowiło Ph+), w tym dwa badania Kern 2001 oraz Koller 1999 oceniające efektywność kliniczną podawania schematu FLAM u dorosłych pacjentów z ALL ogółem. Należy zaznaczyć, że populacja uwzględniona w wynikach jest szersza od populacji wnioskowanej, ale z uwagi na brak dostępnych dowodów klinicznych w tym zakresie odnalezione badania zostały włączone do analizy.

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności stosowania schematu FLAM w populacji z ALL Ph+ oraz ALL w 15-miesięcznym okresie obserwacji (*Giebel 2006*), w 18-dniowym okresie obserwacji (*Kern 2001*), oraz 14-dniowym okresie obserwacji (*Koller 1999*). Badanie wykazało że stosowanie schematu FLAM w 15-miesięcznym okresie obserwacji wiąże się z 57% remisją całkowitą w populacji ALL Ph+ oraz 53% remisją całkowitą w populacji pacjentów z ALL ogółem. Przeżycie całkowite u osób z ALL ogółem osiągnęło 12%± 6 SE, a przeżycie wolne od progresji choroby w populacji z ALL ogółem odnotowano u 15%± 8 SE. W badaniu *Kern 2001* przedstawiono wyniki dla populacji ALL ogółem: w 18-dniowym okresie obserwacji remisję całkowitą osiągnęło 50% badanych, remisję częściową uzyskano u 10% chorych a brak odpowiedzi na leczenie odnotowano u 10% respondentów. W badaniu *Koller 1999* całkowitą odpowiedź na leczenie odnotowano u 33% pacjentów w populacji z ALL ogółem. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 26. Liczba i odsetek odpowiedzi które odnotowano w okresie obserwacji powyżej 15 msc, 18 dni i 14 dni, u osób z ALL Ph+ stosujących FLAM (Giebel 2006, Kern 2001, Koller 1999)**

Punkt końcowy	Giebel 2006	Kern 2001	Koller 1999
	N/n(%)	N/n(%)	N/n(%)
Remisja całkowita w populacji pacjentów z ALL Ph+	14/8^(57%)	nd	nd
Remisja całkowita w populacji pacjentów z ALL ogółem*	47/25(53%)	nd	nd
Remisja całkowita w populacji pacjentów z ALL ogółem	nd	10/5(50%)	nd
Odpowiedź całkowita (remisja całkowita) w populacji pacjentów z ALL ogółem	nd	nd	12/4(33%)
Remisja częściowa w populacji pacjentów z ALL ogółem	nd	10/1(10%)	nd
Brak odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentów z ALL ogółem	nd	10/1(10%)	nd
Przeżycie całkowite 2-letnie w populacji pacjentów z ALL ogółem	50/12%± 6 SE	nd	nd
Przeżycie bez objawów choroby w populacji pacjentów z ALL ogółem	50/15%± 8 SE	nd	nd
Przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych	25/7(28%)	nd	nd

\*Populacja pacjentów o fenotypach ALL Ph+ i ALL Ph-

^Obliczenia wnioskodawcy

#### Dodatowa analiza dotycząca skuteczności

#### Dazatynib 100 mg QD + HyperCVAD w ALL Ph+, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono również jednoramienne badanie prospektywne w którym oceniano dazatynib w dawce 100 mg QD w skojarzeniu z HyperCVAD (hiperfrakcjonowany cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon) w populacji pacjentów z ALL Ph+ w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.

W prospektywnym jednoramiennym badaniu *Benjamini 2014* wykazano, że stosowanie dazatynibu w skojarzeniu z HyperCVAD pozwoliło na uzyskanie 68% odsetka odpowiedzi i zakresie całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR), 94% pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CCyR), u 47% odnotowano całkowitą odpowiedź molekularną (CMR) a u 35% dużą odpowiedź molekularną (MMR). Szczegółowe wyniki dotyczące liczby i odsetka pacjentów u których zaobserwowano odpowiedź na leczenie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Liczba i odsetek odpowiedzi które odnotowano w okresie obserwacji 52 msc u osób z ALL Ph+ stosujących DAZ 100 mg QD w skojarzeniu z HyperCVAD (*Benjamini 2014*)

Punkt końcowy		DAZ 100 QD + HyperCVAD
		N/n(%)
Odpowiedź hematologiczna	CHR	19/13(68%)
	CRp	19/4(21%)
Odpowiedź cytogenetyczna	MCyR	0
	CCyR	19/16(94%)
Odpowiedź molekularna	MMR	19/6(35%)
	CMR	19/8(47%)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące czasu do odpowiedzi na leczenie, czasu trwania odpowiedzi oraz przeżycia całkowitego. W analizowanym badaniu *Benjamini 2010* wykazano, że mediana czasu do wystąpienia całkowitej odpowiedzi wyniosła 24 dni, natomiast czas trwania CR wyniósł około 8,8 miesiąca. Analiza przeżycia całkowitego (OS) wykazała, że mediana czasu przeżycia wyniosła 9 miesięcy. W 52-miesięcznym okresie obserwacji przeżyło 2 pacjentów, natomiast 26% z ALL Ph+ przeżyło okres 3 lat.

**Tabela 28. Mediana czasu do wystąpienia CR, czasu trwania CR oraz przeżycia całkowitego u osób z ALL Ph+ stosujących DAZ 100 mg QD (Benjamini 2014)**

Punkt końcowy	Grupa	DAZ 100 QD + HyperCVAD
		N/Mediana (95% CI) [mies.]
Czas do wystąpienia CR	Pacjenci u których wystąpiła CR*	34/ 24 dni (17-44 dni)
Czas trwania CR (CRD)	Pacjenci u których wystąpiła CR	19/ 8,8 msc
Czas OS	ITT	19/ 9 msc

\*dane łączne dla ALL Ph+ i CML-LB

**Dazatynib w leczeniu ALL Ph+ z zajęciem OUN**

Do dodatkowej analizy skuteczności włączono również badanie kliniczne w którym oceniano stosowanie dazatynibu w dawce 140 mg QD lub 70 mg BID wśród pacjentów z ALL Ph+ z opornością lub nietolerancją na imatynib oraz z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego. Analizowane badanie to seria przypadków, populacja pacjentów z ALL Ph+ to 4 osoby, ponadto zgodnie z wytycznymi AOTM zostało zakwalifikowane do grupy IVC a więc cechuje się niską wiarygodnością, zatem wyniki poniższego badania należy przyjmować z dużą dozą ostrożności.

W badaniu Porrka 2008 wykazano, że w wyniku stosowania dazatynibu w dawce 70 mg BID lub 140 mg DAZ, 4 chorych z pośród badanych osiągnęło odpowiedź całkowitą, u dwóch odnotowano odpowiedź częściową natomiast jedna uzyskała bardzo dobrą odpowiedź częściową. Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

**Tabela 29. Liczba i odsetek odpowiedzi które odnotowano u osób z ALL stosujących DAZ dawce 70 mg BID lub 140 mg QD (Porkka 2008)**

Punkt końcowy	DAZ 100 QD/70 mg BID N=10*
	n(%)
CR	4^ (10%)
PR	2 (20%)
VGPR	1 (10%)

\*Dane łączne dla pacjentów z ALL Ph+ i BC CML

^w tym 1 pacjent uzyskał odpowiedź całkowitą radiologiczną, a 1 odpowiedź całkowitą kliniczną

Mediana czasu trwania na leczenie u osób 10 osób poddanych interwencji wyniosła od 3-26 miesięcy.

**Tabela 30. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie u osób z ALL stosujących DAZ w dawce 70 mg BID lub 140 mg QD (Porkka 2008)**

Punkt końcowy	Grupa	DAZ 100 QD/70 mg BID
		N/Mediana [mies.]
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	Pacjenci u których wystąpiła odpowiedź na leczenie	10/3-26*

\*Dane łączne dla pacjentów z ALL Ph+ i BC CML

**3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa**

Dazatynib stosowany w dawce 140 mg raz dziennie (QD) w populacji pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące częstości występowania działań niepożądanych oraz 3/4 stopnia w wyniku stosowania dazatynibu w dawce 140 mg. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi 3/4 stopnia występującymi podczas leczenia dazatynibem w dawce 140 mg QD były: w 35% niedokrwistość, 53% leukocytopenia, 67% neutropenia oraz w 72% małopłytkowość. Pośród zdarzeń niehematologicznych najczęściej zaobserwowano: biegunkę (5%), nudności (3%), gorączkę neutropeniczną (13%), zakażenia (8%), krwawienie z przewodu pokarmowego (5%), duszności (3%) oraz zapalenie żołądka (3%).

**Tabela 31. Częstość występowania działań niepożądanych u osób stosujących dazatynib 140 mg DAZ QD (Lilly 2010)**

Typ zdarzenia niepożądanego	3/4 stopnia N=40 n(%)
<b>Cytopenia</b>	
Niedokrwistość	14 (35%)

<b>Leukocytopenia</b>		21 (53%)
<b>Neutropenia</b>		26 (67%)
<b>Małopłytkowość</b>		28 (72%)
<b>Retencja płynów</b>		
<b>Retencja płynów ogółem</b>		1 (3%)
<b>Wysięk opłucnowy</b>		1 (3%)
<b>Obrzęk powierzchniowy</b>		0
<b>Inne zdarzenia związane z retencją płynów</b>	<b>Ogółem</b>	0
	<b>Wodobrzusze</b>	0
	<b>Obrzęk uogólniony</b>	0
	<b>Wysięk osierdziowy</b>	0
	<b>Obrzęk płuc</b>	0
<b>Inne zdarzenia niepożądane, które występują u <math>\geq 10</math> % pacjentów</b>		
<b>Biegunka</b>		2 (5%)
<b>Nudności</b>		1 (3%)
<b>Wymioty</b>		0
<b>Zakażenie</b>		3 (8%)
<b>Krwotok</b>	<b>Ogółem</b>	2 (5%)
	<b>Krwawienie z przewodu pokarmowego</b>	2 (5%)
	<b>Krwawienie w OUN</b>	0
	<b>Inne</b>	0
<b>Gorączka</b>		0
<b>Gorączka neutropeniczna</b>		5 (13%)
<b>Bóle kostno-mięśniowe</b>		0
<b>Duszność</b>		1 (3%)
<b>Zmęczenie</b>		0
<b>Zapalenie żołądka</b>		1 (3%)
<b>Bóle głowy</b>		0
<b>Anoreksja</b>		0
<b>Rumień</b>		0

Dazatynib stosowany w dawce 70 mg dwa razy dziennie (BID) w populacji pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii

Analizę bezpieczeństwa terapii dazatynibem w dawce 70 mg wykonano w oparciu o trzy badania kliniczne: Lilly 2010, START-L oraz Sakamaki 2009. W poniższej tabeli przedstawiono definicję punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa terapii.

Tabela 32. Charakterystyka ocenianych punktów końcowych w badaniach: Lilly 2010, START-L, Sakamaki 2009

Punkt końcowy	Bezpieczeństwo		
	Lilly 2010	START-L	Sakamaki 2009
<b>Zdarzenia niepożądane</b>	Zdarzenia niepożądane oceniano co tydzień w pierwszych 8. tygodniach leczenia, a następnie co 2 tygodnie i klasyfikowano zgodnie z kryteriami CTCAE, wersja 3.0. W publikacji opisano zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym lekiem ( <i>Drug-related adverse events</i> ) – ogółem oraz 3 lub 4 stopnia nasilenia.	Zdarzenia niepożądane oceniano co tydzień w pierwszych 8. tygodniach leczenia, a następnie co 2 tygodnie i klasyfikowano zgodnie z kryteriami NCI CTC, wersja 3.0 (st. 1-2 – łagodne do umiarkowanych; st. 3-4 – ciężkie)	Zdarzenia niepożądane oceniano zgodnie z kryteriami CTCAE wersja 3.0

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi 3/4 stopnia wynikającymi ze stosowania dazatynibu w dawce 70 mg były cytopenie: niedokrwistość w okresie obserwacji >2 lat występowała u 36% chorych, leukocytopenia u 70% pacjentów, neutropenia u 72% a małopłytkowość u 60% badanych. W badaniu START-L oraz Sakamaki 2009 cytopenie występowały odpowiednio: niedokrwistość 47% i 31%, leukocytopenia 64% i 77%, neutropenia 72% i 77%, małopłytkowość 78% i 62%. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi w st. 3/4 poza cytopeniami były: retencja płynów ogółem (16%), wysięk opłucnowy (14%), biegunka (5%), nudności (5%), wymioty (2%), zakażenia (5%), krwawienie z przewodu pokarmowego (7%), gorączka neutropeniczna (7%), bóle głowy (2%). Szczegółowe dane zawiera poniższa tabela.

Spośród niehematologicznych AE 3 i 4 stopnia, raportowanych w obu badaniach nierandomizowanych należały (START-L i Sakamaki 2009):

- Wysięk opłucnowy (3% i 2%)
- Biegunka (8% i 2%)
- Gorączka (3%)

- Gorączka neutropeniczna (11%)
- Duszność (3%)
- Astenia (8%)
- Rumień (3% i 2%)
- Bóle kostno-mięśniowe (2%)

Tabela 33. Częstość występowania działań niepożądanych u osób stosujących dazatynib 70 mg BID (Lilly, Start-L, Sakamaki 2009)

Typ zdarzenia niepożądanego	Lilly 2010 N=44 ≥2 lata	START-L N=36 ≥8 msc.	Sakamaki 2009 N=13 12 tyg.
<b>Cytopenia</b>			
Niedokrwistość	16 (36%)	17 (47%)	4 (31%)
Leukocytopenia	30 (70%)	23 (64%)	10 (77%)
Neutropenia	31 (72%)	26 (72%)	10 (77%)
Małopłytkowość	26 (60%)	28 (78%)	8 (62%)
<b>Retencja płynów</b>			
Retencja płynów ogółem	7 (16%)	nd	nd
Wysięk opłucnowy	6 (14%)	1 (3%)	1 (2%)
Obrzęk powierzchowny	1 (2%)	nd	nd
Inne zdarzenia związane z retencją płynów	Ogółem	2 (5%)	nd
	Wodobrzusze	0	nd
	Obrzęk uogólniony	1 (2%)	0
	Wysięk osierdziowy	0	nd
Obrzęk płuc	1 (2%)	nd	nd
<b>Inne zdarzenia niepożądane, które występują u ≥10 % pacjentów</b>			
Biegunka	2 (5%)	3 (8%)	1 (2%)
Zaparcie	nd	nd	0
Nudności	2 (5%)	0	0
Wymioty	1 (2%)	0	0
Zakażenie	2 (5%)	nd	nd
Krwotok	Ogółem	3 (7%)	nd
	Krwawienie z przewodu pokarmowego	3 (7%)	nd
	Krwawienie w OUN	0	nd
	Inne	1 (2%)	nd
Gorączka	0	1 (3%)	0
Gorączka neutropeniczna	3 (7%)	4 (11%)	nd
Bóle kostno-mięśniowe/kończyn/stawów	1 (2%)	nd	1 (2%)
Duszność	0	1 (3%)	nd
Zmęczenie	0	0	nd
Astenia	nd	3 (8%)	nd
Zapalenie żołądka	0	nd	nd
Zapalenie jamy ustnej	nd	nd	0
Bóle głowy	1 (2%)	0	0
Anoreksja	0	nd	0
Rumień	0	1 (3%)	1 (2%)
Kaszel	nd	nd	0
Obniżenie masy ciała	nd	0	0
Wzrost masy ciała	nd	nd	0
Złe samopoczucie	nd	nd	0

Schemat FLAM (fludarabina, cytarabina, mitoksantron) stosowany w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii

Analizę bezpieczeństwa stosowania schematu FLAM przedstawiono w opraciu o wyniki dwóch badań: *Giebel 2006* oraz *Kern 2001*. W badaniu *Giebel 2006* wyniki dotyczące działań niepożądanych przedstawiono dla populacji ogólnej ALL. Dane dotyczące przedwczesnych zgonów przedstawiono na podstawie badania *Kern 2001*. Badanie *Giebel 2006* wykazało, że stosowanie schematu FLAM w populacji ALL wiązało się ze zgonem ogółem u 16% pacjentów, zgonem związanym z zakażeniami septycznymi u 12% pacjentów oraz śmiercią spowodowaną powikłaniami kardiologicznymi u 4% pacjentów. W badaniu *Kern 2001* przedwczesny zgon wystąpił u 30% badanych.



Tabela 34. Liczba i odsetek pacjentów u których wystąpił przedwczesny zgon, zgon ogółem oraz z powodu powikłań związanych z leczeniem (Giebel 2006, Kern 2001)

Zgony w populacji ALL ogółem	Badanie	N/n (%)
Ogółem	Giebel 2006	50/8(16%)
Zakażenia septyczne		50/6(12%)
Powikłania kardiologiczne		50/2(4%)
Przedwczesny zgon	Kern 2001	10/3(30%)

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi 3 i 4 stopnia są: infekcje (46%), nudności i wymioty (10%), zapalenie błony śluzowej (8%), zaburzenia w obrębie wątroby (8%), biegunka (6%), niewydolność serca (6%), krwawienie (4%), gorączka związana z leczeniem (2%), zaparcia (2%) oraz zaburzenia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (2%). Szczegółowe dane na temat częstości występowania działań niepożądanych 3/4 st. Zawiera tabela poniżej.

Tabela 35. Częstość występowania działań niepożądanych st. 3 i 4 u osób stosujących schemat FLAM (Giebel 2006)

Zdarzenia niepożądane	Giebel 2006 n(%)
Infekcje	23 (46%)
Nudności/wymioty	5 (10%)
Zapalenie błony śluzowej	4 (8%)
Zaburzenia w obrębie wątroby	4 (8%)
Biegunka	3 (6%)
Niewydolność serca	3 (6%)
Krwawienie	2 (4%)
Gorączka związana z leczeniem	1 (2%)
Zaparcie	1 (2%)
Zaburzenia w obrębie OUN	1 (2%)

### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Odnaleziono jeden abstrakt spełniający kryteria włączenia do poszerzonej analizy bezpieczeństwa wnioskodawcy: **Zhu Y et al. Efficacy of dasatinib in treatment of imatinib-resistant BCR/ABL positive leukemia. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. 2013 Jun;21(3):581-6.**

Badanie to miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dazatynibu u chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną z Ph+ z pierwotną lub wtórną opornością na imatynib. Wykazano, że stosowanie dazatynibu w dawce 100/140 mg na dzień wiąże się z występowaniem 3/4 stopnia działań niepożądanych częściej u pacjentów z progresją choroby niż u pacjentów ze stabilizacją choroby. Całkowity odsetek przeżycia był IS większy u pacjentów, którzy osiągnęli CCyR po terapii dazatynibem niż u tych, którzy nie osiągnęli CCyR (63 miesiące vs 9 miesięcy,  $p = 0.0126$ ). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi w wyniku stosowania dazatynibu były: trombocytopenia (51,8%), neutropenia (48,1%), niedokrwistość (33,3%), wysięk w opłucnej (18,5%), zakażenia płuc (18,5%), wysięk osierdziowy (11,1%). Działania niepożądane (3 i 4 st.) występowały w ciągu 12 miesięcy od terapii dazatynibem, a lepszą tolerancję na leczenie obserwowano głównie u pacjentów ze stabilizacją choroby.

#### ChPL Sprycel

Do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych należą: zakażenia (bakteryjne, wirusowe, grzybicze, niespecyficzne), bóle głowy, krwotoki, wysięk w jamie opłucnej, duszność, kaszel, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, wysypka skórna, bóle kostno-mięśniowe, retencja płynów, zmęczenie, obrzęk powierzchowny, gorączka. Do często ( $>1/100$  do  $< 1/10$ ) występujących działań niepożądanych należą: zapalenie płuc (w tym bakteryjne, wirusowe oraz grzybicze), zakażenie/zapalenie górnych dróg oddechowych, zakażenia wirusem *Herpes*, zakażenia z przewodu pokarmowego, posocznica/sepsa, gorączka z granulocytopenią, pancytopenia, anoreksja, zaburzenia łaknienia, hyperurykemia, depresja, bezsenność, neuropatia, zawroty głowy, zaburzenia smaku, senność, zaburzenia widzenia, suchość oczu, szumy uszne, zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca, wysięk osierdziowy, zaburzenia rytmu serca (w tym tachykardia), kołatanie serca, nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienia twarzy, obrzęk płuc, nadciśnienie płucne, nacieki w płucach, zapalenie płuc, krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie okrężnicy ( w tym agranulocytowe zapalenie okrężnicy, zapalenie żołądka, zapalenie błony śluzowej (w tym zapalenie śluzówki/zapalenie jamy ustnej), niestrawność, wzdęcia, zaparcia, zaburzenia tkanek miękkich jamy ustnej, łysienie, zapalenie skóry (w tym wyprysk), świąd, trądzik, suchość skóry, pokrzywka, nadmierne pocenie się, bóle stawów, bóle mięśni, osłabienie mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa, skurcz mięśni, osłabieniem ból, ból w klatce piersiowej, obrzęk uogólniony, dreszcze, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, stłuczenia.



## URPL

Odnaleziono list od wnioskodawcy skierowany do pracowników ochrony zdrowia dotyczący związku pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego Sprycel a występowaniem nadciśnienia tętniczego płucnego (TNP), z którego wynika, że w okresie 2006 – 2010 stwierdzono przypadki TNP które wynikały ze stosowania leku. W związku z tym pracownicy ochrony zdrowia powinni przestrzegać określonych wskazań dotyczących podawania leku:

- przed rozpoczęciem leczenia należy poddać pacjentów badaniom pod kątem istnienia choroby sercowo-płucnej,
- u pacjentów z chorobą serca należy wykonać EKG oraz rozważyć jego wykonanie u pacjentów z czynnikami ryzyka choroby serca i płuc,
- jeżeli w trakcie leczenia wystąpi duszność i zmęczenie (np. z powodu wysięku w jamie opłucnej, obrzeku płuc, niedokrwistości czy nacieku w płucach), należy zmniejszyć dawkę dazatynibu lub przerwać leczenie,
- jeżeli po przerwaniu leczenia lub zmniejszeniu dawki leku nie nastąpi poprawa lub nie zostanie ustalona przyczyna objawów – należy rozważyć wystąpienie TNP,
- w przypadku wystąpienia TNP należy przerwać leczenie na stałe,
- dalszą obserwację pacjentów należy przeprowadzać zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia TNP

Źródło: [http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/1888/original/2011-07-29\\_DHPC\\_letter-Sprycel\\_PL\\_Final.pdf?1312359344](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1888/original/2011-07-29_DHPC_letter-Sprycel_PL_Final.pdf?1312359344) (data dostępu 16.09.2014 r.)

## EMA

EMA podaje, że bilans ryzyka i korzyści stosowania dazatynibu w ostrej białaczce limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+) jest satysfakcjonujący, profil bezpieczeństwa jest podobny do profilu ustalonego w badaniach klinicznych, jest dobrze tolerowanym lekiem dlatego zalecono rozszerzenie wskazania.

Źródło: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000709/WC500100222.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000709/WC500100222.pdf) (data dostępu 16.09.2014 r.)

Dodatkowo EMA W wyniku badania post-makretingowego IV fazy stwierdzono związek pomiędzy leczeniem dazatynibem, a występowaniem tętniczego nadciśnienia płucnego u chorych. Z tego powodu przed rozpoczęciem leczenia dazatynibem pacjentów należy poddać ocenie pod kątem objawów wskazujących na istnienie choroby sercowo-płucnej. U każdego chorego z objawami choroby serca należy wykonać badanie echokardiograficzne w momencie rozpoczynania leczenia oraz rozważyć jego wykonanie u pacjentów z czynnikami ryzyka choroby serca lub płuc.

## FDA

Odnaleziono dokument, w którym wymieniono działania niepożądane oraz specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania produktu leczniczego Sprycel (dazatynib):

- Kwiecień 2014 – zalecane jest stosowanie środków antykoncepcyjnych w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Sprycel, z uwagi na to, że lek może powodować uszkodzenia płodu.
- Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki płucnego nadciśnienia tętniczego (październik 2011), zaobserwowano zaburzenia pracy serca u około 5,8% chorych w tym 1,6 pacjentów miało kardiomiopatię, zastoinową niewydolność serca, dysfunkcję rozkurczową, śmiertelny zawał serca oraz dysfunkcję lewej komory (październik 2010)
- W lipcu 2010 zarejestrowano również mielosupresję, w tej sytuacji należałoby dostosować dawkę lub przerwać leczenie

FDA w 2011 roku wydała również komunikat dotyczący bezpieczeństwa przyjmowania dazatynibu który wskazuje na wzrost ryzyka wystąpienia rzadkiego, aczkolwiek poważnego stanu którym jest wystąpienie nadciśnienia tętniczego płucnego. Pracownicy służby zdrowia powinni ocenić czy pacjent jest narażony na to ryzyko, jeżeli istnieje taka możliwość, terapia Spryclem powinna być odstawiona.

Źródło: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm275155.htm> ;  
<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm223728.htm>

## TGA

W raporcie Australian Government, Department of Health and Ageing również zwrócono uwagę na związek pomiędzy występowaniem tętniczego nadciśnienia płucnego a leczeniem dazatynibem. W czasie pięciu lat badań prowadzonych po wprowadzeniu dazatynibu do obrotu (od 2006 r.) odnotowano łącznie 60



u 25%. Niehematologiczne AE, które odnotowano to zaburzenia w obrębie wątroby u 1 osoby (25%). Ponadto do analizy włączono również opis przypadków klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania dazatynibu wśród pacjentów z ALL Ph+ po przeszczepie HSCT. U pacjentów przyjmujących 100 mg zaobserwowano: biegunkę, zdarzenia niepożądane hematologiczne w st. 2 natomiast u osób przyjmujących dazatynib w dawce 50 mg odnotowano: zdarzenia niepożądane hematologiczne w st. 2 oraz wysięk z płucnej w st. 2.

### 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

#### Skuteczność kliniczna

##### **Dazatynib stosowany w dawce 140 mg raz dziennie (QD) w populacji pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii**

Stosowanie dazatynibu w dawce 140 mg QD oceniano w jednym badaniu randomizowanym III fazy (*Lilly 2010*). Pierwszorzędownym punktem końcowym analizowanym w badaniu była duża odpowiedź hematologiczna, a populacja z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia wyniosła 40 osób. W badanie wykazano, że 38% osób z ALL Ph+ uzyskało potwierdzoną dużą odpowiedź hematologiczną/brak objawów białaczki (MaHR) w okresie obserwacji powyżej 2 lat. U osób opornych na imatynib 27% osiągnęło potwierdzoną MaHR, natomiast w populacji gdzie występuje nietolerancja imatynibu, u 100% odnotowano potwierdzoną odpowiedź MaHR. Ponadto na 40 osób poddanych leczeniu, MaHR wystąpiła u 15 osób w ciągu 1,2 miesiąca i trwała około 4,6 miesiący, MCyR (0% metafaz Ph+ / >0-35% metafaz Ph+) odnotowano u 28 osób w ciągu 1,0 miesiąca i trwała około 4,1, a CCyR (0% metafaz Ph+) zaobserwowano u 20 pacjentów i trwała około 4,3 miesiąca. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 4,0 miesiące, natomiast mediana czasu przeżycia całkowitego 6,5 miesiąca.

##### **Dazatynib stosowany w dawce 70 mg dwa razy dziennie (BID) w populacji pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii**

Dazatynib stosowany w dawce 70 mg BID oceniano w trzech badaniach prospektywnych w populacji pacjentów z ALL Ph+: randomizowanym badaniu III fazy (*Lilly 2010*), jednoramiennym badaniu II fazy (*START-L*) oraz jednoramiennych badaniu I/II fazy (*Sakamaki 2009*). Wykazano, że w ponad dwuletnim okresie obserwacji (*Lilly 2010*), 32% osób poddanych leczeniu dazatynibem uzyskało najlepszą potwierdzoną całkowitą odpowiedź hematologiczną (MaHR), a 52% badanych osiągnęło całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (MCyR). W badaniu *START-L* w ponad >8 miesięcznym okresie obserwacji u 42% odnotowano dużą odpowiedź hematologiczną (CHR lub NEL) oraz w 58% najlepszą potwierdzoną odpowiedź cytogenetyczną (0% metafaz Ph+). Wnioskodawca przedstawił również wyniki z doniesień konferencyjnych dotyczących badania *START-L* w którym odpowiedź na leczenie odnotowana była po ponad 2 latach obserwacji. Nie zaobserwowano istotnych różnic dotyczących liczby i odsetka pacjentów u których uzyskano odpowiedzi na leczenie, w przypadku CHR odnotowano 2% wzrost (33% vs 35%), 56% pacjentów uzyskało MaHR, a w przypadku CCyR w 2 letnim okresie obserwacji, wykazano 4% spadek (58% vs 54%). W 12 tygodniowym okresie obserwacji (*Sakamaki 2009*), 38% chorych osiągnęło najlepszą potwierdzoną odpowiedź cytogenetyczną, a u 54% chorych zaobserwowano całkowitą odpowiedź cytogenetyczną

W 2 letnim okresie obserwacji na 44 osoby poddane interwencji, MaHR wystąpiła u 14 osób w ciągu 1 miesiąca i trwała około 11,5 miesiąca, MCyR (0% metafaz Ph+ / >0-35% metafaz Ph+) odnotowano u 23 osób w ciągu 1 miesiąca i trwała około 4,4 miesiąca, a CCyR (0% metafaz Ph+) zaobserwowano u 17 pacjentów, a mediana czasu trwania wyniosła 5,5 miesiąca. Badanie *START-L* wykazało, że powyżej 8 miesięcy, 15 osób osiągnęło MaHR w ciągu 1,8 miesiąca, a czas trwania MaHR mieścił się w przedziale pomiędzy 1,9; 8,7 miesiący. W tym samym badaniu odnotowano również że 26 osób uzyskało MCyR, a czas trwania odpowiedzi trwał 6,3 miesiąca. W okresie obserwacji 12 tygodni (badanie *Sakamaki 2009*) odnotowano, że czas do osiągnięcia MaHR wyniósł około 57 dni.

Analiza przeżycia całkowitego (OS) oraz analiza przeżycia bez progresji choroby (PFS) wśród pacjentów poddanych leczeniu dazatynibem w dawce 70 mg BID wykazała, w 2 letnim okresie obserwacji mediana czasu wolnego od progresji wyniosła około 3,1 miesiąca a mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 9,1 miesiąca. W badaniu *START-L* wykazano że zarówno mediana PFS oraz OS wyniosła 3,3 miesiąca w okresie obserwacji >8 miesięcy.

##### **Schemat FLAM (fludarabina, cytarabina, mitoksantron) stosowany w leczeniu pacjentów z ostrą**

**białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii**

Do analizy dotyczącej komparatora włączono 3 badania nierandomizowe oceniające stosowanie schematu FLAM wśród pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (*Giebel 2006*, w którym 28% populacji stanowiło Ph+), w tym dwa badania Kern 2001 oraz Koller 1999 oceniające efektywność kliniczną podawania schematu FLAM u dorosłych pacjentów z ALL ogółem. Warto również zaznaczyć, że populacja uwzględniona w wynikach jest szersza od populacji wnioskowanej, ale z uwagi na brak dostępnych dowodów klinicznych w tym zakresie odnalezione badania zostały włączone do analizy.

Badanie wykazało że stosowanie schematu FLAM w 15-miesięcznym okresie obserwacji wiąże się z 57% remisją całkowitą w populacji ALL Ph+ oraz 53% remisją całkowitą w populacji pacjentów z ALL ogółem. Przeżycie całkowite u chorych z ALL ogółem osiągnęło 12%± 6 SE, a przeżycie wolne od progresji choroby w populacji z ALL ogółem odnotowano u 15%± 8 SE. W badaniu Kern 2001 przedstawiono wyniki dla populacji ALL ogółem: w 18-dniowym okresie obserwacji remisję całkowitą osiągnęło 50% badanych, remisję częściową uzyskano u 10% chorych a brak odpowiedzi na leczenie odnotowano u 10% respondentów. W badaniu Koller 1999 całkowitą odpowiedź na leczenie odnotowano u 33% pacjentów w populacji z ALL ogółem.

**Bezpieczeństwo stosowania****Dazatynib stosowany w dawce 140 mg raz dziennie (QD) w populacji pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii**

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi 3/4 stopnia występującymi podczas leczenia dazatynibem w dawce 140 mg QD były: w 35% niedokrwistość, 53% leukocytopenia, 67% neutropenia oraz w 72% małopłytkowość. Pośród zdarzeń niehematologicznych najczęściej zaobserwowano: biegunkę (5%), nudności (3%), gorączkę neutropeniczną (13%), zakażenia (8%), krwawienie z przewodu pokarmowego (5%), duszności (3%) oraz zapalenie żołądka (3%).

**Dazatynib stosowany w dawce 70 mg dwa razy dziennie (BID) w populacji pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii**

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi 3/4 stopnia wynikającymi ze stosowania dazatynibu w dawce 70 mg były cytopenie: niedokrwistość w okresie obserwacji >2 lat występowała u 36% chorych, leukocytopenia u 70% pacjentów, neutropenia u 72% a małopłytkowość u 60% badanych. W badaniu START-L oraz Sakamaki 2009 cytopenie występowały odpowiednio: niedokrwistość 47% i 31%, leukocytopenia 64% i 77%, neutropenia 72% i 77%, małopłytkowość 78% i 62%. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi w st. 3/4 poza cytopeniami były: retencja płynów ogółem (16%), wysięk opłucnowy (14%), biegunka (5%), nudności (5%), wymioty (2%), zakażenia (5%), krwawienie z przewodu pokarmowego (7%), gorączka neutropeniczna (7%), bóle głowy (2%). Szczegółowe dane zawiera poniższa tabela.

Spśród niehematologicznych AE 3 i 4 stopnia, raportowanych w obu badaniach nierandomizowanych należały (*START-L i Sakamaki 2009*):

- Wysięk opłucnowy (3% i 2%)
- Biegunka (8% i 2%)
- Gorączka (3%)
- Gorączka neutropeniczna (11%)
- Duszność (3%)
- Astenia (8%)
- Rumień (3% i 2%)
- Bóle kostno-mięśniowe (2%)

**Schemat FLAM (fludarabina, cytarabina, mitoksantron) stosowany w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii**

Analizę bezpieczeństwa stosowania schematu FLAM przedstawiono w opraciu o wyniki dwóch badań: *Giebel 2006* oraz *Kern 2001*. W badaniu *Giebel 2006* wyniki dotyczące działań niepożądanych przedstawiono dla populacji ogólnej ALL. Dane dotyczące przedwczesnych zgonów przedstawiono na podstawie badania *Kern 2001*. W badaniu *Giebel 2006* wykazano, że stosowanie schematu FLAM w populacji ALL wiązało się ze zgonem ogółem u 16% pacjentów, zgonem związanym z zakażeniami septycznymi u 12% pacjentów oraz śmiercią spowodowaną powikłaniami kardiologicznymi u 4% pacjentów. W badaniu *Kern 2001* przedwczesny zgon wystąpił u 30% badanych. Najczęściej występującymi działaniami

niepożądanymi 3 i 4 stopnia były: infekcje (46%), nudności i wymioty (10%), zapalenie błony śluzowej (8%), zaburzenia w obrębie wątroby (8%), biegunka (6%), niewydolność serca (6%), krwawienie (4%), gorączka związana z leczeniem (2%), zaparcia (2%) oraz zaburzenia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (2%). Szczegółowe dane na temat częstości występowania działań niepożądanych 3/4 st.

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Odnaleziono jedną opublikowaną analizę ekonomiczną (AWMSG 2007) dotyczącą stosowania dazatynibu we wnioskowanym wskazaniu, tj. u chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) z chromosomem Philadelphia (Ph+).

Tabela 37. Opublikowane analizy ekonomiczne

<b>Publikacja</b>	<b>AWMSG 2007</b> Publikacja przedstawia podsumowanie przeprowadzonej przez All Wales Medicines Strategy Group oceny raportu HTA dotyczącego stosowania dazatynibu u chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) z chromosomem Philadelphia (Ph+) lub z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML (LB-CML), w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii. Raport HTA został przedstawiony przez Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd.		
<b>Porównywane technologie medyczne</b>	Dazatynib w dawce 70 mg × 2/dobę vs Imatynib w dawce 400 mg ×2/dobę		
<b>Populacja</b>	Chorzy na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) z chromosomem Philadelphia (Ph+) lub z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML (LB-CML), w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.		
<b>Model</b>	Model bazował na modelu dla fazy blastycznej CML (przewlekła białaczka szpikowa). Model zakładał, że po początkowym leczeniu pacjentów z LB-CML i ALL Ph+ pacjent przechodzi do jednego z trzech stanów: „początkowa najlepsza odpowiedź”, „brak odpowiedzi początkowej” lub „śmierć”. Pacjenci są leczeni dazatynibem albo imatynibem aż do wystąpienia progresji. Po wystąpieniu progresji pacjenci poddawani są leczeniu paliatywnemu (uwzględniono domową oraz szpitalną opiekę paliatywną). SCT (przeszczep komórek macierzystych) zostało uwzględnione u niewielkiego odsetka chorych (8% pacjentów w modelu). Wiek początkowy pacjentów w modelu 48 dla ALL Ph+, 47 dla LB-CML. Długość cyklu modelu: 1 miesiąc. Horyzont: dożywotni.		
<b>Technika analityczna</b>	Analiza koszty-użyteczność		
<b>Kraj/waluta/ perspektywa</b>	Walia/£/”NHS Wales”		
<b>Wyniki</b>	Koszty inkrementalne LB-CML: £86,559 ALL Ph+: £4,971	QALY inkrementalne LB-CML: 1.31 QALY ALL Ph+: 0.08 QALY	ICUR LB-CML: £66,158 /QALY ALL Ph+: £61,533 /QALY
<b>Wnioski z analizy</b>	Współczynnik ICUR przekracza próg opłacalności		
<b>Jednokierunkowa analiza wrażliwości (ALL Ph+)</b>	Każdy z wariantów w analizie wrażliwości nie spowodował obniżenia współczynnika ICUR do wartości mniejszej niż 51 230 £/QALY. Model był bardzo wrażliwy na założenia dotyczące użyteczności związanych z odpowiedzią na leczenie (dla ±20% ICUR wyniósł odpowiednio £51 231 i £77 020 za QALY). Zmniejszenie dziennej dawki imatynibu z 800mg do 600mg spowodowało wzrost współczynnika ICUR do poziomu £81 560 za QALY.		

### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy użyteczności kosztowej (CUA) oraz analizy efektywności kosztowej (CEA) jest ekonomiczna ocena terapii z zastosowaniem preparatu zawierającego dazatynib (Sprycel) finansowanego w ramach programu lekowego w porównaniu z terapią FLAM z zastosowaniem preparatów fludarabina, cytarabina i mitoksantron w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL, ang. acute lymphoblastic leukemia) z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.



Celem analizy minimalizacji kosztów (CMA) jest porównanie kosztów terapii z zastosowaniem preparatu zawierającego dazatynib (Sprycel) finansowanego w ramach programu lekowego z kosztami terapii z zastosowaniem preparatu zawierającego dazatynib (Sprycel) finansowanego w ramach chemioterapii niestandardowej w leczeniu pacjentów z ALL (Ph+).

### Technika analityczna/porównywane interwencje

- Analiza kosztów-użyteczności oraz analiza koszty-efektywność – w ramach analizy przeprowadzono porównanie terapii dazatynib (140 mg raz dziennie) finansowanego w ramach programu lekowego vs FLAM [Fludarabina: 15 mg/m<sup>2</sup> co 12 h w dniach 1, 2, 8, i 9; AraC (cytarabina): 100 mg/m<sup>2</sup> co 3 h w dniach 1, 2, 8, i 9; Mitoxantrone: 10 mg/m<sup>2</sup> w dniu 3 i 10] w populacji z ALL (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.

W związku z brakiem publikacji przedstawiających wyniki badań klinicznych bezpośrednio porównujących dazatynib vs FLAM, wykorzystano wyniki dotyczące skuteczności z odrębnych badań klinicznych.

W analizie klinicznej dane dotyczące skuteczności klinicznej dla dazatynibu zaczerpnięto z 1 RCT (*Lilly 2010*) porównujące dwa sposoby dawkowania dazatynibu (140 mg raz dziennie vs 70 mg dwa razy dziennie) w ALL Ph+, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.

Natomiast dane dotyczące skuteczności klinicznej dla FLAM zaczerpnięto z 1 badania klinicznego II fazy, bez randomizacji oraz grupy kontrolnej (*Giebel 2006*), oceniającego skuteczność schematu FLAM (fludarabina/cytarabina/mitoksantron) w leczeniu pacjentów dorosłych z ALL (Ph+), w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.

W badaniu Giebel 2006 nie oceniano czasu do wystąpienia odpowiedzi oraz czasu trwania odpowiedzi.

W badaniu Giebel 2006 wykazano, że stosowanie leczenia schematu FLAM prowadzi w ciągu 15-miesięcznego okresu follow-up do uzyskania remisji (odpowiedzi) całkowitej u 57% pacjentów, w populacji chorych z ALL Ph+. Remisję całkowitą w populacji pacjentów z ALL ogółem odnotowano u 53% pacjentów.

W badaniu Lilly 2010 mediana czasu PFS wynosiła 3,1 i 4 miesiące (przy czym pacjenci przeżywają dłużej bez progresji choroby stosując dawkowanie DAZ 140 mg w pojedynczej dawce dobowej). Mediana czasu OS wynosiła 6,5 miesiące (140 mg QD) lub 9,1 miesiące (70 mg BID). W badaniu Giebel 2006 prawdopodobieństwo przeżycia 2 lat wynosiło 12%, natomiast szansa przeżycia bez objawów choroby wynosiła 15%. Należy mieć na uwadze, że wyniki dotyczące przeżycia u pacjentów leczonych chemioterapią w schemacie FLAM dotyczą populacji chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną ogółem (brak wyodrębnienia immunofenotypu Ph+). Rokowanie takich pacjentów jest lepsze niżeli chorych z obecnością chromosomu Philadelphia.

Dane dotyczące bezpieczeństwa zestawiono w rozdziale 3.3.3. „Wyniki analizy bezpieczeństwa”.

- Analiza minimalizacji kosztów – w ramach analizy przeprowadzono porównanie kosztów terapii dazatynib (140 mg dziennie) finansowanego w ramach programu lekowego vs dazatynib (140 mg dziennie) finansowanego w ramach chemioterapii niestandardowej w populacji z ALL (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.

Podmiot odpowiedzialny wybrał analizę minimalizacji kosztów w związku z brakiem dowodów naukowych pozwalających przyjąć, że sposób finansowania dazatynibu wpływa na bezpieczeństwo lub na skuteczność stosowania leku. Przyjęto, że wyniki zdrowotne dla stosowania dazatynibu w ramach programu lekowego oraz chemioterapii niestandardowej będą sobie równe.

### Perspektywa

Analiza ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).

### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni horyzont (na potrzeby modelowania przyjęto, że górna granica wieku w modelu wynosi 100 lat, tj. przebieg życia pacjenta został modelowany do momentu osiągnięcia 100 roku życia).

### Dyskontowanie

W analizie ekonomicznej uwzględniono dyskontowanie zgodne z wytycznymi AOTM (5% kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych).

### Koszty

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące kategorie kosztów:



- Koszty chemioterapii: dazatynib w programie lekowym, dazatynib w programie terapeutycznym chemioterapia niestandardowa\*, schemat FLAM,
- Koszty podania chemioterapii,
- Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- Koszty leczenia działań niepożądanych,
- Koszty przeszczepu,
- Koszty chemioterapii po przeszczepie,
- Koszty monitorowania po przeszczepie,
- Koszty po progresji choroby (opieki paliatywnej).

\*Przyjęto, że w ramach chemioterapii niestandardowej instrument podziału ryzyka proponowany dla dazatynibu nie ma zastosowania.

## Model

### Analiza kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności

Obliczenia przeprowadzono w arkuszu kalkulacyjnym Microsoft Office Excel 2007 z wykorzystaniem języka programowania Visual Basic for Application.

Modelowanie przeprowadzono w oparciu o Model Markowa, uwzględniający stany zdrowia związane z modelowanymi przebiegiem życia. Strukturę modelu Markowa przyjęto w oparciu o możliwy przebieg życia pacjenta z ALL Ph+ (Giebel 2013). Cechą modelu Markowa jest modelowanie przebiegu życia z uwzględnieniem rozłącznych stanów zdrowia (tj. w danym momencie pacjent może znajdować się wyłącznie w jednym stanie modelu). Długość cyklu modelu przyjęto na poziomie 1 miesiąca.

W modelu uwzględniono następujące stany, w których może znaleźć się pacjent:

- Przeżycie bez progresji i bez przeszczepu,
- Przeżycie po przeszczepie
- Przeżycie po progresji
- Zgon.

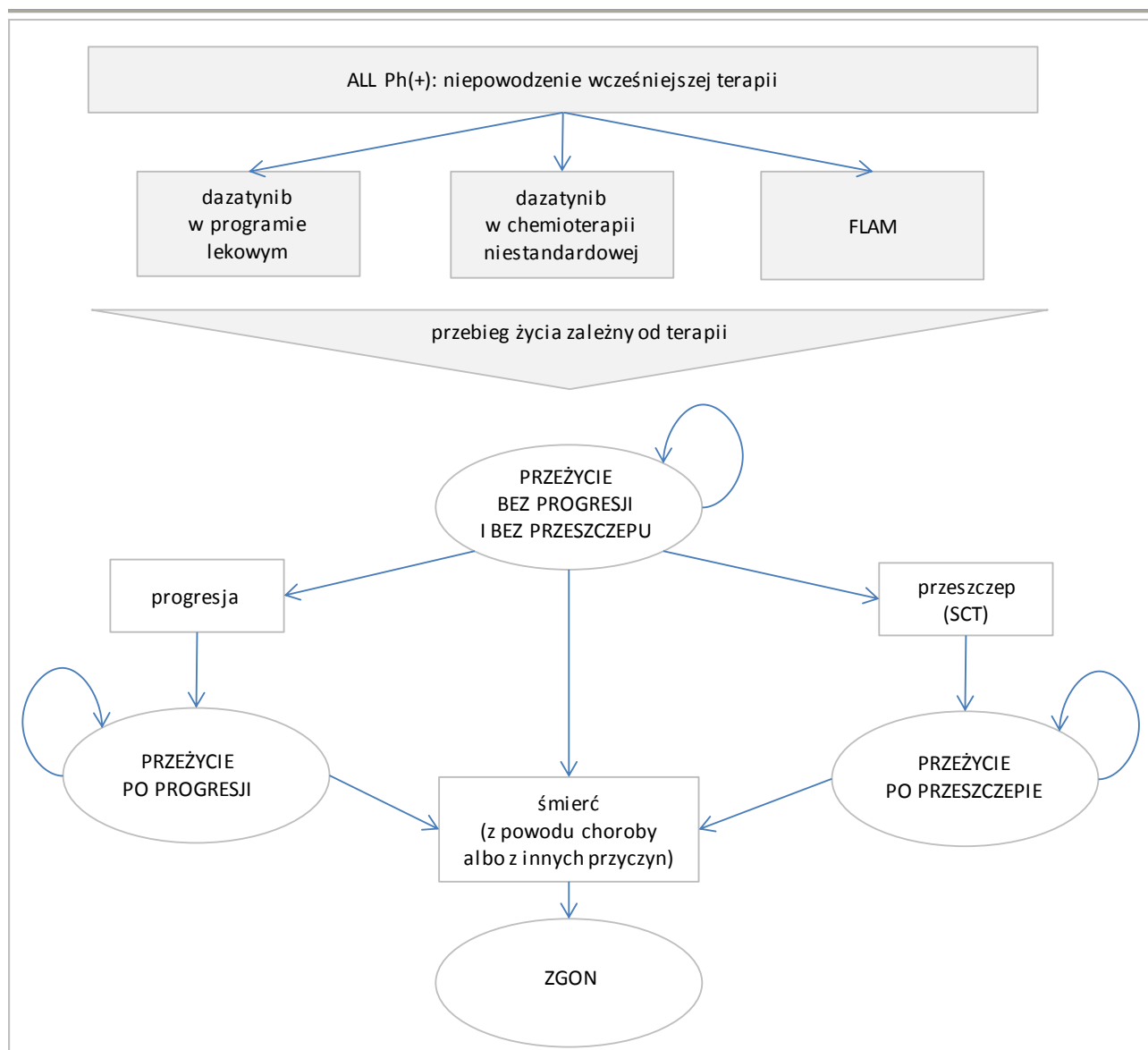
Modelowanie przebiegu życia pacjenta rozpoczyna się w momencie podjęcia leczenia dazatynibem lub technologią opcjonalną u chorych na ALL Ph+ w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii – pacjent znajduje się w stanie „Przeżycie bez progresji i bez przeszczepu” i jest leczony (dazatynibem albo technologią opcjonalną w rozważanym wskazaniu) do momentu wystąpienia progresji (pacjent przechodzi do stanu „Przeżycie po progresji”), przeprowadzenia przeszczepienia (pacjent przechodzi do stanu „Przeżycie po przeszczepie”) albo zgonu (pacjent przechodzi do stanu „Zgon”).

W przypadku wystąpienia progresji lub nietolerancji danego schematu leczenia pacjent przechodzi do stanu „Przeżycie bez progresji”, w ramach którego pacjent poddawany jest opiece paliatywnej. W stanie „Przeżycie bez progresji” pacjent pozostaje aż do zgonu (wtedy przechodzi do stanu „Zgon”). Stan „Przeżycie bez progresji” obejmuje linie leczenia po wystąpieniu progresji w związku z czym – co wynika z chronologicznego następstwa – pacjent nie może „wrócić” do stanu „Przeżycie bez progresji i bez przeszczepu”, który to stan odpowiada jedynie leczeniu dazatynibem albo technologią opcjonalną w rozważanym wskazaniu. Formalne przedstawienie następstw przejścia do stanu „Przeżycie po progresji” bez możliwości osiągnięcia odpowiedzi na leczenie czy wyleczenie jest uproszczeniem przyjętym w Modelu – prawdopodobieństwo zgonu dla stanu „Przeżycie po progresji” zostało wyznaczone w oparciu o wyniki badania klinicznego dla przeżycia pacjentów po trzeciej linii leczenia, w związku z czym wyniki zdrowotne dotyczące przeżycia w stanie „Przeżycie po progresji” uwzględniają możliwość osiągnięcia remisji choroby w tym stanie.

W przypadku przeprowadzenia przeszczepienia pacjent przechodzi do stanu „Przeżycie po przeszczepie”, w którym pozostaje do momentu zgonu (pacjent przechodzi wtedy do stanu „Zgon”).

Stan „Zgon” jest stanem pochłaniającym, tj. pacjent który umrze, pozostaje w stanie „Zgon”.

Strukturę modelu przedstawia schemat poniżej.



**Schemat 1. Schemat modelu w analizie wnioskodawcy**

W analizie wnioskodawcy użyteczność stanów zdrowia oparto na rekomendacji All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) – „Nelarabina (Atriance) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej (T-ALL) i chłoniaka limfoblastycznego T-komórkowego (T-LBL)”, w której użyteczność określono za pomocą SF-36 i EQ-5D, standard gamble, założenia własne.

#### Analiza minimalizacji-kosztów

Analiza minimalizacji kosztów została przeprowadzona w arkuszu kalkulacyjnym Microsoft Office Excel. Model analizy zakłada, że pacjent może w horyzoncie analizy otrzymywać terapię dazatynib finansowany w ramach programu lekowego (Dazatynib w PL) lub dazatynib finansowany w ramach chemioterapii niestandardowej (Dazatynib w ChN). W modelu założono, że dzienna dawka dazatynibu w PL oraz dazatynibu w ChN wynosi 140 mg – na podstawie protokołu badania Lilly 2010. Charakterystykę pacjentów (średni wiek, odsetek kobiet) zestawiono na podstawie protokołu badania Lilly 2010.

#### **Analiza wrażliwości**

##### Analiza kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności

W ramach jednokierunkowej oraz wielokierunkowej analizy wrażliwości testowano wrażliwość wyników w scenariuszu podstawowym, na zmianę następujących założeń:

- Dawka dobową dazatynibu:
  - minimum: 80 mg
  - maksimum: 180 mg

- 
- Długość leczenia dazatynibem [pacjenci bez przeszczepu]:
    - minimum: 2,5 mies.
    - maksimum: 4,0 mies.
  - Długość leczenia dazatynibem [pacjenci po przeszczepie]:
    - minimum: 5 mies.
    - maksimum: 24 mies.
  - Liczba wizyt ambulatoryjnych związanych z podaniem dazatynibu / cykl: 4
  - Dodatkowa hospitalizacja dla pacjentów leczonych dazatynibem (wycena dodana do miesięcznego kosztu monitorowania terapii): 2548 PLN
  - Koszt hospitalizacji związanej z podaniem schematu FLAM z wyłączeniem kosztów programów lekowych, dializ, leczenia żywieniowego, pobytu w OAiIT oraz kategorii pozostałe świadczenia: 47 043, 05 PLN
  - Koszt monitorowania po przeszczepie: 1000 PLN
  - Miesięczny koszt opieki paliatywnej:
    - minimum: 1 270,80 PLN
    - maksimum: 6 450,30 PLN
  - Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie FLAM:
    - minimum: 0,34
    - maksimum: 0,57
  - Czas do przeszczepienia:
    - minimum: 2 mies.
    - maksimum: 6 mies.
  - Odsetek pacjentów poddanych przeszczepowi:
    - minimum: 10%
    - maksimum: 100%
  - DAZ modelowanie PFS:
    - krzywa wykładnicza
    - krzywa Gompertza
    - krzywa log-logistyczna
  - FLAM modelowanie DFS
    - krzywa wykładnicza
    - krzywa Weibulla
    - krzywa log-logistyczna
  - Miesięczne prawdopodobieństwo zgonu po progresji:
    - minimum: 0,08
    - maksimum: 0,28
  - Użyteczności na podstawie Szabo:
    - bez progresji i przeszczepu: 0,46;
    - po progresji: 0,21
  - Użyteczności na podstawie Hoyle:
    - bez progresji i przeszczepu: 0,73;
    - po progresji: 0,52
  - Horyzont czasowy analizy:
  - Horyzont czasowy analizy:
    - 3 lata
    - 5 lat
  - Stopy dyskontowe:
    - koszty: 5%; efekty 5%
-

- koszty: 0%; efekty 0%
- koszty: 5%; efekty 0%

#### Analiza minimalizacji-kosztów

W ramach jednokierunkowej oraz wielokierunkowej analizy wrażliwości testowano wrażliwość wyników w scenariuszu podstawowym, na zmianę następujących założeń:

- Dawka dobową dazatynibu:
  - minimum: 80 mg
  - maksimum: 180 mg
- Długość leczenia dazatynibem [pacjenci bez przeszczepu]:
  - minimum: 2,5 mies.
  - maksimum: 4,0 mies.
- Długość leczenia dazatynibem [pacjenci po przeszczepie]:
  - minimum: 5 mies.
  - maksimum: 24 mies.
- Liczba wizyt ambulatoryjnych związanych z podaniem dazatynibu / cykl: 4
- Dodatkowa hospitalizacja dla pacjentów leczonych dazatynibem (wycena dodana do miesięcznego kosztu monitorowania terapii): 2548 PLN
- Koszt monitorowania po przeszczepie: 1000 PLN
- Miesięczny koszt opieki paliatywnej:
  - minimum: 1 270,80 PLN
  - maksimum: 6 450,30 PLN
- Czas do przeszczepienia:
  - minimum: 2 mies.
  - maksimum: 6 mies.
- Odsetek pacjentów poddanych przeszczepowi:
  - minimum: 10%
  - maksimum: 100%
- DAZ modelowanie PFS:
  - krzywa wykładnicza
  - krzywa Gomperta
  - krzywa log-logistyczna
- Miesięczne prawdopodobieństwo zgonu po progresji:
  - minimum: 0,08
  - maksimum: 0,28
- Horyzont czasowy analizy:
- Horyzont czasowy analizy:
  - 3 lata
  - 5 lat
- Stopy dyskontowe:
  - koszty: 5%; efekty 5%
  - koszty: 0%; efekty 0%
  - koszty: 5%; efekty 0%

**Tabela 38. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy**

Parametr	Wartość	Źródło
<b>Charakterystyka wejściowa pacjentów z ALL (Ph+)</b>		
Średni wiek	52 lata	Lilly 2010
Odsetek kobiet	0,55	

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont	100 lat	Zgodnie z rozp. MZ ws. wymagań minimalnych
<b>Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa</b>		
Przeżycie bez progresji (PFS) (dotyczy DAZ)	krzywa przeżycia Weibulla	Lilly 2010
Przeżycie bez objawów choroby (DFS) (dotyczy FLAM)	krzywa przeżycia log-logistyczna	Giebel 2006
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie	DAZ: 50% FLAM: 50%	Lilly 2010
Odsetek pacjentów z odpowiedzią, u których przeprowadzono przeszczep	DAZ: 28% FLAM: 28%	Giebel 2006
Wystąpienie objawów nietolerancji dazatynibu	0,05	Lilly 2010
Odsetek pacjentów, u których wystąpił wczesny zgon (dotyczy FLAM)	0,16	Giebel 2006
<b>Użyteczność stanów zdrowia</b>		
Przeżycie bez progresji bez przeszczepu	0,78	Szabo 2010, Hoyle 2011
Przeżycie po progresji	0,64	
Przeżycie po przeszczepie	0,92	AWMSG 2007
Działania niepożądane związane z leczeniem	0,42	AWMSG 2007
<b>Koszty NFZ [PLN]</b>		
<u>Analiza kosztów-użyteczności</u>		
Długość stosowania bez przeszczepu [miesiące]	3,4	
Kwota refundacji za 1 mg dazatynibu w programie lekowym	4,9034	
Koszt podania dazatynibu w programie lekowym	104,00	
Koszt jednostkowy diagnostyki i monitorowania dazatynibu w programie lekowym	2 808,00 /rok	
Dazatynib: działania niepożądane	1 817,40	
Koszt chemioterapii z udziałem schematu FLAM (obejmuje także wlew substancji czynnych, diagnostykę i monitorowanie pacjentów, leczenie działań niepożądanych)	49 562,68	
Koszt przeszczepu	202 656,61 (koszt całkowity)	
Koszt monitorowania po przeszczepie	76,22 /miesiąc	
Koszt opieki paliatywnej	2 203,11 /miesiąc	
<u>Analiza minimalizacji kosztów</u>		
Kwota refundacji za 1 mg dazatynibu w chemioterapii niestandardowej	4,9034	
Koszt podania dazatynibu w programie terapeutycznym chemioterapia niestandardowa	104,00	
Koszt jednostkowy diagnostyki i monitorowania dazatynibu w programie terapeutycznym chemioterapia niestandardowa	450,00 / jednorazowa diagnostyka (koszt całkowity, w pierwszym cyklu modelu) 260,00 /miesiąc (monitorowanie leczenia)	

### Ograniczenia według wnioskodawcy

„Podstawowe ograniczenie analizy ekonomicznej wynika z braku dostępności badań klinicznych bezpośrednio porównujących rozpatrywane interwencje to jest dazatynib stosowany w ramach programu lekowego oraz schemat FLAM. Co więcej, brak jest również badań, które umożliwiłyby przeprowadzenie porównania pośredniego dazatynib vs FLAM. W rezultacie analizy koszty-efektywność oraz koszty-użyteczność opierają się na porównaniu naiwnym, w ramach którego dla ramienia dazatynibu przyjęto dane z badania Lilly 2010, a dla ramienia schematu FLAM dane z badania Giebel 2006.”

„Populacja leczona schematem FLAM zgodnie z wynikami badania Giebel 2006 mogła cechować się znacząco lepszym rokowaniem (przeżycie bez progresji choroby, przeżycie całkowite) niż populacja włączona do badania Lilly 2010. Jedynie u 28% (14 spośród 50) pacjentów włączonych do badania Giebel 2006 zidentyfikowano chromosom Philadelphia. Dodatkowo należy zaznaczyć, że badanie to zostało przeprowadzone w latach 2002-2004, gdy imatynib nie był powszechnie stosowany w Polsce, wobec czego występująca w nim populacja (nawet po co najmniej jednym nawrocie choroby lub stwierdzeniu co najmniej jednej oporności na leczenie) mogła cechować się znacząco lepszym rokowaniem niż populacja włączona do badania Lilly 2009, gdzie włączano pacjentów po niepowodzeniu leczenia imatynibem, lekiem znacząco wpływającym na wydłużenie przeżycia pacjentów z ALL Ph+.”

W celu przeprowadzenia nieobarczonego błędem porównania dazatynib vs FLAM zdecydowano o skorygowaniu krzywych przeżycia bez choroby (DFS) dla schematu FLAM, tak aby krzywa DFS w znacznym większym stopniu odpowiadała populacji po niepowodzeniu imatynibem (kalibracja DFS). Przeprowadzenie analizy ekonomicznej bez tego zabiegu sprawiłoby, że obliczony zostałby koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu schematu FLAM w populacji ogólnej ALL przez dazatynib w populacji ALL Ph+, co z metodologicznego punktu widzenia czyniłoby analizę ekonomiczną bezużyteczną (w analizie ekonomicznej należy porównywać technologie medyczne zastosowane w identycznych - albo przynajmniej bardzo zbliżonych – populacjach).”

„Na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeglądu badań, które zawierałyby informacje dotyczące jakości życia w populacji dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną, z obecnością chromosomu Philadelphia nie odnaleziono wartości użyteczności dla analizowanej grupy. Wykorzystana w analizie podstawowej rekomendacja AWMMSG 2009 przyjmuje użyteczności pochodzące z różnych źródeł, co wiąże się z zastosowaniem odmiennych metod ich wyznaczania (SF-36 i EQ-5D, standard gamble, założenia własne). Znaczącym ograniczeniem jest także wykorzystanie danych o jakości życia dla grupy pacjentów z białaczkami limfoblastycznymi (ogółem) oraz z ostrą białaczką szpikową. Powołując się na odnalezione doniesienia w literaturze medycznej, zgodnie z którymi objawy kliniczne w ostrej białaczce limfoblastycznej są podobne do obserwowanych w ostrej białaczce szpikowej [60], z kolei manifestacja kliniczna, przeżycie, odpowiedzi na leczenie, a także wyniki badań laboratoryjnych i cytogenetycznych w obu wymienionych białaczkach są porównywalne do fazy blastycznej przewlekłej białaczki szpikowej w analizie wrażliwości testowano użyteczności raportowane w badaniach z populacją z przewlekłą białaczką szpikową.”

„Należy podkreślić, że opisane powyżej ograniczenia związane z oszacowaniem jakości życia dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną znacznie obniżają wiarygodność analizy koszty-użyteczność. W tej sytuacji analiza koszty-efektywność (z zyskanymi latami życia jako miarą efektów klinicznych) powinna stanowić podstawę wnioskowania o opłacalności dazatynibu stosowanego w programie lekowym względem schematu FLAM.”

„Z powodu braku dostępnych danych dla polskiej praktyki klinicznej, dla zmiennej czas od rozpoczęcia leczenia do przeprowadzenia przeszczepu w analizie przyjęto wartość arbitralną 4 miesiące, testowaną w analizie wrażliwości (odpowiednio 2 i 6 miesięcy).”

„W związku z brakiem danych w publikacji Giebel 2006 nie uwzględniono w modelu odsetka pacjentów, którzy przegrali leczenie schematem FLAM z powodu nietolerancji. W publikacji Giebel 2006 nie podano również danych o liczbie cykli schematu FLAM, w związku z czym przyjęto, że chemioterapia ta podawana jest w pierwszym miesiącu (po zakończeniu hospitalizacji związanej z podaniem schematu FLAM pacjentowi, w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie kwalifikowani są do przeszczepu, natomiast w przypadku progresji leczenia paliatywnie). Oba wymienione założenia mają charakter konserwatywny, na korzyść schematu FLAM.”

„W analizie przyjęto konserwatywne założenie, że jakość życia pacjentów w stanie bez progresji i bez przeszczepu jest równa dla obu ramion modelu, tj. w przypadku stosowania dazatynibu oraz schematu FLAM. Jednakże należy podkreślić, że substancje wchodzące w skład schematu FLAM podawane są drogą wlewu (chory otrzymuje w sumie 42 infuzje w ciągu 10 dni), co wiąże się z koniecznością hospitalizacji pacjenta, co niewątpliwie ma wpływ na obniżenie jego jakości życia. Dazatynib przyjmowany jest doustnie, a pacjent otrzymuje lek w ramach porad ambulatoryjnych; hospitalizacja w tej grupie występuje tylko w koniecznych przypadkach (pogorszenie stanu klinicznego, wystąpienie działań niepożądanych).”



## 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	Tak	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	Tak	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	Tak	Brak uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	Podmiot odpowiedzialny uwzględnił populację zgodną z ChPL tzn.: „Pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. acute lymphoblastic leukaemia - ALL) z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.” Populację docelową w analizie ekonomicznej określono jako: "dorośli pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii", z kolei zgodnie z tytułem uzgodnionego i zatwierdzonego projektu programu lekowego: „Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10: C91.0)", populację docelową stanowią pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Filadelfia (Ph+).
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	Tak	Wskazane byłoby przeprowadzenie porównania z innymi lekami, które stanowią komparator dla ocenianej technologii medycznej. Mianowicie nie uwzględniono preparatów rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej (patrz rozdział 3.1.1. Tabela 9), które stanowią potencjalne komparatory dla dazatynibu. Przeprowadzenie takiego porównania mogłoby dać pełniejszy obraz analizowanego problemu.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	Tak	Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów oraz efektywności kosztów pomimo dowodów naukowych uniemożliwiających bezpośrednie /pośrednie porównanie wnioskowanej interwencji ze schematem FLAM. W związku z powyższym analizy koszty-efektywność oraz koszty-użyteczność opierają się na porównaniu naiwnym, obciążonym dużym ryzykiem błędu. Dla dazatynibu uwzględniono dane z badania Lilly 2010, a dla schematu FLAM dane z badania Giebel 2006.
Czy określono perspektywę analizy?	Tak	Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych –

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	Tak	Zakłada się, że leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) będzie odbywać się w ramach programu lekowego w warunkach lecznictwa zamkniętego. W związku z tym udział pacjentów w partycypacji kosztów wydaje się znikomy.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	?	Dla analizy porównującej DAZA z FLAM oraz DAZA PL z Daza ChN nie odnaleziono badań klinicznych umożliwiających porównanie bezpośrednie ani pośrednie tych schematów.  W przypadku porównania DAZA z FLAM analizę ekonomiczną oparto o wyniki odmiennych badań klinicznych oceniających wskazane terapie.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	Tak	Analiza została przeprowadzona w horyzoncie dożywnym równym 100 lat.  Zgodnie z modelem wnioskodawcy, odsetek umieralność pacjentów w poszczególnych latach wynosi: <ul style="list-style-type: none"><li>• 94,19% pacjentów umiera po 5 latach</li><li>• 94,51% pacjentów umiera po 10 latach</li><li>• 94,94% pacjentów umiera po 15 latach</li><li>• 99% pacjentów umiera po 38,75 latach</li><li>• 99,9% pacjentów umiera po 47,41 latach</li></ul> Mediana przeżycia w badaniu Lilly 2010 dla ww. populacji wynosi 6,5 miesiąca.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Tak	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	Tak	Nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Tak	Brak uwag.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	?	W ramach przeprowadzonego przeglądu użyteczności stanów zdrowia nie odnaleziono wartości użyteczności dla analizowanej populacji dorosłych chorych z ALL z obecnością chromosomu Ph+.  W związku z tym w analizie wnioskodawcy użyteczność stanów zdrowia oparto na rekomendacji All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) – „Nelarabina (Atriance) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej T-komórkowej (T-ALL) i chłoniaka limfoblastycznego T-komórkowego (T-LBL)”, w której użyteczność określono za pomocą SF-36 i EQ-5D, standard gamble, założenia własne.  Ograniczeniem danych z rekomendacji AWMSG 2007 jest przyjęcie użyteczności z różnych źródeł, co wiąże się z zastosowaniem różnych metod ich wyznaczania (SF-36 i EQ-5D, standard gamble, założenia własne) oraz wykorzystanie danych o

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		<p>jakości życia dla grupy pacjentów z ostrą białaczką szpikową.</p> <p>Powyższe ograniczenia obniżają wiarygodność analizy koszty-użyteczność.</p> <p>Jednakże ze względu na brak danych nt. użyteczności stanów zdrowia u pacjentów z ALL PH+, uzasadnione wydaje się przyjęcie użyteczności wykorzystanych w rekomendacji AWMSG 2007.</p>
<p>Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?</p>	<p>Tak</p>	<p><b>Koszt monitorowania dla dazatynibu podawanego w ramach chemioterapii niestandardowej, ustalony w oparciu o świadczenie „okresowa ocena skuteczności chemioterapii” został niewłaściwie oszacowany.</b></p> <p>„Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” zgodnie z załącznik nr 3 do zarządzenia Nr 50/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 lipca 2014 r. może być rozliczana <u>„w okresie trwania leczenia w ramach umowy w rodzaju leczenie szpitalne – chemioterapia”</u> (np.: 07R-1-00XXX-03-03-2012-2014/14).</p> <p>Natomiast program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej rozliczany jest w ramach <u>odrębnej umowy</u> - leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne (np.: 07R-1-00XXX-03-02-2012-2014/14).</p> <p>W ramach produktu kontraktowego: program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej można rozliczyć <u>jedynie następujące produkty jednostkowe</u>: hospitalizacja związana z wykonaniem programu, hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci, hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu, przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu.</p> <p>W związku z powyższym podając chemioterapię niestandardową nie można rozliczyć monitorowania przypisanego do umowy w rodzaju „leczenie szpitalne – chemioterapia”.</p> <p>Ciężko ustalić w jaki sposób szpital będzie rozliczał koszty monitorowania pacjentów podczas leczenia chemioterapią niestandardową czy będzie to tylko „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” czy może dodatkowo rozliczone zostanie świadczenie „hospitalizacja związana z wykonaniem programu” czy „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu”.</p> <p><b>Jednak niewłaściwie oszacowane koszty monitorowania, (które obok RSS wpływają na oszczędności), ograniczają wiarygodność uzyskanych wyników w analizie minimalizacji kosztów.</b></p>

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Walidację modelu przeprowadzono sprawdzając zgodność wartości wejściowych modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy oraz sprawdzając, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

##### **Uwagi analityków AOTM**

###### Skuteczność kliniczna

W analizie wnioskodawcy wykonano porównanie terapii wnioskowanej DAZA vs FLAM, jednak dla tego porównania nie odnaleziono opublikowanych badań z randomizacją porównujących bezpośrednio dasatynib z FLAM.

Natomiast wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności na podstawie wyników oddzielnych (porównanie naiwne), odnalezionych w przeglądzie systematycznym badań klinicznych – Lilly 2010 (dla dazatynibu) oraz Giebel 2006 (dla schematu FLAM).

Nie odnaleziono wartości użyteczności stanów zdrowia dla analizowanej populacji, tj. dorosłych chorych z ALL z obecnością chromosomu Ph+. Uwzględniono użyteczność stanów zdrowia dla populacji z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (T-LBL). Dodatkowo wnioskodawca powołując się na odnalezione doniesienia w literaturze medycznej, zgodnie z którymi objawy kliniczne w ostrej białaczce limfoblastycznej są podobne do obserwowanych w ostrej białaczce szpikowej, wykorzystał dane o jakości życia dla grupy pacjentów z ostrą białaczką szpikową.

Według SMC (Rekomendacja SMC nr 371/07 z 2007 roku, strona 3 dokumentu) założenie, że u pacjentów z ALL Ph+ objawy choroby są podobne jak u pacjentów z AML wydaje się nierealne, biorąc pod uwagę fakt, że choroby te różnią się zarówno pod względem przebiegu choroby jak i populacji pacjentów dotkniętych nimi.

**Z uwagi na brak danych klinicznych pozwalających na bezpośrednie porównanie ocenianych interwencji, wnioskowanie należy opierać na uzyskanych wynikach w zakresie współczynników CUR, natomiast wartość ICUR należy interpretować wyłącznie orientacyjnie z dużą dozą ostrożności.**

###### Komparator

Wyboru schematu FLAM jako technologii alternatywnej dla dazatynibu w analizie kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności dokonano w oparciu o opinię jednego eksperta [REDAKTOWANE]. Jednakże odnalezione rekomendacje kliniczne (w tym: NCCN 2014, NCI 2014, PUO 2013, ASCO 2013, DGHO 2012, PBCN 2011, CCO 2008) nie wskazywały schematu FLAM jako opcji leczenia pacjentów z ALL Ph+.

W związku z powyższym w analizie kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności można rozważyć porównanie z innymi lekami, które stanowią potencjalne komparatory dla ocenianej technologii medycznej. Bazując na odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej, wśród najczęściej wymienianych opcji w leczeniu ALL Ph+ były:

- TKI + hyper-CVAD: imatynib lub dazatynib oraz hiperfrakcjonowany cyklofosamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon, wysokodawkowy metotreksat oraz cytarabina;
- TKI + wielolekowa chemioterapia: imatynib i daunorubicyna, winkrystyna, prednizon, cyklofosamid;
- TKI (imatynib lub dazatynib) + kortykosterydy,
- TKI + winkrystyna + deksametazon.

Przeprowadzenie porównania z ww. wybranymi technologiami mogłoby dać pełniejszy obraz analizowanego problemu.

###### Populacja

W analizie kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności dane dotyczące skuteczności klinicznej dla dazatynibu zaczerpnięto z badania RCT Lilly 2010. Natomiast dane dotyczące skuteczności klinicznej dla FLAM zaczerpnięto z badania klinicznego II fazy, bez randomizacji oraz grupy kontrolnej Giebel 2006.

Zarówno w badaniu Lilly 2010 jak i Giebel 2006 wśród badanej populacji znajdowali się pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia – ALL Ph+. Przy czym w badaniu Giebel 2006 jedynie u 28% (14 spośród 50) pacjentów wyróżniono Ph+. Dodatkowo w badaniu Giebel 2006 punktem końcowym, którego wyniki przedstawiono oddzielnie dla populacji pacjentów z ALL Ph+ była remisja całkowita (CR). Natomiast dane o przeżyciu całkowitym (OS) oraz czasie przeżycia wolnym od objawów choroby (DFS) przedstawiono dla ogółu populacji ALL.

Ponadto w próbach klinicznych, w których interwencją był dazatynib (Lilly 2010), populacja zdefiniowana została jako nietolerująca lub oporna na wcześniejsze leczenie imatynibem. Natomiast chorzy

zakwalifikowani do badań, w których opcją leczenia był schemat FLAM (Giebel 2006) stanowią grupę pacjentów cechujących się nietolerancją lub opornością na inne schematy chemioterapii.

#### Koszty

Nie analizowano alternatywnej metody finansowania schematu FLAM w analizie wrażliwości, pomimo że koszt schematu FLAM liczony między innymi zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ załącznik „C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym” wynosi jedynie 2 122 zł. Alternatywną wycenę kosztu schematu FLAM przedstawiono w Rozdziale „4.4.4. Obliczenia własne Agencji”.

Koszt monitorowania dla dazatynibu podawanego w ramach chemioterapii niestandardowej, ustalony w oparciu o świadczenie „okresowa ocena skuteczności chemioterapii” został niewłaściwie oszacowany.

## 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Z uwagi na brak danych klinicznych pozwalających na bezpośrednie porównanie ocenianych interwencji, wnioskowanie należy opierać na uzyskanych wynikach w zakresie współczynników CUR, natomiast wartość ICUR należy interpretować wyłącznie orientacyjnie z dużą dozą ostrożności.

#### Analiza kosztów-efektywności

Tabela 40. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych i kosztów dla porównania terapii DAZ\_PL vs FLAM, w dożywotnim horyzoncie czasowym (perspektywa NFZ)

Efekty zdrowotne	DAZ_PL vs FLAM	
	DAZ_PL	FLAM
Liczba zyskanych lat życia (LYG)	1,79	1,17
<b>bez RSS</b>		
Koszty całkowite	147 950,06	86 531,85
<b>z RSS</b>		
Koszty całkowite		86 531,85

Tabela 41. Wyniki analizy kosztów-efektywności dla porównania terapii DAZ\_PL vs FLAM, w dożywotnim horyzoncie czasowym (perspektywa NFZ)

Parametr	DAZ_PL vs FLAM	
	DAZ_PL	FLAM
Różnica wyników zdrowotnych	LYG: 0,62	
<b>bez RSS</b>		
Różnica kosztów [PLN]	61 418,21	
CER [PLN/LYG]	<b>82 565,67</b>	<b>74 022,35</b>
ICER [PLN/LYG]	98 598,63	
<b>z RSS</b>		
Różnica kosztów [PLN]		
CER [PLN/LYG]		<b>74 022,35</b>
ICER [PLN/LYG]		

W analizie kosztów-efektywności wykazano, że dazatynib (stosowany w programie lekowym) jest strategią droższą, ale bardziej efektywną w porównaniu ze schematem FLAM.

W przypadku stosowania dazatynibu średni koszt uzyskania jednego LYG wynosi 82 565,67 (bez RSS) i [redacted] oraz 74 022,35 zł w przypadku stosowania FLAM.

Uzyskanie dodatkowego roku życia w wyniku zastosowania dazatynibu w porównaniu z schematem FLAM z perspektywy NFZ:

- bez RSS wynosi: 98 598 PLN;

**Analiza kosztów-użyteczności**

Tabela 42. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych i kosztów dla porównania terapii DAZ\_PL vs FLAM, w dożywotnim horyzoncie czasowym (perspektywa NFZ)

Efekty zdrowotne	DAZ_PL vs FLAM	
	DAZ_PL	FLAM
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	1,48	0,94
<b>bez RSS</b>		
Koszty całkowite	147 950,06	86 531,85
<b>z RSS</b>		
Koszty całkowite		86 531,85

Tabela 43. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania terapii DAZ\_PL vs FLAM, w dożywotnim horyzoncie czasowym (perspektywa NFZ)

Parametr	DAZ_PL vs FLAM	
	DAZ_PL	FLAM
Różnica wyników zdrowotnych	QALY: 0,53	
<b>bez RSS</b>		
Różnica kosztów [PLN]	61 418,21	
CUR [PLN/QALY]	<b>100 057,91</b>	<b>91 638,39</b>
ICUR [PLN/QALY]	114 935,90	
<b>z RSS</b>		
Różnica kosztów [PLN]		
CUR [PLN/QALY]		<b>91 638,39</b>
ICUR [PLN/QALY]		

W analizie kosztów-użyteczności wykazano, że dazatynib (stosowany w programie lekowym) jest strategią droższą, ale bardziej efektywną w porównaniu ze schematem FLAM.

W przypadku stosowania dazatynibu średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi 100 057,91 (bez RSS) i [redacted] oraz 91 638,39 zł w przypadku stosowania FLAM.

Uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastosowania dazatynibu w porównaniu z schematem FLAM z perspektywy NFZ:

- bez RSS wynosi: 114 935 PLN;

[redacted]

**Analiza minimalizacji-kosztów**

Tabela 44. Zestawienie kosztów dla porównania terapii DAZ\_PL vs DAZ\_ChN, w dożywotnim horyzoncie czasowym (perspektywa NFZ)

	DAZ_PL vs DAZ_ChN	
	DAZ_PL	DAZ_ChN
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	-	-
<b>bez RSS</b>		
Koszty całkowite	147 950,06	148 512,58
w tym: koszt leku	70 993,06	70 993,06
koszt podania leku	421,48	421,48
koszt monitorowania leczenia	948,33	1 468,87



	DAZ_PL vs DAZ_ChN	
	DAZ_PL	DAZ_ChN
koszt przeszczepu	28 783,31	28 783,31
koszt monitorowania przeszczepu	34 765,38	34 807,37
koszt opieki paliatywnej	10 221,10	10 221,10
<b>z RSS</b>		
<b>Koszty całkowite</b>		
w tym: koszt leku		
koszt podania leku	421,48	421,48
koszt monitorowania leczenia	948,33	1 468,87
koszt przeszczepu	28 783,31	28 783,31
koszt monitorowania przeszczepu	33 278,79	34 807,37
koszt opieki paliatywnej	10 221,10	10 221,10

Tabela 45. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania terapii DAZ\_PL vs DAZ\_ChN, w dożywotnym horyzoncie czasowym (perspektywa NFZ)

Parametr	DAZ_PL vs DAZ_ChN
Różnica wyników zdrowotnych	-
<b>bez RSS [PLN]</b>	
<b>Różnica kosztów całkowitych</b>	<b>-562,52</b>
w tym: koszt leku	0
koszt podania leku	0
koszt monitorowania leczenia	-520,53
koszt przeszczepu	0
koszt monitorowania przeszczepu	-41,98
koszt opieki paliatywnej	0
<b>z RSS [PLN]</b>	
<b>Różnica kosztów całkowitych</b>	
w tym: koszt leku	
koszt podania leku	0
koszt monitorowania leczenia	-520,53
koszt przeszczepu	0
koszt monitorowania przeszczepu	-1 528,58
koszt opieki paliatywnej	0

W analizie minimalizacji kosztów wykonanej w dożywotnym horyzoncie czasowym wykazano, że różnica między kosztem stosowania dazatynibu w ramach programu lekowego a kosztem stosowania dazatynibu w ramach chemioterapii niestandardowej, z perspektywy NFZ:

- bez RSS wyniesie: -562,52 PLN;

Niewłaściwie oszacowane koszty monitorowania, (które obok RSS wpływają na oszczędności), ograniczają wiarygodność uzyskanych wyników w analizie minimalizacji kosztów.

## 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 46. Cena progowa preparatu Sprycel bez RSS oraz z RSS

Sprycel (dazatynib) vs.	FLAM		DAZA_ChN	
	bez RSS (PLN)	z RSS (PLN)	bez RSS (PLN)	z RSS (PLN)
Cena zbytu netto zgodna z §5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (...) przy uwzględnieniu perspektywy NFZ*	Sprycel 20 mg: 5583,35 Sprycel 50 mg: 13958,37 Sprycel 80 mg: 11166,7 Sprycel 100 mg: 13958,37 Sprycel 140 mg: 19541,72	Sprycel 20 mg: ██████████ Sprycel 50 mg: ██████████ Sprycel 80 mg: ██████████ Sprycel 100 mg: ██████████ Sprycel 140 mg: ██████████	-	-
Cena zbytu netto zgodna z §5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (...) przy uwzględnieniu perspektywy NFZ**	Sprycel 20 mg: 4571,86 Sprycel 50 mg: 11429,64 Sprycel 80 mg: 9143,71 Sprycel 100 mg: 11429,64 Sprycel 140 mg: 16001,50	Sprycel 20 mg: ██████████ Sprycel 50 mg: ██████████ Sprycel 80 mg: ██████████ Sprycel 100 mg: ██████████ Sprycel 140 mg: ██████████	-	-
Cena zbytu netto wyznaczona zgodnie z § 5 ust. 4 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych***	-	-	Sprycel 20 mg: 5216,66 Sprycel 50 mg: 13041,65 Sprycel 80 mg: 10433,32 Sprycel 100 mg: 13041,65 Sprycel 140 mg: 18258,3	Sprycel 20 mg: ██████████ Sprycel 50 mg: ██████████ Sprycel 80 mg: ██████████ Sprycel 100 mg: ██████████ Sprycel 140 mg: ██████████

Cena zbytu netto produktu leczniczego Sprycel (dazatynib) zaproponowana we wniosku refundacyjnym wynosi: ██████████ PLN (20 mg 60 tabl., EAN 5909990621323); ██████████ PLN (50 mg 60 tabl, EAN 5909990621354); ██████████ PLN (80mg 30 tabl, EAN 5909990818631); ██████████ PLN (100 mg 30 tabl, EAN 5909990671601); ██████████ PLN (140 mg 30 tabl, EAN 5909990818655)

\* Cena zbytu netto dazatynibu, przy której ICER = 111 381 PLN

\*\* Cena zbytu netto dazatynibu przy, której CER nie jest wyższy od CER dla schematu FLAM

\*\*\* Cena zbytu netto dazatynibu, przy której różnica kosztów DAZ\_PL – DAZ\_CHN = 0 PLN

Podmiot odpowiedzialny skalkulował cenę progową w oparciu o zapisy art. 12 ust 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...) i § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych dla porównania dazatynib vs FLAM – argumentując to wykazaniem w badaniu Lilly 2010 i Giebel 2006, różnicy w krzywej przeżycia (przeżycie bez progresji, PFS / przeżycie bez choroby, DFS) między dazatynibem a schematem FLAM.

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej dla porównania terapii dazatynib vs FLAM i progę opłacalności wynoszącym 111 381 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Sprycel (z RSS) jest wyższa od ceny zbytu netto zaproponowanej we wniosku refundacyjnym przez podmiot odpowiedzialny.

Podmiot odpowiedzialny skalkulował cenę progową w oparciu o zapisy art. 13 ust 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...) i § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych dla porównania dazatynib vs FLAM – argumentując to brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości ocenianej interwencji nad alternatywnymi technologiami medycznymi – tj. między dazatynibem a schematem FLAM.

Przy wartościach CER oszacowanych w analizie podstawowej dla porównania terapii dazatynib vs FLAM, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Sprycel przy, której CER dla dazatynibu nie jest wyższy od CER dla schematu FLAM jest niższa od ceny zbytu netto zaproponowanej we wniosku refundacyjnym przez podmiot odpowiedzialny.

Podmiot odpowiedzialny skalkulował cenę progową w oparciu o zapisy § 5 ust. 4 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych dla porównania terapii dazatynib stosowany w ramach programu lekowego a dazatynib stosowany w ramach chemioterapii niestandardowej – argumentując to brakiem różnic w profilu skuteczności oraz bezpieczeństwa interwencji.

Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Sprycel liczona w oparciu o zapisy § 5 ust. 4 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych, jest wyższa od ceny zbytu netto zaproponowanej we wniosku refundacyjnym przez podmiot odpowiedzialny.

#### 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

##### Analiza kosztów-efektywności

**Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania: dazatynib stosowany w programie lekowym vs schemat FLAM – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku dotyczącego opłacalności (wynik z uwzględnieniem RSS)**

Zmieniony parametr	Inkrementalny LYG	Inkrementalne koszty [PLN]	ICER [PLN/LYG]
<b>Perspektywa NFZ</b>			
Wynik analizy podstawowej	<b>0,62</b>	<b>61 418,21</b>	<b>98 598,63</b>
Dawka dobową dazatynibu [mg]: maksimum (180 mg)	0,62	91 335,04	146 626,04
Długość leczenia dazatynibem [pacjenci bez przeszczepu]: maksimum (4,0 mies.)	0,62	73 946,4	118 710,94
Długość leczenia dazatynibem [pacjenci po przeszczepie]: maksimum (24,0 mies.)	0,62	71 322,53	114 498,68
Dodatkowa hospitalizacja dla pacjentów leczonych dazatynibem (wycena dodana do miesięcznego kosztu monitorowania terapii)	0,62	75 858,8	121 781,04
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie FLAM: maksimum (0,57)	0,52	57 658,34	111 151,00
Odsetek pacjentów poddanych przeszczepowi: minimum (10%)	0,29	39 126,93	137 138,79
Horyzont czasowy analizy: 3 lata	0,26	61 323,06	235 251,50
Horyzont czasowy analizy: 5 lat	0,3	61 315,84	204 866,81

Testowanie założenia (z perspektywy NFZ) – dawka dobową dazatynibu [mg]: maksimum (180 mg), długość leczenia dazatynibem [pacjenci bez przeszczepu]: maksimum (4,0 mies.), długość leczenia dazatynibem [pacjenci po przeszczepie]: maksimum (24,0 mies.), dodatkowa hospitalizacja dla pacjentów leczonych dazatynibem (wycena dodana do miesięcznego kosztu monitorowania terapii), odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie FLAM: maksimum (0,57), odsetek pacjentów poddanych przeszczepowi: minimum (10%), horyzont czasowy analizy: 3 / 5 lat, prowadziły do zmian wniosków z analizy podstawowej: terapia dazatynib stosowany w programie lekowym w porównaniu do terapii FLAM z interwencji opłacalnej (ICER < 3xPKB per capita tj 111 381 PLN/LYG), staje się terapią nieopłacalną (ICER > 3xPKB per capita).

##### Analiza kosztów-użyteczności

**Tabela 48. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania: dazatynib stosowany w programie lekowym vs schemat FLAM – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku dotyczącego opłacalności (wynik z uwzględnieniem RSS)**

Zmieniony parametr	Inkrementalny QALY	Inkrementalne koszty [PLN]	ICUR [PLN/QALY]
<b>Perspektywa NFZ</b>			
Wynik analizy podstawowej	<b>0,53</b>	<b>61 418,21</b>	<b>114 935,90</b>
Dawka dobową dazatynibu [mg]: minimum (80 mg)	0,53	16542,98	30 957,96
Dawka dobową dazatynibu [mg]: maksimum (180 mg)	0,53	91335,03	170 921,20

Zmieniony parametr	ICUR [PLN/QALY]		
	Inkrementalny QALY	Inkrementalne koszty [PLN]	ICUR [PLN/QALY]
Długość leczenia dazatynibem [pacjenci bez przeszczepu]: minimum (2,5 mies.)	0,53	42625,93	79 768,68
Długość leczenia dazatynibem [pacjenci bez przeszczepu]: maksimum (4,0 mies.)	0,53	73946,4	138 380,71
Długość leczenia dazatynibem [pacjenci po przeszczepie]: minimum (5,0 mies.)	0,53	39551,47	74 015,25
Długość leczenia dazatynibem [pacjenci po przeszczepie]: maksimum (24,0 mies.)	0,53	71322,53	133 470,50
Dodatkowa hospitalizacja dla pacjentów leczonych dazatynibem (wycena dodana do miesięcznego kosztu monitorowania terapii)	0,53	75858,8	141 959,51
Miesięczny koszt opieki paliatywnej: maksimum (6 450,30 PLN)	0,53	65020,05	121 676,27
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie FLAM: minimum (0,34)	0,53	68937,97	95 338,05
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie FLAM: maksimum (0,57)	0,44	57658,34	131 038,98
Czas do przeszczepienia [miesiące]: maksimum (6)	0,52	61049,52	110 492,00
Odsetek pacjentów poddanych przeszczepowi: minimum (10%)	0,23	39126,93	168 946,27
Odsetek pacjentów poddanych przeszczepowi: maksimum (100%)	2,85	150583,35	86 270,91
DAZ modelowanie PFS 3 (log-logistyczny)	0,56	61549,14	108 804,38
Miesięczne prawdopodobieństwo zgonu po progresji: minimum (0,08)	0,80	63539,51	108 181,44
Użyteczności na podstawie Szabo 2010	0,46	61418,21	130 930,46
Horyzont czasowy analizy: 3 lata	0,19	61323,06	309 161,70
Horyzont czasowy analizy: 5 lat	0,23	61315,84	260 859,12
Stopy dyskontowe: 0% (obie)	1,128	62838,25	79 139,39
Stopy dyskontowe: 5% (obie)	0,47	61418,21	130 687,70
Stopy dyskontowe: 5% koszty, 0% efekty zdrowotne	1,136	61418,21	77 350,97

Testowanie założenia (z perspektywy NFZ) – dawka dobowo dazatynibu [mg]: minimum (80 mg), długość leczenia dazatynibem [pacjenci bez przeszczepu]: minimum (2,5 mies.), długość leczenia dazatynibem [pacjenci po przeszczepie]: minimum (5,0 mies.), odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie FLAM: minimum (0,34), czas do przeszczepienia [miesiące]: maksimum (6), odsetek pacjentów poddanych przeszczepowi: maksimum (100%) DAZ modelowanie PFS 3 (log-logistyczny), miesięczne prawdopodobieństwo zgonu po progresji: minimum (0,08), stopy dyskontowe: 0% (obie), stopy dyskontowe: 5% koszty, 0% efekty zdrowotne, prowadziły do zmian wniosków z analizy podstawowej: terapia dazatynib (bez RSS) stosowany w programie lekowym w porównaniu do terapii FLAM z interwencji nieopłacalnej (ICUR >3xPKB per capita tj 111 381 PLN/QALY), staje się terapią opłacalną (ICUR <3xPKB per capita).

Testowanie założenia (z perspektywy NFZ) – dawka dobowo dazatynibu [mg]: maksimum (180 mg), długość leczenia dazatynibem [pacjenci bez przeszczepu]: maksimum (4,0 mies.), długość leczenia dazatynibem [pacjenci po przeszczepie]: maksimum (24,0 mies.), dodatkowa hospitalizacja dla pacjentów leczonych dazatynibem (wycena dodana do miesięcznego kosztu monitorowania terapii), miesięczny koszt opieki paliatywnej: maksimum (6 450,30 PLN), odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie FLAM: maksimum (0,57), odsetek pacjentów poddanych przeszczepowi: minimum (10%), użyteczności na podstawie Szabo 2010, horyzont czasowy analizy: 3 lata, horyzont czasowy analizy: 5 lat, stopy dyskontowe: 5% (obie), prowadziły do zmian wniosków z analizy podstawowej: terapia dazatynib (z RSS) stosowany w programie lekowym w porównaniu do terapii FLAM z interwencji opłacalnej (ICUR <3xPKB per capita tj 111 381 PLN/QALY), staje się terapią nieopłacalną (ICUR >3xPKB per capita).

**Analiza minimalizacji-kosztów****Tabela 49. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania terapii DAZ\_PL vs DAZ\_ChN, w dożywotnim horyzoncie czasowym (perspektywa NFZ) (wynik z uwzględnieniem RSS)**

Parametr	Koszt DAZ_PL [PLN]	Koszt DAZ_CHN [PLN]	Różnica kosztów [PLN]
Wynik analizy podstawowej	147 950,06	148 512,58	-562,52
Dawka dobową dazatynibu [mg]: minimum (80 mg)	103 074,83	103 637,34	-562,52
Dawka dobową dazatynibu [mg]: maksimum (180 mg)	177 866,88	178 429,40	-562,52
Długość leczenia dazatynibem [pacjenci bez przeszczepu]: minimum (2,5 mies.)	129 157,78	129 720,30	-562,52
Długość leczenia dazatynibem [pacjenci bez przeszczepu]: maksimum (4,0 mies.)	160 478,25	161 040,76	-562,52
Długość leczenia dazatynibem [pacjenci po przeszczepie]: minimum (5,0 mies.)	126 083,32	126 619,43	-536,11
Długość leczenia dazatynibem [pacjenci po przeszczepie]: maksimum (24,0 mies.)	157 854,38	158 428,86	-574,48
Liczba wizyt ambulatoryjnych związanych z podaniem dazatynibu / cykl: 4	149 214,50	149 777,02	-562,52
Dodatkowa hospitalizacja dla pacjentów leczonych dazatynibem (wycena dodana do miesięcznego kosztu monitorowania terapii)	162 390,65	162 953,16	-562,52
Koszt monitorowania po przeszczepie 1000 PLN	152 935,97	153 498,49	-562,52
Miesięczny koszt opieki paliatywnej: minimum (1 270,80 PLN)	143 624,71	143 624,71	-562,52
Miesięczny koszt opieki paliatywnej: maksimum (6 450,30 PLN)	167 654,45	168 216,97	-562,52
Czas do przeszczepienia [miesiące]: minimum (2)	148 240,15	148 801,83	-561,68
Czas do przeszczepienia [miesiące]: maksimum (6)	147 615,71	148 178,70	-562,99
Odsetek pacjentów poddanych przeszczepowi: minimum (10%)	86 224,85	86 759,97	-535,12
Odsetek pacjentów poddanych przeszczepowi: maksimum (100%)	306 672,03	307 305,00	-632,96
DAZ modelowanie PFS 1 (wykładniczy)	147 969,16	148 519,34	-550,18
DAZ modelowanie PFS 2 (Gompertza)	147 925,14	148 479,98	-554,84
DAZ modelowanie PFS 3 (log-logistyczny)	148 080,99	148 664,83	-583,84
Miesięczne prawdopodobieństwo zgonu po progresji: minimum (0,08)	159 745,31	160 307,82	-562,52
Miesięczne prawdopodobieństwo	144 378,76	144 941,28	-562,52

Parametr	Koszt DAZ_PL [PLN]	Koszt DAZ_CHN [PLN]	Różnica kosztów [PLN]
zgonu po progresji: maksimum (0,28)			
Horyzont czasowy analizy: 3 lata	147 612,16	148 174,68	-562,52
Horyzont czasowy analizy: 5 lat	147 677,44	148 239,96	-562,52
Stopy dyskontowe: 5% (obie)	147 950,06	148 512,58	-562,52
Stopy dyskontowe: 0% (obie)	149 685,53	150 249,62	-564,09
Stopy dyskontowe: 5% koszty, 0% efekty zdrowotne	147 950,06	148 512,58	-562,52

Żaden z testowanych (z perspektywy NFZ) w ramach analizy wrażliwości scenariuszy nie powodował zmiany wniosku z analizy podstawowej. Wyniki analizy wrażliwości dla testowanych scenariuszy modelu ekonomicznego wskazują na stabilność przyjętych założeń.

#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

W analizie ekonomicznej nie testowano alternatywnej metody finansowania schematu FLAM w ramach analizy wrażliwości, pomimo że koszt schematu FLAM liczony między innymi zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ załącznik „C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym”, wynosi jedynie 2 122 zł.

Przeprowadzono obliczenia własne w między innymi w oparciu o założenia z opracowania [redacted] Nelarabina (Atriance®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) oraz chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (T-LBL), u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu komórek krwiotwórczych – analiza ekonomiczna dla leku sierocego Atriance® stosowanego w chorobie rzadkiej. Instytut Arcana, Kraków 2014, uwzględniając koszt [w PLN]:

- chemioterapii FLAM (1 cykl): 2 122,77;
- hospitalizacji w czasie oraz po podaniu chemioterapii FLAM: 18 928,00;
- okresowej oceny skuteczności chemioterapii FLAM: 260.

Łączny koszt 1 cyklu chemioterapii FLAM przyjęty w ramach obliczeń własnych: 21 310,77 PLN

Założenia do powyższych wyliczeń:

- Schemat dawkowania FLAM zgodny z opisanym w publikacji Giebel S., Krawczyk-Kulis M., Adamczyk-Cioch M., i inni. Fludarabine, cytarabine, and mitoxantrone (FLAM) for the treatment of relapsed and refractory adult acute lymphoblastic leukemia. A phase II study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG). Ann Hematol 2006, 85:717-722;
- Powierzchnia ciała wynosi 1,84 m<sup>2</sup>;
- Koszt substancji czynnych na podstawie Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków (...) oraz zarządzenie nr 41/2013/DGL Prezesa Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 sierpnia 2013 r.
- Koszt podania został rozliczony w oparciu o świadczenie Hospitalizacja hematologiczna u dorosłych (5.08.05.0000001), natomiast długość hospitalizacji została ustalona na poziomie 28 dni;

#### Analiza kosztów-efektywności

Tabela 50. Wyniki analizy kosztów-efektywności dla porównania terapii DAZ\_PL vs FLAM, w dożywnym horyzoncie czasowym (perspektywa NFZ)

Parametr	DAZ_PL vs FLAM	
	DAZ_PL	FLAM
Różnica wyników zdrowotnych	LYG: 0,62	



Parametr	DAZ_PL vs FLAM	
	DAZ_PL	FLAM
<b>bez RSS</b>		
Różnica kosztów [PLN]	89 670,12	
CER [PLN/LYG]	<b>82 565,67</b>	<b>49 854,68</b>
ICER [PLN/LYG]	143 953,25	
<b>z RSS</b>		
Różnica kosztów [PLN]		
CER [PLN/LYG]		<b>49 854,68</b>
ICER [PLN/LYG]		

W analizie kosztów-efektywności wykazano, że dazatynib (stosowany w programie lekowym) jest strategią droższą, ale bardziej efektywną w porównaniu ze schematem FLAM.

W przypadku stosowania dazatynibu średni koszt uzyskania jednego LYG wynosi 82 565,67 (bez RSS) i [redacted] oraz 49 854,68 zł w przypadku stosowania FLAM.

Uzyskanie dodatkowego roku życia w wyniku zastosowania dazatynibu w porównaniu z schematem FLAM z perspektywy NFZ:

- bez RSS wynosi: 143 953,25 PLN;

#### Analiza kosztów-użyteczności

Tabela 51. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania terapii DAZ\_PL vs FLAM, w dożywotnim horyzoncie czasowym (perspektywa NFZ)

Parametr	DAZ_PL vs FLAM	
	DAZ_PL	FLAM
Różnica wyników zdrowotnych	QALY: 0,53	
<b>bez RSS</b>		
Różnica kosztów [PLN]	89 670,12	
CUR [PLN/QALY]	<b>100 057,91</b>	<b>61 719,24</b>
ICUR [PLN/QALY]	167 805,54	
<b>z RSS</b>		
Różnica kosztów [PLN]		
CUR [PLN/QALY]		<b>61 719,24</b>
ICUR [PLN/QALY]		

W analizie kosztów-użyteczności wykazano, że dazatynib (stosowany w programie lekowym) jest strategią droższą, ale bardziej efektywną w porównaniu ze schematem FLAM.

W przypadku stosowania dazatynibu średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi 100 057,91 (bez RSS) i [redacted] zł oraz 61 719,24 zł w przypadku stosowania FLAM.

Uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastosowania dazatynibu w porównaniu z schematem FLAM z perspektywy NFZ:

- bez RSS wynosi: 167 805,54 PLN;

Tabela 52. Cena progowa preparatu Sprycel bez RSS oraz z RSS

Sprycel (dazatynib) vs.	FLAM	
	bez RSS (PLN)	z RSS (PLN)
Cena zbytu netto zgodna z §5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (...) przy	Sprycel 20 mg: 4 183,34 Sprycel 50 mg: 10 458,36 Sprycel 80 mg: 8 366,69	Sprycel 20 mg: [redacted] Sprycel 50 mg: [redacted] Sprycel 80 mg: [redacted]

Sprycel (dazatynib) vs.	FLAM	
	bez RSS (PLN)	z RSS (PLN)
uwzględnieniu perspektywy NFZ*	Sprycel 100 mg: 10 458,36 Sprycel 140 mg: 14 641,70	Sprycel 100 mg: [redacted] Sprycel 140 mg: [redacted]
Cena zbytu netto zgodna z §5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (...) przy uwzględnieniu perspektywy NFZ**	Sprycel 20 mg: 2 379,5 Sprycel 50 mg: 5 948,96 Sprycel 80 mg: 4 759,16 Sprycel 100 mg: 5 948,96 Sprycel 140 mg: 8 328,54	Sprycel 20 mg: [redacted] Sprycel 50 mg: [redacted] Sprycel 80 mg: [redacted] Sprycel 100 mg: [redacted] Sprycel 140 mg: [redacted]

Cena zbytu netto produktu leczniczego Sprycel (dazatynib) zaproponowana we wniosku refundacyjnym wynosi: [redacted]

\* Cena zbytu netto dazatynibu, przy której ICER = 111 381 PLN;

\*\* Cena zbytu netto dazatynibu przy, której CER nie jest wyższy od CER dla schematu FLAM.

Skalkulowano cenę progową w oparciu o zapisy art. 12 ust 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...) i § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych dla porównania dazatynib vs FLAM – argumentując to wykazaniem w badaniu Lilly 2010 i Giebel 2006, różnicy w krzywej przeżycia (przeżycie bez progresji, PFS / przeżycie bez choroby, DFS) między dazatynibem a schematem FLAM.

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej dla porównania terapii dazatynib vs FLAM i progu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Sprycel (z RSS) jest niższa od ceny zbytu netto zaproponowanej we wniosku refundacyjnym przez podmiot odpowiedzialny.

Skalkulowano cenę progową w oparciu o zapisy art. 13 ust 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (...) i § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych dla porównania dazatynib vs FLAM – argumentując to brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości ocenianej interwencji nad alternatywnymi technologiami medycznymi – tj. między dazatynibem a schematem FLAM.

Przy wartościach CER oszacowanych w analizie podstawowej dla porównania terapii dazatynib vs FLAM, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Sprycel przy, której CER dla dazatynibu nie jest wyższy od CER dla schematu FLAM jest niższa od ceny zbytu netto zaproponowanej we wniosku refundacyjnym przez podmiot odpowiedzialny.

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności oraz analizę minimalizacji-kosztów.

Analiza kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności została wykonana w dożywotnim horyzoncie czasowym dla porównania terapii: dazatynib (140 mg) finansowanego w ramach programu lekowego vs FLAM (fludarabina, cytarabina, mitoxantrone) w populacji ALL (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.

**Z uwagi na brak danych klinicznych pozwalających na bezpośrednie porównanie ocenianych interwencji, wnioskowanie należy opierać na uzyskanych wynikach w zakresie współczynników CUR, natomiast wartość ICUR należy interpretować wyłącznie orientacyjnie z dużą dozą ostrożności.**

W przypadku stosowania dazatynibu średni koszt uzyskania jednego LYG wynosi **82 565,67** (bez RSS) i [redacted] zł oraz **74 022,35** zł w przypadku stosowania FLAM.

Uzyskanie dodatkowego roku życia w wyniku zastosowania dazatynibu w porównaniu z schematem FLAM z perspektywy NFZ:

- bez RSS wynosi: **98 598** PLN;

W przypadku stosowania dazatynibu średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi **100 057,91** (bez RSS) i [redacted] zł oraz 91 638,39 zł w przypadku stosowania FLAM.

Uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastosowania dazatynibu w porównaniu z schematem FLAM z perspektywy NFZ:

- bez RSS wynosi: **114 935 PLN**;

W analizie minimalizacji kosztów wykonanej w dożywotnym horyzoncie czasowym wykazano, że różnica między kosztem stosowania dazatynibu w ramach programu lekowego a kosztem stosowania dazatynibu w ramach chemioterapii niestandardowej, z perspektywy NFZ:

- bez RSS wyniesie: **-562,52 PLN**;

Niewłaściwie oszacowane koszty monitorowania, (które obok RSS wpływają na oszczędności), ograniczają wiarygodność uzyskanych wyników w analizie minimalizacji kosztów.

Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej dla anlizy kosztów efektywności wskazują, że do zmian wniosków z analizy podstawowej dochodzi między innymi przy przyjęciu założenia – dawka dobowo dazatynibu [mg]: maksimum (180 mg), długość leczenia dazatynibem [pacjenci bez przeszczepu]: maksimum (4,0 mieś.), długość leczenia dazatynibem [pacjenci po przeszczepie]: maksimum (24,0 mieś.), dodatkowa hospitalizacja dla pacjentów leczonych dazatynibem (wycena dodana do miesięcznego kosztu monitorowania terapii), odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie FLAM: maksimum (0,57), odsetek pacjentów poddanych przeszczepowi: minimum (10%), horyzont czasowy analizy: 3 / 5 lat, natomiast w przypadku analizy minimalizacji żaden z testowanych scenariuszy nie powodował zmiany wniosku z analizy podstawowej.

W ramach obliczeń własnych przyjęto alternatywny koszt 1 cyklu chemioterapii FLAM na poziomie 21 310,77 PLN.

W analizie kosztów-efektywności wykazano, że w przypadku stosowania dazatynibu średni koszt uzyskania jednego LYG wynosi 82 565,67 (bez RSS) i [redacted] zł oraz 49 854,68 zł w przypadku stosowania FLAM.

Uzyskanie dodatkowego roku życia w wyniku zastosowania dazatynibu w porównaniu z schematem FLAM z perspektywy NFZ:

- bez RSS wynosi: 143 953,25 PLN;

W analizie kosztów-użyteczności wykazano, że w przypadku stosowania dazatynibu średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi 100 057,91 (bez RSS) i [redacted] zł oraz 61 719,24 zł w przypadku stosowania FLAM.

Uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastosowania dazatynibu w porównaniu z schematem FLAM z perspektywy NFZ:

- bez RSS wynosi: 167 805,54 PLN;

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena wpływu na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia wprowadzenia refundacji w ramach programu lekowego produktu leczniczego Sprycel® (dazatynib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL, ang. acute lymphoblastic leukemia) z chromosomem Philadelphia (Ph+).

#### Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową wskazaną we wniosku stanowią pacjenci, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego: „Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+) (ICD-10 C91.0).

Do leczenia kwalifikowani są pacjenci ze zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL, lub chromosomu Philadelphia (Ph+), w wieku 18 lat i powyżej, u których:

- nie uzyskano całkowitej remisji hematologicznej po leczeniu indukującym remisję lub większej odpowiedzi molekularnej po leczeniu konsolidującym remisję, jeżeli protokół leczenia nie obejmował dazatynibu, lub
- uzyskano remisję całkowitą lub odpowiedź molekularną w wyniku leczenia obejmującego stosowanie dazatynibu i prowadzone jest leczenie podtrzymujące, lub
- wystąpiła hematologiczna remisja całkowita i w badaniu molekularnym lub immunofenotypowym stwierdzono nawrót lub narastanie minimalnej choroby resztkowej, jeżeli protokół leczenia nie obejmował dazatynibu, lub
- wykonano przeszczepienie komórek krwiotwórczych i przed przeszczepieniem nie uzyskano całkowitej odpowiedzi molekularnej, lub
- wystąpiła wznowa hematologiczna choroby, jeżeli protokół leczenia nie obejmował dazatynibu, lub
- wystąpiły objawy nietolerancji imatynibu w trakcie wcześniejszej terapii w stopniu uniemożliwiającym dalsze jego stosowanie, lub
- stwierdzono pierwotne zajęcie ośrodkowego układu nerwowego

Wnioskodawca przedstawił **szacowanie docelowej liczebności** populacji spełniającej kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego, przeprowadzone w oparciu o dane epidemiologiczne oraz na podstawie danych NFZ i Centrum Onkologii. Wykazano, iż liczebność populacji chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia, u których wystąpiła oporność lub nietolerancja wcześniejszej terapii, szacuje się na 5 - 62 pacjentów (dane epidemiologiczne) oraz 8 - 23 pacjentów (dane NFZ i Centrum Onkologii). **Liczebność populacji spełniającej kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego wynosi w latach 2015-2016 12 pacjentów w wariacie najbardziej prawdopodobnym oraz o 5 - 24 pacjentów w wariantach skrajnych.**

W tabeli poniżej przedstawiono etapy kalkulacji liczebności populacji docelowej wraz z informacją dotyczącą głównych założeń i źródeł danych, na podstawie których wnioskodawca dokonał oszacowania.

Tabela 53. Kalkulacja liczebności populacji docelowej w Polsce na podstawie danych przedstawionych przez Wnioskodawcę.

Parametr (wartość, źródło)	Liczba chorych
<b>Oszacowanie liczebności populacji chorych na ALL (PH+) u których wystąpiła oporność lub nietolerancja wcześniejszej terapii na podstawie danych epidemiologicznych</b>	
Pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną [ICD-10 C91.0] (zapadalność na poziomie 0,5-1,5/100 000 osób rocznie - <i>Zalecenia PTOK 2013: Ostre białaczki limfoblastyczne i chłoniaki limfoblastyczne, Rejestr Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych z 2006 r., Styczyński 2006</i> ).	157 - 472
Pacjenci chorzy na ALL, u których występuje chromosom Philadelphia (20-30%, <i>Rekomendacja AOTM 2011*</i> ).	31 - 142
Pacjenci chorzy na ALL z chromosomem Philadelphia, u których wystąpiła nietolerancja terapii imatynibem (2,4-5% - <i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Glivec</i> ).	1 - 7
Pacjenci chorzy na ALL z chromosomem Philadelphia, u których wystąpiła oporność terapii: brak odpowiedzi całkowitej na leczenie imatynibem (3,7-7% - <i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Glivec: badanie AAU02, ADE04, AJP01, AUS01 i ADE10</i> ).	1 - 10
Pacjenci chorzy na ALL z chromosomem Philadelphia, u których wystąpiła oporność terapii: nawrót choroby po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie imatynibem (10-32%, <i>Ravadi 2011</i> ).	3 - 45
Pacjenci chorzy na ALL z chromosomem Philadelphia z opornością lub nietolerancją wcześniejszej terapii imatynibem	<b>5 - 62</b>
<b>Oszacowanie liczebności populacji chorych na ALL (PH+) u których wystąpiła oporność lub nietolerancja wcześniejszej terapii na podstawie danych NFZ oraz Centrum Onkologii</b>	
Pacjenci chorzy na białaczkę limfoblastyczną [ICD-10 C91] (raport na podstawie danych Centrum Onkologii).	Rok 2009: 1 628 Rok 2010: 1 614 Rok 2011: 1 555
Pacjenci leczeni dazatynibem z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej w ramach chemioterapii niestandardowej (dane NFZ)	Rok 2009: 8 Rok 2010: 11





Dodatkowe koszty związane z leczeniem dazatynibem w ramach IPLN	
Koszt podania dazatynibu (koszt miesięczny)	104,00
Koszt diagnostyki (koszt jednorazowy przy kwalifikacji do terapii)	450,00
Koszt monitorowania terapii (koszt miesięczny)	260,00
Koszt leczenia działań niepożądanych (koszt całkowity)	1 817,40
Koszty związane z leczeniem schematem FLAM	
Koszt 1 cyklu chemioterapii FLAM (koszt jednorazowy obejmujący podanie, diagnostykę i monitorowanie chemioterapii oraz ewentualne koszty leczenia działań niepożądanych)	49 562,68
Pozostałe koszty	
Koszt przeszczepu alloHSCT (koszt całkowity)	202 656,61
Koszt monitorowania po przeszczepie (koszt miesięczny)	76,22
Koszt leczenia paliatywnego (koszt miesięczny)	2 203,11

Tabela 55. Ceny i limity finansowania produktu leczniczego Sprycel (dazatynib)

Nazwa, postać, dawka leku, zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Sprycel, tabl. powł., 20 mg × 60 tabl. (but.)	5909990621323	1059.0, Dazatyn b	5 603,88	5 884,07	5 884,07	Bezpłatne	0
Sprycel, tabl. powł., 50 mg × 60 tabl. (but.)	5909990621354		14 009,72	14 710,21	14 710,21		0
Sprycel, tabl. powł., 100 mg × 30 tabl. (but.)	5909990671601		14 009,72	14 710,21	14 710,21		0
Sprycel, tabl. powł., 80 mg × 30 tabl. (but.)	5909990818631		11 207,76	11 768,15	11 768,15		0
Sprycel, tabl. powł., 140 mg × 30 tabl. (but.)	5909990818655		19 613,61	20 594,29	20 594,29		0

### Ograniczenia według wnioskodawcy

„Oszacowania [populacji docelowej] przeprowadzone w oparciu o dane epidemiologiczne mogą być obarczone małą wiarygodnością co wynika z dużego zakresu niepewności w opublikowanych dostępnych danych polskich (w Zaleceniach PTOK 2013 zamieszczono stwierdzenie *Dokładna liczba zachorowań w Polsce nie jest znana*). W związku z powyższym bardziej wiarygodnym źródłem danych dotyczących liczebności populacji wskazanej we wniosku wydają się być dane NFZ oraz Centrum Onkologii.”

### Ograniczenia według AOTM:

1. W oszacowaniu liczebności populacji docelowej przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której uwzględniono minimalną oraz średnią wartość uzyskaną w oszacowaniach przeprowadzonych w oparciu o dane epidemiologiczne (str. 26 bia). Nieuzasadnione wydaje się pominięcie wartości maksymalnej (62 pacjentów). Analizowane dane NFZ wskazują, że to właśnie wartości maksymalne bardziej odpowiadają rzeczywistości.

2. Oszacowanie populacji docelowej przeprowadzono w oparciu o dane NFZ, dotyczące liczby pacjentów leczonych dazatynibem w ramach chemioterapii niestandardowej. Nie jest jednak jasne, czy powyższe dane uwzględniały pełną populację pacjentów opisanych w kryteriach kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

3. Wnioskodawca do oszacowania populacji docelowej (warianty skrajne) wykorzystał również dane epidemiologiczne, określające liczbę pacjentów z ALL (Ph+) u których wystąpiła oporność lub nietolerancja we wcześniejszej terapii imatynibem. Przedstawione oszacowanie jest niepełne gdyż nie uwzględnia, opisanej w kryteriach kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego, populacji pacjentów, u których:

- uzyskano remisję całkowitą lub odpowiedź molekularną w wyniku leczenia obejmującego stosowanie dazatynibu i prowadzone jest leczenie podtrzymujące, lub
- wykonano przeszczepienie komórek krwiotwórczych i przed przeszczepieniem nie uzyskano całkowitej odpowiedzi molekularnej, lub



- stwierdzono pierwotne zajęcie ośrodkowego układu nerwowego.

4. Populacja docelowa w BIA Wnioskodawcy została oszacowana na podstawie nieaktualnych danych NFZ dla lat 2009 i 2010, według, których dokonano prognozy liczebności populacji kwalifikującej się do wnioskowanego programu lekowego. Aktualne dane NFZ (dla 2013 roku) wskazują na znaczne niedoszacowanie wskazanej populacji docelowej, przekraczające dwukrotnie wartość maksymalną prognozy Wnioskodawcy (dokładne wartości przedstawiono w podrozdziale *Obliczenia własne Agencji*).

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

Tabela 56. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Analiza wpływu na budżet została oszacowana na podstawie nieaktualnych danych NFZ, dotyczących liczby pacjentów leczonych dazatynibem w ramach chemioterapii niestandardowej.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Dwuletni horyzont czasowy (lata 2015–2016).
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Założenia zawarte w analizie są zgodne z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	W wariantcie podstawowym oraz dodatkowym analizie w scenariuszu nowym przyjęto, że wszyscy (100%) pacjenci z populacji docelowej otrzymają leczenie dazatynibem w ramach rozpatrywanego programu lekowego.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	W analizie klinicznej i ekonomicznej jako komparator dla dazatynibu przyjęto schemat FLAM (fludarabina/cytarabina/mitoksantron).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	W scenariuszu istniejącym w 2015 r. koszt refundacji dazatynibu w ramach chemii niestandardowej wynosi 2 075 348,26 natomiast zgodnie z danymi NFZ za 2013 r. koszt refundacji dazatynibu wynosi 3 059 511 Populacja docelowa przedstawiona w bia wynosi 12 natomiast w oparciu o dane NFZ za 2013 r. wynosi 49 <b>Populacja docelowa jak i scenariusz istniejący jest znacznie niedoszacowany.</b>
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek stosowany w ramach programu lekowego, dostępny dla pacjenta bezpłatnie.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	W niniejszej analizie przyjęto zachowanie aktualnej grupy limitowej dla produktu Sprycel (1059.0,

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		Dazatynib)
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	NIE DOTYCZY	Nie dotyczy.
Czy stwierdzono inne błędy w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	NIE	Brak.
Czy stwierdzono błędy w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	<p><b>Koszt monitorowania dla dazatynibu podawanego w ramach chemioterapii niestandardowej, ustalony w oparciu o świadczenie „okresowa ocena skuteczności chemioterapii” został niewłaściwie oszacowany.</b></p> <p>„Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” zgodnie z załącznik nr 3 do zarządzenia Nr 50/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 lipca 2014 r. może być rozliczana <u>„w okresie trwania leczenia w ramach umowy w rodzaju leczenie szpitalne – chemioterapia”</u> (np.: 07R-1-00XXX-03-03-2012-2014/14).</p> <p>Natomiast program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej rozliczany jest w ramach <u>odrębnej umowy</u> - leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne (np.: 07R-1-00XXX-03-02-2012-2014/14).</p> <p>W ramach produktu kontraktowego: program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej (03.0000.087.02) można rozliczyć <u>jedynie następujące produkty jednostkowe</u>: hospitalizacja związana z wykonaniem programu, hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci, hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu, przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu.</p> <p>Związku z powyższym podając chemioterapię niestandardową nie można rozliczyć monitorowania przypisanego do umowy w rodzaju „leczenie szpitalne – chemioterapia”.</p> <p>Ciężko ustalić w jaki sposób szpital będzie rozliczał koszty monitorowania pacjentów podczas leczenia chemioterapią niestandardową czy będzie to tylko „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” czy może dodatkowo rozliczone zostanie świadczenie „hospitalizacja związana z wykonaniem programu” czy „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu”.</p> <p><b>Jednak niewłaściwie oszacowane koszty monitorowania, (które obok RSS wpływają na oszczędności), znacznie ograniczają wiarygodność uzyskanych wyników w wariancie</b></p>

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		podstawowym analizy wpływu na budżet.

### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 57. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów			
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek *	1. Przewlekła białaczka szpikowa: <b>320 - 470</b> 2. Ostra białaczka limfoblastyczna (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii: <b>31 - 79</b>			
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	<b>Rok</b>	<b>wartość średnia</b>	<b>wartość minimalna</b>	<b>wartość maksymalna</b>
	<b>2015</b>	12	5	24
	<b>2016</b>	12	5	24
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana**	1. Oszacowanie w oparciu o dane NFZ - <b>292 - 333</b> 2. Oszacowanie w oparciu o dane IMS - <b>324 - 365</b>			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący) ***	<b>Rok</b>	<b>wartość średnia</b>	<b>wartość minimalna</b>	<b>wartość maksymalna</b>
	<b>2015</b>	12	5	24
	<b>2016</b>	12	5	24
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) ***				

\*Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, produkt leczniczy Sprycel wskazany jest do leczenia dorosłych pacjentów z:

- noworozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML, ang. *chronic myelogenous leukemia*) z chromosomem Philadelphia (Ph+) w fazie przewlekłej,
- przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, 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, ang. *acute lymphoblastic leukaemia*) z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.

\*\* Przedstawiona przez Wnioskodawcę prognozowana liczba pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną leczonych dazatynibem w ramach ChN w latach 2011 - 2017 wynosi średnio 12-13 pacjentów (wartości skrajne 8-23). Zasadne wydaje się uznanie tych wartości jako populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

\*\*\* Liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku jest według założenia Wnioskodawcy równa liczbie pacjentów w scenariuszu nowym.

#### Komentarz AOTM:

Populację pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (czyli populację pacjentów z ALL (Ph+) u których stosowany jest dazatynib) jest oszacowano w oparciu o dane NFZ (dotyczące liczby zrefundowanych opakowań), a także w oparciu o dane IMS (dotyczące obrotu mierzonego liczbą opakowań w Polsce). Należy jednakże zaznaczyć, że powyższe oszacowanie dotyczy wszystkich pacjentów aktualnie leczonych preparatem Sprycel, w tym pacjentów leczonych dazatynibem w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C92.1)”.

W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki analizy wpływu na budżet dla scenariusza istniejącego, zakładającego brak objęcia refundacją produktu leczniczego Sprycel w ramach wnioskowanego programu lekowego w latach 2015-2016. **Scenariusz istniejący przedstawiono w dwóch wariantach:**

- **Podstawowym** - założono, że dazatynib jest finansowany w ramach Indywidualnego dostępu do leków stosowanych w leczeniu nowotworów (IPLN), który od 1 stycznia 2015 r. zostanie wprowadzony w miejsce chemioterapii niestandardowej.
- **Dodatkowym** - założono, brak refundacji dazatynibu w ramach chemioterapii niestandardowej oraz IPLN. W sytuacji braku możliwości refundacji dazatynibu, u pacjentów kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego stosowana jest chemioterapia schematem FLAM.

Tabela 58. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący [zł]

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący			
	Wariant podstawowy (Dazatynib)		Wariant dodatkowy (FLAM)	
	2015	2016	2015	2016
<b>Scenariusz najbardziej prawdopodobny</b>				
<b>Sprycel (dazatynib)</b>	1 068 366	1 312 878	0	0
Pozostałe koszty*	492 105	539 460	1 034 150	1 072 609
<b>Łącznie</b>	<b>1 560 471</b>	<b>1 852 338</b>	<b>1 034 150</b>	<b>1 072 609</b>
<b>Scenariusz minimalny</b>				
<b>Sprycel (dazatynib)</b>	444 767	536 454	0	0
Pozostałe koszty	204 866	219 926	430 523	436 753
<b>Łącznie</b>	<b>649 633</b>	<b>756 380</b>	<b>430 523</b>	<b>436 753</b>
<b>Scenariusz maksymalny</b>				
<b>Sprycel (dazatynib)</b>	2 075 348	2 503 175	0	0
Pozostałe koszty	955 936	1 026 208	2 008 883	2 037 954
<b>Łącznie</b>	<b>3 031 285</b>	<b>3 529 383</b>	<b>2 008 883</b>	<b>2 037 954</b>

\* w analizie BIA i modelu Wnioskodawcy koszt refundacji schematu FLAM jest przedstawiony jako „pozostałe koszty”.

Produkt leczniczy Sprycel jest obecnie finansowany we wnioskowanym wskazaniu ramach chemioterapii niestandardowej. W scenariuszu istniejącym, wariantcie podstawowym analizy wpływu na budżet, prognozowane wydatki płatnika publicznego związane ze stosowaniem dazatynibu w ramach IPLN w rozważanej populacji docelowej wyniosą od 1,6 mln do 1,8 mln zł (scenariusz najbardziej prawdopodobny) w pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji programu. W scenariuszu minimalnym powyższe koszty kształtują się na poziomie 650 - 756 tys. zł, natomiast w scenariuszu maksymalnym: 3,0 - 3,5 mln zł.

W wariantcie dodatkowym scenariusza podstawowego rozważane jest stosowanie schematu FLAM zamiast dazatynibu w ramach chemioterapii niestandardowej/IPLN. Koszt refundacji technologii alternatywnej dazatynibu, wyniesie płatnika publicznego ok. 1,0 mln zł w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym, 430 - 437 tys. zł w scenariuszu minimalnym oraz ok. 2,0 mln zł w scenariuszu maksymalnym.

Poniższe zestawienie tabelaryczne przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet dla scenariusza nowego, zakładającego objęcie refundacją preparatu Sprycel w ramach programu lekowego: "Leczenie dazatynibem w ostrej białaczce limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+)".

Tabela 59. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy bez RSS (z RSS) [zł]

Kategoria kosztów	Scenariusz nowy	
	2015	2016
<b>Scenariusz najbardziej prawdopodobny</b>		
<b>Sprycel (dazatynib)</b>	1 068 366	1 312 878
Pozostałe koszty	485 542	532 445
<b>Łącznie</b>	<b>1 553 907</b>	<b>1 845 323</b>
<b>Scenariusz minimalny</b>		
<b>Sprycel (dazatynib)</b>	444 767	536 454
Pozostałe koszty	202 134	217 068
<b>Łącznie</b>	<b>646 901</b>	<b>753 522</b>
<b>Scenariusz maksymalny</b>		
<b>Sprycel (dazatynib)</b>	2 075 348	2 503 175

Kategoria kosztów	Scenariusz nowy	
Pozostałe koszty	943 186	1 012 871
<b>Łącznie</b>	<b>3 018 534</b>	<b>3 516 046</b>

W scenariuszu nowym, w pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji programu (2015-2016), prognozowane wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leku Sprycel w rozważanej populacji docelowej wynoszą:

- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym: [ ] zł rocznie (w analizie z/bez uwzględnienia RSS);
- w wariantcie minimalnym: [ ] i 647 - 753 tys. zł rocznie (bez RSS);
- w wariantcie maksymalnym [ ] oraz 3,0 - 3,5 mln zł rocznie (bez RSS).

Tabela 60. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne bez RSS (z RSS) [zł]

Kategoria kosztów	Koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne			
	Wariant podstawowy (Dazatynib)		Wariant dodatkowy (FLAM)	
	2015	2016	2015	2016
<b>Scenariusz najbardziej prawdopodobny</b>				
<b>Sprycel (dazatynib)</b>	0	0	1 068 365,89	1 312 877,77
Pozostałe koszty*	-6 564	-7 015	-548 608,89	-540 164,43
<b>Łącznie</b>	<b>-6 564</b>	<b>-7 015</b>	<b>519 757</b>	<b>772 714</b>
<b>Scenariusz minimalny</b>				
<b>Sprycel (dazatynib)</b>	0	0	444 766,82	536 454,21
Pozostałe koszty	-2 732	-2 858	-228 389,01	-219 684,95
<b>Łącznie</b>	<b>-2 732</b>	<b>-2 858</b>	<b>216 378</b>	<b>316 769</b>
<b>Scenariusz maksymalny</b>				
<b>Sprycel (dazatynib)</b>	0	0	2 075 348,26	2 503 175,30
Pozostałe koszty	-12 751	-13 337	-1 065 697,17	-1 025 082,71
<b>Łącznie</b>	<b>-12 751</b>	<b>-13 337</b>	<b>1 009 651</b>	<b>1 478 092</b>

\* w analizie BIA i modelu Wnioskodawcy koszt refundacji schematu FLAM jest przedstawiony jako „pozostałe koszty”.

Analiza wykazała, że objęcie refundacją preparatu Sprycel w ramach programu lekowego: "Leczenie dazatynibem w ostrej białaczce limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+)" w pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji programu (2015-2016), w wariantcie podstawowym wiązać się będzie z **oszczędnościami** płatnika publicznego w wysokości

- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym: [ ] (z RSS) i 6,5 - 7 tys. zł (bez RSS);
- w scenariuszu minimalnym: [ ] (z RSS) i 2,7 - 2,9 tys. zł (bez RSS);
- w scenariuszu maksymalnym: [ ] (z RSS) i 12,7 - 13,3 tys. zł (bez RSS).

W wariantcie podstawowym analizy wpływu na budżet oszczędności inkrementalne wynikają z mniejszych kosztów monitorowania i diagnostyki w ramach wnioskowanego programu lekowego oraz z niższej ceny produktu leczniczego Sprycel w ramach programu lekowego (instrument podziału ryzyka nie obejmuje Indywidualnego dostępu do leków stosowanych w leczeniu nowotworów).

Wariant dodatkowy analizy wpływu na budżet wykazał, że wprowadzenie refundacji preparatu Sprycel w ramach programu lekowego zamiast refundacji zakładanego w analizie istniejącej schematu FLAM, w pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji programu wiązać się będzie ze wzrostem **wydatków** płatnika publicznego w wysokości:



- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym: ██████████ (z RSS) i 519,8 - 772,7 tys. zł (bez RSS);
- w scenariuszu minimalnym: ██████████ (z RSS) i 216,4 tys. - 316,8 tys. zł (bez RSS);
- w scenariuszu maksymalnym: ██████████ (z RSS) i 1,0 - 1,5 mln zł (bez RSS).

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W związku z ograniczeniami dotyczącymi szacowania wielkości populacji docelowej, dokonano weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań wykorzystując przekazane przez NFZ dane dotyczące liczby pacjentów leczonych dazatynibem oraz imatynibem w ramach chemioterapii niestandardowej w rozpoznaniu ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10 C91.0). Obliczenia wykonano przy użyciu modelu dostarczonego przez wnioskodawcę, modyfikując jedynie wielkość populacji docelowej, pozostałe parametry przyjęto zgodnie z założeniami BIA wnioskodawcy.

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę chorych kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego, oszacowaną w oparciu o prognozowaną liczbę zachorowań na białaczkę limfoblastyczną (dane z Centrum Onkologii) oraz liczbę pacjentów z ALL (Ph+) leczonych dazatynibem w ramach chemioterapii niestandardowej (dane NFZ dla 2013 roku). Na podstawie zestawienia danych NFZ oraz danych Centrum Onkologii obliczono, że odsetek pacjentów z białaczką limfoblastyczną leczonych dazatynibem w ramach chemioterapii niestandardowej w roku 2013 wynosił 2,93%. Przyjęto uproszczone założenie, że roczny wzrost odsetka pacjentów na będzie równy temu z roku 2013.

**Tabela 61. Oszacowanie pacjentów chorych na ALL (Ph+) spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego – obliczenia własne AOTM na podstawie danych NFZ i danych Centrum Onkologii**

Rok	Prognozowana liczba zachorowań na białaczkę limfoblastyczną*	Pacjenci z ALL leczeni dazatynibem w ramach chemioterapii niestandardowej
		2,93%
2013	1671	49
2014	1768	52
2015	1754	51
2016	1695	50

\*Prognoza oparta na obserwowanych cyklach zmienności zachorowalności. Wyznaczenie prognozy przedstawia Tabela 27, str. 49 w BIA Wnioskodawcy.

Prognozowana liczba pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną leczonych dazatynibem, w dwóch pierwszych latach realizacji programu wyniesie 51 w 2015 roku oraz 50 w 2016 roku. Wskazuje to na znaczne niedoszacowanie przedstawionej w BIA liczby pacjentów w populacji docelowej, która według oszacowań Wnioskodawcy wyniesie w latach 2015-2016 12 pacjentów w wariantach najbardziej prawdopodobnym oraz 5 - 24 pacjentów w wariantach skrajnych.

AOTM dokonała ponadto weryfikacji oszacowanie liczby chorych na ALL (Ph+) u których wystąpiła oporność lub nietolerancja wcześniejszej terapii. Zmodyfikowano liczbę pacjentów z ALL leczonych imatynibem w ramach chemioterapii niestandardowej wykorzystując dane przekazane przez NFZ.

Zgodnie z ograniczeniami wskazanymi przez AOTM, szacowanie populacji docelowej wyłącznie w oparciu o liczbę pacjentów z ALL (Ph+) u których wystąpiła oporność lub nietolerancja terapii, nie uwzględnia pozostałych populacji pacjentów opisanych w kryteriach kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego. W związku z tym, liczbę pacjentów z ALL (Ph+) u których wystąpiła oporność lub nietolerancja terapii imatynibem (15 – 41) uzupełniono o otrzymaną przez NFZ, aktualną liczbę pacjentów leczonych dazatynibem, u których stwierdzono całkowitą odpowiedź na leczenie (17 pacjentów).

**Tabela 62. Oszacowanie pacjentów chorych na ALL (Ph+) spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego - obliczenia własne AOTM na podstawie danych NFZ i założeń dotyczących występowania oporności/nietolerancji terapii imatynibem**

Pacjenci u których w 2013 roku stosowany był imatynib w rozpoznaniu ostra białaczka limfoblastyczna	93		
	wartość średnia	wartość minimalna	wartość maksymalna



Liczba pacjentów, u których wystąpi nietolerancja terapii imatynibem (2,4-5% - <i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Glivec</i> ).	3	2	5
Pacjenci chorzy na ALL (Ph+), u których wystąpi oporność terapii: brak odpowiedzi całkowitej na leczenie imatynibem (3,7-7% - <i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Glivec: badanie AAU02, ADE04, AJP01, AUS01 i ADE10</i> ).	5	3	7
Pacjenci chorzy na ALL (Ph+), u których wystąpi oporność terapii: nawrót choroby po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie imatynibem (10-32%, <i>Ravadi 2011</i> ).	20	9	30
Pacjenci chorzy na ALL z chromosom Philadelphia z opornością lub nietolerancją wcześniejszej terapii imatynibem	<b>28</b>	<b>15</b>	<b>41</b>
Pacjenci chorzy na ALL (Ph+), spełniający kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego (dodano populację pacjentów leczonych dazatynibem w ramach chemioterapii niestandardowej, którzy uzyskali CR (dane NFZ dla 2013 roku)	<b>28 + 17 (45)</b>	<b>15 + 17 (32)</b>	<b>41 + 17 (58)</b>

Oszacowana populacja docelowa z ALL (Ph+), spełniająca kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu wynosi od 32 do 58 pacjentów w 2015 r. natomiast w roku 2016 populacja wyniesie od 15 do 41 pacjentów (spadek liczby pacjentów w 2016 roku wynika z nieuwzględnienia pacjentów leczonych dazatynibem w ramach chemioterapii niestandardowej, którzy uzyskali CR).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet uzyskane po modyfikacji parametrów dotyczących populacji docelowej. Do obliczenia wariantu najbardziej prawdopodobnego wykorzystano liczbę pacjentów oszacowaną dla lat 2015 – 2016 (tabela 61).

**Tabela 63. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne bez RSS (z RSS) [zł] – obliczenia własne AOTM**

Kategoria kosztów	Koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne			
	Wariant podstawowy (Dazatynib)		Wariant dodatkowy (FLAM)	
	2015	2016	2015	2016
<b>Scenariusz najbardziej prawdopodobny</b>				
<b>Sprycel (dazatynib)</b>	0	0	4 476 456	5 311 491
Pozostałe koszty*	-27 502	-28 228	-2 298 673	-2 165 997
<b>Łącznie</b>	<b>-27 502</b>	<b>-28 228</b>	<b>2 177 783</b>	<b>3 145 494</b>

\*w analizie BIA i modelu Wnioskodawcy koszt refundacji schematu FLAM jest przedstawiony jako „pozostałe koszty”.

Na podstawie obliczeń własnych AOTM wykazano, że w związku z podjęciem pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Sprycel (dazatynib) w ramach programu lekowego: "Leczenie dazatynibem w ostrej białaczce limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+)", w scenariuszu prawdopodobnym wariantu podstawowego, koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego obniżą się o [ ] i 27 - 28 tys. zł w wariantcie bez RSS.

W wariantcie dodatkowym analizy przedstawiono konsekwencje wprowadzenia refundacji preparatu Sprycel w ramach programu lekowego zamiast refundacji zakładanego w analizie istniejącej schematu FLAM. W pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji programu będzie się to wiązać ze wzrostem wydatków płatnika publicznego w wysokości [ ] oraz 2,2 - 3,1 mln zł w wariantcie bez RSS.

Obliczenia własne AOTM wykazały, że wzrost liczebności populacji docelowej będzie wiązał się:

- ze wzrostem oszczędności dla płatnika publicznego, wynikających z wprowadzenia refundacji dazatynibu w ramach programu lekowego zamiast z chemioterapii niestandardowej/ IPLN;
- ze wzrostem wydatków dla płatnika publicznego, wynikających z wprowadzenia refundacji preparatu Sprycel w ramach programu lekowego zamiast refundacji zakładanego w analizie istniejącej schematu FLAM.

## Analiza wrażliwości

Przeprowadzono obliczenia własne dla wariantu dodatkowego w oparciu o założenia zaczerpnięte z opracowania [redacted] Nelarabina (Atriance®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) oraz chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (T-LBL), u których nie było reakcji na wcześniejsze leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu komórek krwiotwórczych – analiza ekonomiczna dla leku sierocego Atriance® stosowanego w chorobie rzadkiej. Instytut Arcana, Kraków 2014, uwzględniając koszt [w PLN]:

- chemioterapii FLAM (1 cykl): 2 122,77;
- hospitalizacji w czasie oraz po podaniu chemioterapii FLAM: 18 928,00;
- okresowej oceny skuteczności chemioterapii FLAM: 260.

Szczegółowe założenia dotyczące wyliczenia kosztów podania i samego schematu FLAM przedstawiono w Rozdziale 4.5.4. Obliczenia własne Agencji.

Obliczenia wykonano w oparciu o liczbę pacjentów oszacowaną dla lat 2015 – 2016 (tabela 61).

**Tabela 64. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne bez RSS (z RSS) [zł] – obliczenia własne AOTM**

Kategoria kosztów	Koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne	
	Wariant dodatkowy scenariusza istniejącego (FLAM)	
	2015	2016
<b>Scenariusz najbardziej prawdopodobny</b>		
<b>Sprycel (dazatynib)</b>	4 476 456 [redacted]	5 311 491 [redacted]
Koszty dodatkowe*	-857 825	-753 401
<b>Łącznie</b>	<b>3 618 631</b> [redacted]	<b>4 558 090</b> [redacted]

\*w analizie BIA i modelu Wnioskodawcy koszt refundacji schematu FLAM jest przedstawiony jako „pozostałe koszty”.

Na podstawie przeprowadzonej przez AOTM analizy wrażliwości wykazano, że stosowanie schematu FLAM w przypadku braku refundacji dazatynibu, wiązałoby się ze wzrostem wydatków inkrementalnych z perspektywy płatnika publicznego o [redacted] i 3,6 - 4,6 mln zł w wariantcie bez RSS.

### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy jest ocena wpływu na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia wprowadzenia refundacji w ramach programu lekowego produktu leczniczego Sprycel® (dazatynib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL, ang. acute lymphoblastic leukemia) z chromosomem Philadelphia (Ph+).

Populację docelową wskazaną we wniosku stanowią pacjenci, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego: „Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+) (ICD-10 C91.0).

W analizie przyjęto zachowanie aktualnej grupy limitowej dla produktu Sprycel (1059.0, Dazatynib).

#### Wyniki analizy wnioskodawcy:

Analiza wykazała, że objęcie refundacją preparatu Sprycel w ramach programu lekowego: "Leczenie dazatynibem w ostrej białaczce limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+)" w pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji programu (2015-2016), w wariantcie podstawowym wiązać się będzie z oszczędnościami płatnika publicznego w wysokości

- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym: [redacted] i 6,5 - 7 tys. zł (bez RSS);
- w scenariuszu minimalnym: [redacted] i 2,7 - 2,8 tys. zł (bez RSS);
- w scenariuszu maksymalnym: [redacted] i 12,7 - 13,3 tys. zł (bez RSS).

Niewłaściwe oszacowane koszty monitorowania, ograniczają wiarygodność uzyskanych wyników w wariancie podstawowym analizy wpływu na budżet.

Wariant dodatkowy analizy wpływu na budżet wykazał iż wprowadzenie refundacji preparatu Sprycel w ramach programu lekowego zamiast refundacji zakładanego w analizie istniejącej schematu FLAM, w pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji programu wiązać się będzie ze wzrostem wydatków płatnika publicznego w wysokości:

- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym: [redacted] i 519,7 - 772,7 tys. zł (bez RSS);
- w scenariuszu minimalnym: [redacted] i 216,4 tys. - 316,8 tys. zł (bez RSS);
- w scenariuszu maksymalnym: [redacted] i 1,0 - 1,5 mln zł (bez RSS).

### Obliczenia własne Agencji

W związku z ograniczeniami dotyczącymi szacowania wielkości populacji docelowej, dokonano weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań wykorzystując przekazane przez NFZ dane dotyczące liczby pacjentów leczonych dazatynibem oraz imatynibem w ramach chemioterapii niestandardowej w rozpoznaniu ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10 C91.0).

Na podstawie obliczeń własnych AOTM wykazano, że w związku z podjęciem pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Sprycel (dazatynib) w ramach programu lekowego: "Leczenie dazatynibem w ostrej białaczce limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+)", w scenariuszu prawdopodobnym wariantu podstawowego, koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego obniżą się o [redacted] i 27 - 28 tys. zł w wariancie bez RSS.

W wariancie dodatkowym analizy przedstawiono konsekwencje wprowadzenia refundacji preparatu Sprycel w ramach programu lekowego zamiast refundacji zakładanego w analizie istniejącej schematu FLAM. W pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji programu będzie się to wiązać ze wzrostem wydatków płatnika publicznego w wysokości [redacted] oraz 2,2 - 3,1 mln zł w wariancie bez RSS.

Obliczenia własne AOTM wykazały, że wzrost liczebności populacji docelowej będzie wiązał się:

- ze wzrostem oszczędności dla płatnika publicznego, wynikających z wprowadzenia refundacji dazatynibu w ramach programu lekowego zamiast z chemioterapii niestandardowej/ IPLN;
- ze wzrostem wydatków dla płatnika publicznego, wynikających z wprowadzenia refundacji preparatu Sprycel w ramach programu lekowego zamiast refundacji zakładanego w analizie istniejącej schematu FLAM.

## 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Zgodnie z ChPL dawkowanie dazatynibu wynosi 140 mg raz na dobę, natomiast wydaje się, że uzgodniony program lekowy dopuszcza stosowanie dawki 70 mg dwa razy na dobę.

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Przedmiotem analizy jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z refundacji stosowania preparatu Sprycel (dazatynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+).

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie polegające na rozpowszechnianiu wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach wynikających ze stosowania produktów tańszych niż limit. Rozpowszechnianie informacji o tańszych odpowiednikach miało na celu zapoznanie społeczeństwa z korzyściami tj. jak oszczędności dla pacjenta i płatnika wynikającymi ze stosowania produktów tańszych niż limit.

Założonym efektem upowszechniania takich informacji są oszczędności wynikające ze zmiany struktury sprzedaży w określonej grupie limitowej. Nastąpi wzrost udziału w rynku leków tańszych, co doprowadzi do obniżenia podstawy limitu co będzie stanowiło mechanizm generujący oszczędności dla płatnika. Ponadto, przed przesunięciem podstawy limitu na najtańszy lek w grupie limitowej również zostaną wygenerowane oszczędności poprzez finansowanie leków tańszych niż limit. Jako dodatkowy efekt, podaje się wzrost konkurencyjności cenowej i presja na obniżenie cen przez producentów leków o wyższych cenach.

#### Kluczowe założenia analizy:

- Horyzont czasowy analizy wynosi 2 lata, roczny koszt inkrementalny wynikający z zastosowania interwencji oszczędnościowej jest taki sam w obu latach;
- Wszystkie produkty finansowane w maju 2014 na podstawie aktualnego obwieszczenia (z dn. 23 kwietnia 2014 r.) będą podlegały nadal finansowaniu i urzędowe ceny zbytu nie ulegną zmianie;
- Podatek VAT zostanie na poziomie 8% a marża hurtowa a analizowanym horyzoncie czasowym wyniesie 5%;
- Struktura sprzedaży produktów w danej grupie limitowej nie ulegnie zmianie, zgodnie z dostępnymi danymi NFZ o ilości z refundowanych opakowań jednostkowych za okres ostatnich 12 msc (marzec 2013 – luty 2014) a osiągnięta struktura sprzedaży utrzyma się bez zmian przez kolejne dwa lata;
- Roczny budżet refundacji NFZ na finansowanie leków dostępnych w ramach refundacji jest równy budżetowi planowanemu na rok 2014;
- Interwencja polega na upowszechnieniu wśród pacjentów informacji o tańszych odpowiednikach i rozpoczyna się w dowolnym momencie wybranym przez Ministerstwo Zdrowia;
- Efektem interwencji jest przejście przez produkt o najniższej cenie detalicznej w przeliczeniu na DDD (lub jednostkę wyrobu medycznego) 15,1% obrotu ilościowego zrealizowanego w tej grupie limitowej;
- Ze względów administracyjnych praktyczne wejście w życie skutków proponowanej interwencji w postaci formalnego przesunięcia podstawy limitu nastąpi najwcześniej po 3 pełnych miesiącach licząc od momentu, w którym sprzedaż leku najtańszego w grupie wzrośnie do poziomu 15,1% (zgodnie z art. 15 ust 4 ustawy refundacyjnej, który mówi, że do wyznaczenia podstawy limitu wykorzystywane są dane sprzedażowe z miesiąca poprzedzającego o 3 miesiące ogłoszenie obwieszczenia refundacyjnego);
- Jako punkt wyjściowy dla przeprowadzenia symulacji skutków wprowadzenia proponowanego rozwiązania oszczędnościowego przyjęto moment, w którym następuje publikacja obwieszczenia z przesuniętą w wyniku wdrożenia interwencji podstawą limitu na produkt o najniższej cenie detalicznej za DDD/jednostkę wyrobu medycznego.

Skutki przeprowadzenia proponowanego rozwiązania oszczędnościowego przedstawiono na przykładzie grupy limitowej nr 204.0, *Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych*.

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała, że podjęcie decyzji o refundacji produktu leczniczego Sprycel w ramach wnioskowanej kategorii dostępności (program lekowy) spowoduje zwiększenie wydatków płatnika publicznego. Wzrost wydatków z budżetu NFZ, uzyskany przy założeniu wprowadzenia refundacji preparatu Sprycel wyniesie [ ] i wygenerowany będzie w drugim roku finansowania wnioskowanej technologii. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki zastosowania rozwiązania oszczędnościowego tylko w w jednej grupie limitowej. Poniższe rozwiązanie prowadzi do oszczędności w wysokości 1,26 mln rocznie, a więc przewyższa szacowany koszt w BIA związany z finansowaniem produktu Sprycel.

Tabela 65. Prognoza rocznych wydatków i oszczędności płatnika po wdrożeniu interwencji oszczędnościowej w grupie limitowej 204.0

Grupa limitowa	Roczna kwota refundacji		Koszt inkrementalny	
	Brak rozwiązania (PLN)	Rozwiązanie oszczędnościowe (PLN)	Zmiana kwotowa (PLN)	Zmiana procentowa (%)
<b>Scenariusz pesymistyczny 204.0</b>	15 429 136 zł	14 173 997 zł	- 1 255 138 zł	-8,13% zł

W scenariuszu bazowym założono, że przeprowadzona interwencja generuje w budżecie NFZ przeznaczonym na refundację apteczną leków, odsetek oszczędności w wysokości 2,71%. Mniejszy odsetek oszczędności w stosunku do grupy limitowej 204.0, wynika z faktu, że na liście leków refundowanych znajdują się grupy limitowe które już posiadają limity ustalone dla najtańszych produktów w grupie. W opraciu o planowany na 2014 r. budżet NFZ na refundację produktów leczniczych dostępnych w aptece

na receptę, obliczono, że proponowana interwencja w obrębie wszystkich grup limitowych wygeneruje w budżecie przeznaczonym na refundację apteczną oszczędności w wysokości 220 mln rocznie. Natomiast w przypadku scenariusza optymistycznego założono, że przeprowadzona interwencja generuje odsetek oszczędności równy odsetkowi uzyskanemu w grupie limitowej 204.0: 8,13%. W oparciu o powyższe założenie obliczono że wspomiana interwencja wygeneruje w budżecie NFZ przeznaczonym na refundację apteczną oszczędności w wysokości ok. 661 mln rocznie.

**Tabela 66. Prognoza rocznych wydatków i oszczędności płatnika po wdrożeniu interwencji oszczędnościowej w budżecie NFZ przeznaczonym na refundację apteczną leków**

Rok realizacji programu:	Roczny koszt refundacji bez interwencji	Zmiana procentowa (%)	Roczny koszt refundacji po wprowadzeniu interwencji	Koszt inkrementalny (PLN)
<b>Scenariusz bazowy</b>	8 119 385 000 zł	-2,71%	7 899 218 180 zł	- 220 166 820 zł
<b>Scenariusz optymistyczny</b>	8 119 385 000 zł	-8,13%	7 458 884 540 zł	- 660 500 460 zł

Z oszacowań wnioskodawcy wynika, iż wdrożenie rozwiązań przedstawionych w analizie racjonalizacyjnej, polegających na upowszechnianiu wśród pacjentów informacji o tańszych odpowiednikach od limitu może pozwolić na uwolnienie środków publicznych w wysokości przewyższającej szacowane w analizie wpływu na budżet wydatki płatnika publicznego na refundację leku Sprycel (dazatynib).

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+). Wytyczne postępowania klinicznego rekomendują stosowanie dazatynibu w leczeniu ALL Ph+ (NCCN 2014, NCI 2014, ASCO 2013), w ramach terapii podtrzymującej po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych (PUO 2013), inne jedynie tylko i wyłącznie w ramach stosowania w badaniach klinicznych (PBCN 2011).

### 9.2. Rekomendacje refundacyjne

Wnioskodawca i analityk agencji odnalazł 8 rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania dazatynibu w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 67. Rekomendacje refundacyjne**

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Typ	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Haute Autorite de Sante (HAS)  Francja 2007	Finansowanie dazatynibu w terapii pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z Ph+ w przypadku oporności lub nietolerancji na wcześniejsze leczenie	Pozytywna	<u>Zalecenia:</u> HAS <b>rekomenduje</b> finansowanie dazatynibu (refundacja 100%) w ramach wykazu leków refundowanych (leki początkowo przepisywane w lecznictwie 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) <u>Uzasadnienie:</u> 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..



Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Typ	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
College voor zorgverzekeringen (CVZ) Holandia 2007	Finansowanie dazatynibu w populacji ALL Ph+	Pozytywna	<u>Zalecenia:</u> CVZ <b>rekomenduje</b> finansowanie dazatynibu w ramach załącznika 1B ubezpieczenia zdrowotnego (produkty bez substytutów, brak limitów refundacyjnych). <u>Uzasadnienie:</u> Dazatynib 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 imatynib 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 skuteczność..
Fundacio Institut Catala de Farmacologia (FICF) Hiszpania 2007	Finansowanie dazatynibu w leczeniu ALL Ph+	Pozytywna	<u>Zalecenia:</u> FICF <b>rekomenduje</b> umieszczenie dazatynibu w wykazie, jakkolwiek w przełomie limfoblastycznym CML i Ph+ ALL odpowiedź jest mniejsza niż innych fazach CML i utrzymuje się krótko. Ponadto podkreśla się częste występowanie ciężkiej neutropenii i trombocytopenii oraz wysięku w płucnej
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Australia 2007	Finansowanie dazatynibu u pacjentów z ALL Ph+ lub ALL z transkrytem kinazy BCR-ABL u pacjentów opornych lub z nawrotem po wcześniejszej terapii	Pozytywna	<u>Zalecenia:</u> PBAC <b>rekomenduje</b> finansowanie dazatynibu pacjentów z ALL Ph+ lub ALL z transkrytem kinazy BCR-ABL u pacjentów opornych lub z nawrotem po wcześniejszej terapii <u>Uzasadnienie:</u> Pozytywna rekomendacja dotyczy leku sierocego stanowiącego jedyną opcję terapeutyczną szczególnie w populacji pacjentów z białaczką po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia, w tym terapii imatynibem. Wyniki badań klinicznych wykazały ratunkowy charakter terapii u większości pacjentów (54% pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź cytogenetyczną po 32 tygodniach, a 22% przeżyło bez objawów progresji). Uzyskany współczynnik efektywności kosztowej był bardzo wysoki i niepewny.
The Scottish Medicines Consortium (SMC) Szkocja 2007	Finansowanie dazatynibu u pacjentów z ALL Ph+ w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii	Negatywna	<u>Zalecenia:</u> SMC <b>nie rekomenduje</b> finansowania dazatynibu w leczeniu osób dorosłych z Ph+ ALL w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii. <u>Uzasadnienie:</u> Jakkolwiek terapia dazatynibem pozwala na uzyskanie odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej u pacjentów nie odpowiadających lub nie tolerujących 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..
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) Walia 2007	Finansowanie dazatynibu w leczeniu dorosłych z ALL Ph+ w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii	Negatywna	<u>Zalecenia:</u> AWMSG <b>nie rekomenduje</b> stosowania dazatynibu w ramach NHS w leczeniu dorosłych z Ph+ ALL i limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego (LB-CML) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii. <u>Uzasadnienie:</u> Na podstawie dostępnych dowodów AWMSG stwierdza, że dazatynib nie zapewnia kosztowo-efektywnego wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej w leczeniu LB-CML i Ph+ ALL. Przedstawiony model ekonomiczny opiera się na szeregu istotnych i nieuzasadnionych założeń, jego wiarygodność jest ograniczona. Brak jest opublikowanych randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących dazatynib z obowiązującymi opcjami terapeutycznymi leczenia dla pacjentów z Ph+ ALL. W opinii AWMSG dazatynib nie spełnia kryteriów dla umowy podziału ryzyka (shared-care agreement).
Regional Drug and Therapeutics Centre Newcastle (RDTC) Wielka Brytania 2008	Finansowanie dazatynibu w leczeniu dorosłych z ALL Ph+	Pozytywna z ograniczeniami	<u>Zalecenia:</u> Dazatynib 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 dazatynibem w tej grupie pacjentów są jednak małe oraz istnieje niewielkie prawdopodobieństwo, że wymagania dotyczące efektywności kosztowej zostaną spełnione. Dowody naukowe w odniesieniu do stosowania dazatynibu 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 dazatynib nie jest opcją kosztowo-efektywną w populacji z Ph+ ALL zgodnej z zarejestrowanymi wskazaniami, dlatego jego stosowanie nie jest zalecane z wyjątkiem pacjentów, którzy będą czerpać największe korzyści (obecnie dostępne dowody nie pozwalają na ich dokładną identyfikację).



Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Typ	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Committee to Evaluate Drugs (CED) Kanada 2011	Finansowanie dazatynibu u dorosłych pacjentów z ALL Ph+ z opornością na leczenie imatynibem	Pozytywna z ograniczeniami	<p><b>Zalecenia:</b> CED <b>rekomenduje</b> finansowanie dazatynibu 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 &gt;7dni.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Decyzję CED uzasadnia faktem, iż dazatynib oferuje możliwość leczenia pacjentów, którzy nie odpowiadają na bądź nie tolerują leczenia standardowego. CED podkreśla, iż:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Istnieją 2 podstawowe badania, w których oceniano stosowanie dazatynibu w leczeniu Ph+ ALL. Pacjenci włączeni do tych badań nie uzyskali odpowiedzi bądź nie tolerowali skutków ubocznych leczenia imatynibem, leku powszechnie stosowanego w leczeniu tej choroby.</li> <li>-W obu badaniach dazatynib nie był bezpośrednio porównywany z placebo lub aktywnym komparatorem, stąd nie można wyciągnąć żadnych wniosków na temat jego względnej skuteczności. Z badań wynika jednak, że znaczna część pacjentów odpowiedziała na leczenie.</li> <li>-Pacjenci w badaniach mieli również dłuższy czas przeżycia niż można by oczekiwać w przypadku braku terapii dazatynibem.</li> <li>-Przed wprowadzeniem dazatynibu do obrotu, u pacjentów nie odpowiadających bądź nietolerujących imatynibu stosowana była wyłącznie opieka paliatywna.</li> <li>-Trudno jest ocenić stosunek korzyści do kosztu dazatynibu. Oczekuje się, że liczba pacjentów kwalifikujących się do takiego leczenia będzie ograniczona.</li> <li>-Dostępne dowody sugerują, że dazatynib zapewnia korzyści kliniczne w Ph+ ALL u pacjentów, którzy nie mogą korzystać z imatynibu i zapewnia możliwość leczenia pacjentów, dla których nie ma innej alternatywy..</li> </ul>

### 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie odnalezionych wytycznych postępowania klinicznego oraz rekomendacji refundacyjnych. Łącznie, odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych oraz 8 rekomendacji refundacyjnych. Wytyczne postępowania klinicznego rekomendują stosowanie dazatynibu w leczeniu ALL Ph+ (NCCN 2014, NCI 2014, ASCO 2013), w ramach terapii podtrzymującej po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych (PUO 2013), inne jedynie tylko i wyłącznie w ramach stosowania w badaniach klinicznych (PBCN 2011). Dwie z siedmiu odnalezionych rekomendacji refundacyjnych nie zalecają stosowania dazatynibu w ALL Ph+ z uwagi na zbyt wysokie koszty leczenia i nieopłacalność terapii (SMC 2007, AWMSG 1007), natomiast pozostałe wytyczne rekomendują finansowanie dazatynibu we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 68. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące stosowania dazatynibu w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+)

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja				Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna		
Rekomendacje kliniczne	USA	NCCN 2014	+				
	USA	NCI 2014	+				
	Polska	PUO 2013		+		Dazatynib jest zalecany do stosowania w terapii podtrzymującej po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych	
	USA	ASCO 2013	+				
	Niemcy	DGHO 2012		+		Niektóre badania wykazały że stosowanie dazatynibu pozwala osiągnąć dobre efekty terapeutyczne	
	Wielka Brytania	PBCN 2011			+	Inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI) drugiej generacji (dazatynib, nilotinib) wykazują aktywność kliniczną jako terapia ratunkowa w przypadku opornej lub nawrotowej ALL, jednak obecnie nie są rekomendowane poza stosowaniem w badaniach klinicznych	
	Kanada	CCO 2008			+	Zalecane jest stosowanie imatynibu w ramach terapii indukcyjnej u pacjentów z ALL Ph+, u których , którzy nie byli leczeni wcześniej inhibitorami kinazy tyrozynowej (imatynibem lub dazatynibem).	

Rekomendacje refundacyjne	Francja	HAS 2007	+			
	Holandia	CVZ 2007	+			
	Hiszpania	FICF 2007	+			
	Australia	PBAC 2007	+			
	Szkocja	SMC 2007			+	Zbyt wysokie koszty leczenia w stosunku do korzyści zdrowotnych.
	Walia	AWMSG 2007			+	Dazatynib nie zapewnia kosztowo efektywnego wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej w leczeniu ALL Ph+.
	Wielka Brytania	RDTG		+		Tylko pacjenci, którzy będą czerpać największe korzyści
	Kanada	CED 2011		+		Organizacja kanadyjska rekomenduje stosowanie dazatynibu w ramach ramach <i>Exceptional Access Program</i> (EAP) u dorosłych pacjentów z ALL Ph+, u których zanotowano oporność na leczenie imatynibem (w dawce 600 mg/dzień) lub u których wystąpiły niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub toksyczność hematologiczna stopnia 4. trwające > 7 dni

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Sprycel w dawce 20 mg finansowany jest ze środków publicznych w 14 spośród 30 krajów UE i EFTA, ze 100% odpłatnością systemu ubezpieczeń. Wnioskowana technologia finansowana jest z 2 spośród 7 krajów z podobym do Polski poziomem PKB: w Grecji oraz Portugalii. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 69. Warunki finansowania leku Sprycel (dazatynib) w dawce 20 mg ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	wnioski o indywidualne leczenie pacjentów	nie
Belgia	100%	brak ograniczeń	nie
Bułgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	100%	brak ograniczeń	nie
Dania	100%	brak ograniczeń	nie
<b>Estonia</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Finlandia	100%	brak ograniczeń	nie
Francja	100%	brak ograniczeń	nie
<b>Grecja</b>	<b>100%</b>	<b>brak ograniczeń</b>	<b>nie</b>
Hiszpania	100%	brak ograniczeń	nie
Holandia	100%	brak ograniczeń	nie
Irlandia	100%	brak ograniczeń	nie
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Litwa</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Luksemburg	100%	brak ograniczeń	nie
<b>Łotwa</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	100%	brak ograniczeń	nie
Norwegia	100%	brak ograniczeń	nie
<b>Portugalia</b>	<b>100%</b>	<b>brak ograniczeń</b>	<b>tak</b>
Rumunia	100%	brak ograniczeń	nie
<b>Słowacja</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Słowenia	100%	brak ograniczeń	nie
Szwajcaria	100%	brak ograniczeń	nie
Szwecja	100%	2L leczenia	nie
<b>Węgry</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
W k. Brytania	100%	brak ograniczeń	nie
Włochy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

Tabela poniżej przedstawia poziom refundacji leku Sprycel w poszczególnych krajach UE i UEFTA. Sprycel w dawce 50 mg jest finansowany w 25 krajach w każdym ze 100% poziomem refundacji ze strony płatnika. Wnioskowana technologia finansowana jest z 6 spośród 7 krajów z podobym do Polski poziomem PKB: w Estonii, Grecji, Litwie, Łotwie, w Portugalii oraz na Węgrzech. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 70. Warunki finansowania leku Sprycel (dazatynib) w dawce 50 mg ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	wnioski o indywidualne leczenie pacjentów	nie
Belgia	100%	brak ograniczeń	nie
Bułgaria	100%	brak ograniczeń	nie
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	100%	brak ograniczeń	nie
Dania	100%	brak ograniczeń	nie
<b>Estonia</b>	<b>100%</b>	<b>brak ograniczeń</b>	<b>nie</b>
Finlandia	100%	brak ograniczeń	nie
Francja	100%	brak ograniczeń	nie
<b>Grecja</b>	<b>100%</b>	<b>brak ograniczeń</b>	<b>nie</b>
Hiszpania	100%	brak ograniczeń	nie
Holandia	100%	brak ograniczeń	nie
Irlandia	100%	brak ograniczeń	nie
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Litwa</b>	<b>100%</b>	<b>u pacjentów którzy wykazali oporność wcześniejszego leczenia imatynibem</b>	<b>nie</b>
Luksemburg	100%	brak ograniczeń	nie
<b>Łotwa</b>	<b>100%</b>	<b>brak ograniczeń</b>	<b>nie</b>
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	100%	brak ograniczeń	nie
Norwegia	100%	brak ograniczeń	nie
<b>Portugalia</b>	<b>100%</b>	<b>brak ograniczeń</b>	<b>tak</b>
Rumunia	100%	brak ograniczeń	nie
<b>Słowacja</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Słowenia	100%	brak ograniczeń	nie
Szwajcaria	100%	brak ograniczeń	nie
Szwecja	100%	2L leczenia	nie
<b>Węgry</b>	<b>100%</b>	<b>brak ograniczeń</b>	<b>nie</b>
Wlk. Brytania	100%	brak ograniczeń	nie
Włochy	100%	brak ograniczeń	tak

Sprycel w dawce 80 mg jest finansowany z w 7 krajach UE i UEFTA ze 100% refundacją. Lek w dawce 80 mg finansowany jest w 1 spośród 7 krajów o podobnym poziomie PKB do Polski: w Portugalii. Szczegółowe dane na temat ceny oraz instrumentów dzielenia ryzyka przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 71. Warunki finansowania leku Sprycel (dazatynib) w dawce 80 mg ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	wnioski o indywidualne leczenie pacjentów	nie
Belgia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	100%	brak ograniczeń	nie
<b>Estonia</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Finlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Grecja</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Hiszpania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Irlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Litwa</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Luksemburg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Łotwa</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	100%	brak ograniczeń	nie
Norwegia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Portugalia</b>	<b>100%</b>	<b>brak ograniczeń</b>	<b>tak</b>
Rumunia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Słowacja</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Słowenia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

Szwajcaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	100%	2L leczenia	nie
<b>Węgry</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Wlk. Brytania	100%	brak ograniczeń	nie
Włochy	100%	brak ograniczeń	tak

Sprycel w dawce 100 mg finansowany jest w 17 krajach ze 100 poziomem refundacji, natomiast tylko w trzech na 7 z podobnym poziomem PKB do Polski: w Grecji, Portugalii i na Węgrzech.

Tabela 72. Warunki finansowania leku Sprycel (dazatynib) w dawce 100 mg ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	wnioski o indywidualne leczenie pacjentów	nie
Belgia	100%	brak ograniczeń	nie
Bułgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	100%	brak ograniczeń	nie
<b>Estonia</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Finlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	100%	brak ograniczeń	nie
<b>Grecja</b>	<b>100%</b>	<b>brak ograniczeń</b>	<b>nie</b>
Hiszpania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	100%	brak ograniczeń	nie
Irlandia	100%	brak ograniczeń	nie
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Litwa</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Luksemburg	100%	brak ograniczeń	nie
<b>Łotwa</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	100%	brak ograniczeń	nie
Norwegia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Portugalia</b>	<b>100%</b>	<b>brak ograniczeń</b>	<b>tak</b>
Rumunia	100%	brak ograniczeń	nie
<b>Słowacja</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Słowenia	100%	brak ograniczeń	nie
Szwajcaria	100%	brak ograniczeń	nie
Szwecja	100%	2L leczenia	nie
<b>Węgry</b>	<b>100%</b>	<b>brak ograniczeń</b>	<b>nie</b>
Wlk. Brytania	100%	brak ograniczeń	nie
Włochy	100%	brak ograniczeń	tak

Sprycel w dawce 140 mg finansowany jest w 9 krajach UE i EFTA, w każdym ze 100% poziomem refundacji. Wnioskowana technologia w dawce 140 mg refundowana jest w 2 z 7 krajów o podobnym poziomie PKB do Polski: w Portugalii i na Węgrzech.

Tabela 73. Warunki finansowania leku Sprycel (dazatynib) w dawce 140 mg ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	wnioski o indywidualne leczenie pacjentów	nie
Belgia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	100%	brak ograniczeń	nie
<b>Estonia</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Finlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	100%	brak ograniczeń	nie
<b>Grecja</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Hiszpania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Irlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Litwa</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Luksemburg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Łotwa</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	100%	brak ograniczeń	nie

Norwegia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Portugalia</b>	<b>100%</b>	<b>brak ograniczeń</b>	<b>tak</b>
Rumunia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
<b>Słowacja</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>	<b>nie dotyczy</b>
Słowenia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	100%	2L leczenia	nie
<b>Węgry</b>	<b>100%</b>	<b>brak ograniczeń</b>	<b>nie</b>
Wlk. Brytania	100%	brak ograniczeń	nie
Włochy	100%	brak ograniczeń	tak

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Sprycel w dawce 20 mg finansowany jest ze środków publicznych w 14 spośród 30 krajów UE i EFTA, ze 100% odpłatnością systemu ubezpieczeń, w dawce 50 mg w 25 krajach w każdym ze 100% poziomem refundacji, w dawce 80 mg jest refundowany w 7 krajach, w dawce 100 mg finansowany jest w 17 krajach natomiast w dawce 140 mg w 9 krajach UE i EFTA. W każdej z dawek lek refundowany jest ze 100% odpłatnością systemu ubezpieczeń.

Wnioskodawana technologia w dawce 20mg finansowana jest z budżetu płatnika w Grecji i Portugalii spośród 7 krajów o zbliżonym do Polski PKB<sup>1</sup>, w dawce 50 mg w Estonii, Grecji, Litwie, Łotwie, w Portugalii oraz na Węgrzech, w dawce 80 mg jedynie w Portugalii, w dawce 100 mg w trzech krajach: w Grecji, Portugalii i na Węgrzech, natomiast w dawce 140 mg analizowana technologia refundowana jest w 2 z 7 krajów o podobnym poziomie PKB do Polski: w Portugalii i na Węgrzech. Szczegółowe informacje na temat refundacji, poziomów odpłatności, ograniczeń oraz zastosowanych RSS przedstawiono w tabelach powyżej.

## 11. Opinie ekspertów

Do dnia 26 września 2014 roku, żaden z ekspertów nie przesłał opinii w przedmiotowej sprawie.

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktów leczniczych

- 1) Sprycel (dasatynibum), tab. powl., 20 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909990621323
- 2) Sprycel (dasatynibum), tab. powl., 50 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909990621354
- 3) Sprycel (dasatynibum), tab. powl., 80 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990818631
- 4) Sprycel (dasatynibum), tab. powl., 100 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990671601
- 5) Sprycel (dasatynibum), tab. powl., 140 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990818655

stosowany w ramach programu lekowego: „Leczenie dasatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)”, został przekazany do AOTM dnia 22 sierpnia 2014 r. pismem znak MZ-PLA-460-21381-5/DJ/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.). Jako uzasadnienie wniosku przekazano również komplet analiz farmakoekonomicznych.

### Problem zdrowotny

Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, ang. acute lymphoblastic leukemia) stanowią heterogenną pod względem cech morfologicznych, immunologicznych, cytogenetycznych i molekularnych grupę złośliwych nowotworowych chorób krwi, które charakteryzują się klonalną proliferacją komórek progenitorowych pochodzących z linii limfocytów B lub T w szpiku kostnym, krwi i innych organach. Transformacja nowotworowa może nastąpić na każdym etapie kolejnych stadiów różnicowania prawidłowej linii limfoidalnej. Podtyp ostrej białaczki szpikowej z chromosomem Philadelphia powstaje na skutek translokacji na długich

<sup>1</sup> W odniesieniu do art. 31g ust. 2 pkt 6 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz danych Eurostat za rok 2012 informujemy, że za „kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej” Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski. W związku z powyższym w 2014 roku są to: **Estonia, Łotwa, Litwa, Węgry, Chorwacja, Słowacja, Grecja, Portugalia.**



ramionach chromosomów 9 i 22, t(9; 22)(q34; q11). W wyniku połączenia fragmentów 2 genów: ABL z chromosomu 9 oraz BCR z chromosomu 22, powstaje fuzyjny gen BCR-ABL. Produktem jego niekontrolowanej ekspresji jest kinaza tyrozynowa. Odpowiada ona za przenoszenie sygnału od błonowych receptorów cytokin do jądra komórkowego. Stała obecność białka fuzyjnego w cytoplazmie imituje sygnał do rozmnażania komórki. Chromosom Ph występuje tylko w ALL z komórek prekursorowych B (pre-B ALL) i najczęściej w komórkach o podtypie immunologicznym *common*, na których występuje ekspresja antygenu CD10.

### Alternatywne technologie medyczne

W odnalezionych wytycznych w populacji pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną rekomendowane jest stosowanie schematów chemioterapii z imatynibem, natomiast u pacjentów u których nastąpił nawrót/oporność na leczenie zaleca się zastosowanie dazatynibu czy nilotynibu. Dazatynib jest również zalecany do stosowania w terapii podtrzymującej po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych, oraz w terapii celowanej z użyciem inhibitorów kinazy tyrozynowej. U wszystkich pacjentów z CR i dobrą odpowiedzią na leczenie konsolidacyjne dąży się do przeprowadzenia allo-HSCT. Jako komparatory dazatynibu stosowanego leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+) wnioskodawca wskazał schemat FLAM (fludarabina, cytarabina, mitoksantron)

### Skuteczność kliniczna

#### Dazatynib stosowany w dawce 140 mg raz dziennie (QD) w populacji pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii

Stosowanie dazatynibu w dawce 140 mg QD oceniano w jednym badaniu randomizowanym III fazy (*Lilly 2010*). Pierwszorzędnym punktem końcowym analizowanym w badaniu była duża odpowiedź hematologiczna, a populacja z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia wyniosła 40 osób. Badanie wykazało, że 38% osób z ALL Ph+ uzyskało potwierdzoną dużą odpowiedź hematologiczną/brak objawów białaczki (MaHR) w okresie obserwacji powyżej 2 lat. U osób opornych na imatynib 27% osiągnęło potwierdzoną MaHR, natomiast w populacji gdzie występuje nietolerancja imatynibu, u 100% odnotowano potwierdzoną odpowiedź MaHR. Ponadto na 40 osób poddanych leczeniu, MaHR wystąpiła u 15 osób w ciągu 1,2 miesiąca i trwała około 4,6 miesiący, MCyR (0% metafaz Ph+>0-35% metafaz Ph+) odnotowano u 28 osób w ciągu 1,0 miesiąca i trwała około 4,1, a CCyR (0% metafaz Ph+) zaobserwowano u 20 pacjentów i trwała ona około 4,3 miesiąca. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 4,0 miesiące, natomiast mediana czasu przeżycia całkowitego 6,5 miesiąca.

#### Dazatynib stosowany w dawce 70 mg dwa razy dziennie (BID) w populacji pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii

Dazatynib stosowany w dawce 70 mg BID oceniano w trzech badaniach prospektywnych w populacji pacjentów z ALL Ph+: randomizowanym badaniu III fazy (*Lilly 2010*), jednoramiennym badaniu II fazy (*START-L*) oraz jednoramiennych badaniu I/III fazy (*Sakamaki 2009*). Wykazano, że w ponad dwuletnim okresie obserwacji (*Lilly 2010*), 32% osób poddanych leczeniu dazatynibem uzyskało najlepszą potwierdzoną całkowitą odpowiedź hematologiczną (MaHR), a 52% badanych osiągnęło całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (MCyR). W badaniu *START-L* w ponad >8 miesięcznym okresie obserwacji u 42% odnotowano dużą odpowiedź hematologiczną (CHR lub NEL) oraz w 58% najlepszą potwierdzoną odpowiedź cytogenetyczną (0% metafaz Ph+). Wnioskodawca przedstawił również wyniki z doniesień konferencyjnych dotyczących badania *START-L* w którym odpowiedź na leczenie odnotowana była po ponad 2 latach obserwacji. Nie zaobserwowano istotnych różnic dotyczących liczby i odsetka pacjentów u których uzyskano odpowiedzi na leczenie, w przypadku CHR odnotowano 2% wzrost (33% vs 35%), 56% pacjentów uzyskało MaHR, a w przypadku CCyR w 2 letnim okresie obserwacji, wykazano 4% spadek (58% vs 54%). W 12 tygodniowym okresie obserwacji (*Sakamaki 2009*), 38% chorych osiągnęło najlepszą potwierdzoną odpowiedź cytogenetyczną, a u 54% chorych zaobserwowano całkowitą odpowiedź cytogenetyczną

W 2 letnim okresie obserwacji na 44 osoby poddane interwencji, MaHR wystąpiła u 14 osób w ciągu 1 miesiąca i trwała około 11,5 miesiąca, MCyR (0% metafaz Ph+>0-35% metafaz Ph+) odnotowano u 23 osób w ciągu 1 miesiąca i trwała około 4,4 miesiąca, a CCyR (0% metafaz Ph+) zaobserwowano u 17 pacjentów, a mediana czasu trwania wyniosła 5,5 miesiąca. Badanie *START-L* wykazało, że powyżej 8 miesięcy, 15 osób osiągnęło MaHR w ciągu 1,8 miesiąca, a czas trwania MaHR mieścił się w przedziale pomiędzy 1,9; 8,7 miesiący. W tym samym badaniu odnotowano również że 26 osób uzyskało MCyR, a czas trwania odpowiedzi trwał 6,3 miesiąca. W okresie obserwacji 12 tygodni (badanie *Sakamaki 2009*) odnotowano, że czas do osiągnięcia MaHR wyniósł około 57 dni.

Analiza przeżycia całkowitego (OS) oraz analiza przeżycia bez progresji choroby (PFS) wśród pacjentów



poddanych leczeniu dazatynibem w dawce 70 mg BID wykazała, w 2 letnim okresie obserwacji mediana czasu wolnego od progresji wyniosła około 3,1 miesiąca a mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 9,1 miesiąca. W badaniu *START-L* wykazano że zarówno mediana PFS oraz OS wyniosła 3,3 miesiąca w okresie obserwacji >8 miesięcy.

#### Schemat FLAM (fludarabina, cytarabina, mitoksantron) stosowany w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii

Do analizy dotyczącej komparatora włączono 3 badania nierandomizowe oceniające stosowanie schematu FLAM wśród pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (*Giebel 2006*, w którym 28% populacji stanowiło Ph+), w tym dwa badania Kern 2001 oraz Koller 1999 oceniające efektywność kliniczną podawania schematu FLAM u dorosłych pacjentów z ALL ogółem. Badanie wykazało że stosowanie schematu FLAM w 15-miesięcznym okresie obserwacji wiąże się z 57% remisją całkowitą w populacji ALL Ph+ oraz 53% remisją całkowitą w populacji pacjentów z ALL ogółem. Przeżycie całkowite u chorych z ALL ogółem osiągnęło 12%± 6 SE, a przeżycie wolne od progresji choroby w populacji z ALL ogółem odnotowano u 15%± 8 SE. W badaniu *Kern 2001* przedstawiono wyniki dla populacji ALL ogółem: w 18-dniowym okresie obserwacji remisję całkowitą osiągnęło 50% badanych, remisję częściową uzyskano u 10% chorych a brak odpowiedzi na leczenie odnotowano u 10% respondentów. W badaniu *Koller 1999* całkowitą odpowiedź na leczenie odnotowano u 33% pacjentów w populacji z ALL ogółem.

#### *Dodatowa analiza dotycząca skuteczności*

#### Dazatynib 100 mg QD + HyperCVAD, w ALL Ph+, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono również jednoramienne badanie prospektywne w którym oceniano dazatynib w dawce 100 mg QD w skojarzeniu z HyperCVAD (hiperfrakcjonowany cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon) w populacji pacjentów z ALL Ph+ w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii. Stosowanie dazatynibu w skojarzeniu z HyperCVAD pozwoliło na uzyskanie 68% odsetka odpowiedzi w zakresie całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR), 94% pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CCyR), u 47% odnotowano całkowitą odpowiedź molekularną (CMR) a u 35% dużą odpowiedź molekularną (MMR). Mediana czasu do wystąpienia całkowitej odpowiedzi wyniosła 24 dni, natomiast czas trwania CR wyniósł około 8,8 miesiąca. Analiza przeżycia całkowitego (OS) wykazała, że mediana czasu przeżycia wyniosła 9 miesięcy. W 52-miesięcznym okresie obserwacji przeżyło 2 pacjentów, natomiast 26% z ALL Ph+ przeżyło okres 3 lat

#### Dazatynib w leczeniu ALL Ph+ z zajęciem OUN

Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono również badanie kliniczne w którym oceniano stosowanie dazatynibu w dawce 140 mg QD lub 70 mg BID wśród pacjentów z ALL Ph+ z opornością lub nietolerancją na imatynib oraz z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego. Analizowane badanie to seria przypadków, populacja pacjentów z ALL Ph+ to 4 osoby. W badaniu *Porrka 2008* wykazano, że w wyniku stosowania dazatynibu 100% badanych osiągnęło odpowiedź całkowitą, u 2 osób odnotowano odpowiedź częściową natomiast jedna uzyskała bardzo dobrą odpowiedź częściową. Mediana czasu trwania na leczenie u osób 10 osób poddanych interwencji wyniosła od 3-26 miesięcy.

#### **Skuteczność praktyczna**

Nie dotyczy

#### **Bezpieczeństwo stosowania**

#### Dazatynib stosowany w dawce 140 mg raz dziennie (QD) w populacji pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi 3/4 stopnia występującymi podczas leczenia dazatynibem w dawce 140 mg QD były: w 35% niedokrwistość, 53% leukocytopenia, 67% neutropenia oraz w 72% małopłytkowość. Pośród zdarzeń niehematologicznych najczęściej zaobserwowano: biegunkę (5%), nudności (3%), gorączkę neutropeniczną (13%), zakażenia (8%), krwawienie z przewodu pokarmowego (5%), duszności (3%) oraz zapalenie żołądka (3%).

#### Dazatynib stosowany w dawce 70 mg dwa razy dziennie (BID) w populacji pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi 3/4 stopnia wynikającymi ze stosowania dazatynibu w dawce 70 mg były cytopenie: niedokrwistość w okresie obserwacji >2 lat występowała u 36% chorych, leukocytopenia u 70% pacjentów, neutropenia u 72% a małopłytkowość u 60% badanych. W badaniu *START-L* oraz *Sakamaki 2009* cytopenie występowały odpowiednio: niedokrwistość 47% i 31%, leukocytopenia 64% i 77%,

neutropenia 72% i 77%, małopłytkowość 78% i 62%. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi w st. 3/4 poza cytopeniami były: retencja płynów ogółem (16%), wysięk opłucnowy (14%), biegunka (5%), nudności (5%), wymioty (2%), zakażenia (5%), krwawienie z przewodu pokarmowego (7%), gorączka neutropeniczna (7%), bóle głowy (2%). Spośród niehematologicznych AE 3 i 4 stopnia, raportowanych w obu badaniach nierandomizowanych były (*START-L i Sakamaki 2009*: wysięk opłucnowy (3% i 2%), biegunka (8% i 2%), gorączka (3%), gorączka neutropeniczna (11%), duszność (3%), astenia (8%), rumień (3% i 2%), bóle kostno-mięśniowe (2%)

Schemat FLAM (fludarabina, cytarabina, mitoksantron) stosowany w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii

Analizę bezpieczeństwa stosowania schematu FLAM przedstawiono w opraciu o wyniki dwóch badań: *Giebel 2006* oraz *Kern 2001*. W badaniu *Giebel 2006* wyniki dotyczące działań niepożądanych przedstawiono dla populacji ogólnej ALL. Dane dotyczące przedwczesnych zgonów przedstawiono na podstawie badania *Kern 2001*. Badanie *Giebel 2006* wykazało, że stosowanie schematu FLAM w populacji ALL wiązało się ze zgonem ogółem u 16% pacjentów, zgonem związanym z zakażeniami septycznymi u 12% pacjentów oraz śmiercią spowodowaną powikłaniami kardiologicznymi u 4% pacjentów. W badaniu *Kern 2001* przedwczesny zgon wystąpił u 30% badanych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi 3 i 4 stopnia były: infekcje (46%), nudności i wymioty (10%), zapalenie błony śluzowej (8%), zaburzenia w obrębie wątroby (8%), biegunka (6%), niewydolność serca (6%), krwawienie (4%), gorączka związana z leczeniem (2%), zaparcia (2%) oraz zaburzenia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (2%). Szczegółowe dane na temat częstości występowania działań niepożądanych 3/4 st.

*Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

### **ChPL Sprycel**

Do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych należą: zakażenia (bakteryjne, wirusowe, grzybicze, niespecyficzne), bóle głowy, krwotoki, wysięk w jamie opłucnej, duszność, kaszel, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, wysypka skórna, bóle kostno-mięśniowe, retencja płynów, zmęczenie, obrzęk powierzchowny, gorączka. Do często ( $>1/100$  do  $< 1/10$ ) występujących działań niepożądanych należą: zapalenie płuc ( w tym bakteryjne, wirusowe oraz grzybicze), zakażenie/zapalenie górnych dróg oddechowych, zakażenia wirusem *Herpes*, zakażenia z przewodu pokarmowego, posocznica/sepsa, gorączka z granulocytopenią, pancytopenia, anoreksja, zaburzenia łaknienia, hyperurykemia, depresja, bezsenność, neuropatia, zawroty głowy, zaburzenia smaku, senność, zaburzenia widzenia, suchość oczu, szumy uszne, zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca, wysięk osierdziowy, zaburzenia rytmu serca (w tym tachykardia), kołatanie serca, nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienia twarzy, obrzęk płuc, nadciśnienie płucne, nacieki w płucach, zapalenie płuc, krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie okrężnicy ( w tym agranulocytowe zapalenie okrężnicy, zapalenie żołądka, zapalenie błony śluzowej (w tym zapalenie śluzówki/zapalenie jamy ustnej), niestrawność, wzdęcia, zaparcia, zaburzenia tkanek miękkich jamy ustnej, łysienie, zapalenie skóry (w tym wyprysk), świąd, trądzik, suchość skóry, pokrzywka, nadmierne pocenie się, bóle stawów, bóle mięśni, osłabienie mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa, skurcz mięśni, osłabieniem ból, ból w klatce piersiowej, obrzęk uogólniony, dreszcze, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, stłuczenia.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności oraz analizę minimalizacji-kosztów.

Analiza kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności została wykonana w dożywotnym horyzoncie czasowym dla porównania terapii: dazatynib (140 mg) finansowanego w ramach programu lekowego vs FLAM (fludarabina, cytarabina, mitoxantrone) w populacji ALL (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.

Z uwagi na brak danych klinicznych pozwalających na bezpośrednie porównanie ocenianych interwencji, wnioskowanie należy opierać na uzyskanych wynikach w zakresie współczynników CUR, natomiast wartość ICUR należy interpretować wyłącznie orientacyjnie z dużą dozą ostrożności.

W przypadku stosowania dazatynibu średni koszt uzyskania jednego LYG wynosi **82 565,67** (bez RSS) i [redacted] zł oraz **74 022,35** zł w przypadku stosowania FLAM.

Uzyskanie dodatkowego roku życia w wyniku zastosowania dazatynibu w porównaniu z schematem FLAM z perspektywy NFZ:

- bez RSS wynosi: **98 598** PLN;

W przypadku stosowania dazatynibu średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi **100 057,91** (bez RSS) i [redacted] zł oraz 91 638,39 zł w przypadku stosowania FLAM.

Uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastosowania dazatynibu w porównaniu z schematem FLAM z perspektywy NFZ:

- bez RSS wynosi: **114 935** PLN;

W analizie minimalizacji kosztów wykonanej w dożywotnim horyzoncie czasowym wykazano, że różnica między kosztem stosowania dazatynibu w ramach programu lekowego a kosztem stosowania dazatynibu w ramach chemioterapii niestandardowej, z perspektywy NFZ:

- bez RSS wyniesie: **-562,52** PLN;

Niewłaściwie oszacowane koszty monitorowania, (które obok RSS wpływają na oszczędności), ograniczają wiarygodność uzyskanych wyników w analizie minimalizacji kosztów.

Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej dla anlizy kosztów efektywności wskazują, że do zmian wniosków z analizy podstawowej dochodzi między innymi przy przyjęciu założenia – dawka dobową dazatynibu [mg]: maksimum (180 mg), długość leczenia dazatynibem [pacjenci bez przeszczepu]: maksimum (4,0 mieś.), długość leczenia dazatynibem [pacjenci po przeszczepie]: maksimum (24,0 mieś.), dodatkowa hospitalizacja dla pacjentów leczonych dazatynibem (wycena dodana do miesięcznego kosztu monitorowania terapii), odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie FLAM: maksimum (0,57), odsetek pacjentów poddanych przeszczepowi: minimum (10%), horyzont czasowy analizy: 3 / 5 lat, natomiast w przypadku analizy minimalizacji żaden z testowanych scenariuszy nie powodował zmiany wniosku z analizy podstawowej.

W ramach obliczeń własnych przyjęto alternatywny koszt 1 cyklu chemioterapii FLAM na poziomie 21 310,77 PLN.

W analizie kosztów-efektywności wykazano, że w przypadku stosowania dazatynibu średni koszt uzyskania jednego LYG wynosi 82 565,67 (bez RSS) i [redacted] zł oraz 49 854,68 zł w przypadku stosowania FLAM.

Uzyskanie dodatkowego roku życia w wyniku zastosowania dazatynibu w porównaniu z schematem FLAM z perspektywy NFZ:

- bez RSS wynosi: 143 953,25 PLN;

W analizie kosztów-użyteczności wykazano, że w przypadku stosowania dazatynibu średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi 100 057,91 (bez RSS) i [redacted] zł oraz 61 719,24 zł w przypadku stosowania FLAM.

Uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastosowania dazatynibu w porównaniu z schematem FLAM z perspektywy NFZ:

- bez RSS wynosi: 167 805,54 PLN;

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy jest ocena wpływu na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia wprowadzenia refundacji w ramach programu lekowego produktu leczniczego Sprycel® (dazatynib) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL, ang. acute lymphoblastic leukemia) z chromosomem Philadelphia (Ph+).

Populację docelową wskazaną we wniosku stanowią pacjenci, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego: „Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+) (ICD-10 C91.0).

W analizie przyjęto zachowanie aktualnej grupy limitowej dla produktu Sprycel (1059.0, Dazatynib).

#### **Wyniki analizy wnioskodawcy:**

Analiza wykazała, że objęcie refundacją preparatu Sprycel w ramach programu lekowego: "Leczenie dazatynibem w ostrej białaczce limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+)" w pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji programu (2015-2016), w wariantcie podstawowym wiązać się będzie z oszczędnościami płatnika publicznego w wysokości

- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym: [redacted] i 6,5 - 7 tys. zł (bez RSS);
- w scenariuszu minimalnym: [redacted] i 2,7 - 2,8 tys. zł (bez RSS);
- w scenariuszu maksymalnym: [redacted] i 12,7 - 13,3 tys. zł (bez RSS).

Niewłaściwe oszacowane koszty monitorowania, ograniczają wiarygodność uzyskanych wyników w wariantcie podstawowym analizy wpływu na budżet.

Wariant dodatkowy analizy wpływu na budżet wykazał iż wprowadzenie refundacji preparatu Sprycel w ramach programu lekowego zamiast refundacji zakładanego w analizie istniejącej schematu FLAM, w pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji programu wiązać się będzie ze wzrostem wydatków płatnika publicznego w wysokości:

- w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym: [redacted] i 519,7 - 772,7 tys. zł (bez RSS);
- w scenariuszu minimalnym: [redacted] i 216,4 tys. - 316,8 tys. zł (bez RSS);
- w scenariuszu maksymalnym: [redacted] i 1,0 - 1,5 mln zł (bez RSS).

#### **Obliczenia własne Agencji**

W związku z ograniczeniami dotyczącymi szacowania wielkości populacji docelowej, dokonano weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań wykorzystując przekazane przez NFZ dane dotyczące liczby pacjentów leczonych dazatynibem oraz imatynibem w ramach chemioterapii niestandardowej w rozpoznaniu ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10 C91.0).

Na podstawie obliczeń własnych AOTM wykazano, że w związku z podjęciem pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Sprycel (dazatynib) w ramach programu lekowego: "Leczenie dazatynibem w ostrej białaczce limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+)", w scenariuszu prawdopodobnym wariantu podstawowego, koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego obniżą się o [redacted] i 27 - 28 tys. zł w wariantcie bez RSS.

W wariantcie dodatkowym analizy przedstawiono konsekwencje wprowadzenia refundacji preparatu Sprycel w ramach programu lekowego zamiast refundacji zakładanego w analizie istniejącej schematu FLAM. W pierwszych dwóch latach kalendarzowych realizacji programu będzie się to wiązać ze wzrostem wydatków płatnika publicznego w wysokości [redacted] oraz 2,2 - 3,1 mln zł w wariantcie bez RSS.

Obliczenia własne AOTM wykazały, że wzrost liczebności populacji docelowej będzie wiązał się:

- ze wzrostem oszczędności dla płatnika publicznego, wynikających z wprowadzenia refundacji dazatynibu w ramach programu lekowego zamiast z chemioterapii niestandardowej/ IPLN;
- ze wzrostem wydatków dla płatnika publicznego, wynikających z wprowadzenia refundacji preparatu Sprycel w ramach programu lekowego zamiast refundacji zakładanego w analizie istniejącej schematu FLAM.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Brak uwag do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Zgodnie z ChPL dawkowanie dazatynibu wynosi 140 mg raz na dobę, natomiast wydaje się, że uzgodniony program lekowy dopuszcza stosowanie dawki 70 mg dwa razy na dobę.

#### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Łącznie, odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych oraz 8 rekomendacji refundacyjnych. Wytyczne postępowania klinicznego rekomendują stosowanie dazatynibu w leczeniu ALL Ph+ (NCCN 2014, NCI 2014, ASCO 2013), w ramach terapii podtrzymującej po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych (PUO 2013), inne jedynie tylko i wyłącznie w ramach stosowania w badaniach klinicznych (PBCN 2011). Dwie z siedmiu odnalezionych rekomendacji refundacyjnych nie zalecają stosowania dazatynibu w ALL Ph+ z uwagi

na zbyt wysokie koszty leczenia i nieopłacalność terapii (SMC 2007, AWMSG 1007), natomiast pozostałe wytyczne rekomendują finansowanie dazatynibu we wnioskowanym wskazaniu.

**Uwagi dodatkowe**

Brak.



## 13. Źródła

## Piśmiennictwo

**Problem decyzyjny**

- Gajewski 2013** Szczeklik A. Choroby wewnętrzne stan wiedzy na rok 2013, Medycyna Praktyczna, Kraków 2013;
- Hołowiecki 2011** Hołowiecki J. Hematologia kliniczna, Wydawnictwo Lekarskie PZWL;
- Gibel 2011** Gibel S. Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia, Hematologia 2011, tom 2, nr 1, s 33-41;
- Giebel 2013** Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Ostre białaczki limfoblastyczne i chłoniaki limfoblastyczne. PUO 2013
- Krzakowski 2013** Krzakowski M. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Via Medica;
- Seferyńska 2007** Seferyńska I. Epidemiologia zachorowań na ostre białaczki u ludzi dorosłych w Polsce w latach 2004-2006, Borgis - Postępy Nauk Medycznych 7-8/2007, s. 268-275;

**Rekomendacje kliniczne**

- NCCN 2014** Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 1.2014 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
- NCI 2014** <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultALL/HealthProfessional/page1>
- PUO 2013** Krzakowski M. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Via Medica;
- ASCO 2013** American Society of Clinical Oncology, Leukemia - Acute Lymphocytic – ALL, 2013; <http://www.cancer.net/cancer-types/leukemia-acute-lymphocytic-all/treatment-options>
- PBCN 2011** Clark F. Guideline for the Management of Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL) in Adults, Pan Birmingham NHS Cancer Network;
- DGHO 2011** <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/akute-lymphatische-leukaemie>
- CCO 2008** Walker I, Kouroukis C.T, Haynes A.E., Imrie K, The Use of Imatinib Mesylate (Gleevec™) in Patients with Philadelphia Chromosome-positive Acute Lymphoblastic Leukemia, Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2008 Sep 29 [Archived 2012]. Program in Evidence-based Care CED-CCO Special Advice Report No.: 10 Archived

**Badania pierwotne**

- Lilly 2010** Lilly MB, Ottmann OG, Shah NP, Larson RA, Reiffers JJ, Ehninger G, Müller MC, Charbonnier A, Bullorsky E, Dombret H, Brigid Bradley-Garelik M, Zhu C, Martinelli G. 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. 2010 Mar;85(3):164-70
- START-L**
- Ottmann O, Dombret H, Martinelli G, Simonsson B, Guilhot F, Larson RA, Rege-Cambrin G, Radich J, Hochhaus A, Apanovitch AM, Gollerkeri A, Coutre S. 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 Oct 1;110(7):2309-15
  - Porkka K, Simonsson B, Dombret H, Martinelli G, Ottmann O, Zhu C, Tornout J, Garzon F, Larson R. Efficacy of dasatinib in patients with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia who are resistant or intolerant to imatinib: 2-year follow-up data from START-L (CA180-015). Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2007 110: Abstract 2810 [doniesienie konferencyjne]
  - Ottmann O, Hochhaus A, Saglio G, Paquette R, Simonsson B, Porkka K, Van Tornout JMA, Apanovitch AM, Rousselot P. Dasatinib induces rapid and durable responses in patients with Ph+ ALL resistant or intolerant to imatinib: updated results from CA180015 (START-L) trial. Haematologica/The Hematology Journal 2007; 92(s1):9-10, 12th Congress of the European Hematology Association: Abstract 0026 [doniesienie konferencyjne]
  - Porkka K, Martinelli G, Ottmann OG, Dombret H, Garzon FT, Zhu C, Larson RA, Simonsson B. Dasatinib efficacy in patients with imatinib-resistant/intolerant Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: 24-month data from START-L. Haematologica 2008; 93 (s1): 0001 [doniesienie konferencyjne]
- Sakamaki 2009** Sakamaki H, Ishizawa K, Taniwaki M, Fujisawa S, Morishima Y, Tobinai K, Okada M, Ando K, Usui N, Miyawaki S, Utsunomiya A, Uoshima N, Nagai T, Naoe T, Motoji T, Jinnai I, Tanimoto M,

Miyazaki Y, Ohnishi K, Iida S, Okamoto S, Seriu T, Ohno R. 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 Apr;89(3):332-41

**Giebel 2006**

Giebel S, Krawczyk-Kulis M, Adamczyk-Cioch M, Jakubas B, Palynyczko G, Lewandowski K, Dmoszynska A, Skotnicki A, Nowak K, Holowiecki J; Polish Adult Leukemia Group, Fludarabine, cytarabine, and mitoxantrone (FLAM) for the treatment of relapsed and refractory adult acute lymphoblastic leukemia. A phase study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG), *Ann Hematol.* 2006 Oct;85(10):717-22. Epub 2006 Jul 11.

**Koller 2009**

Koller CA, Kantarjian HM, Feldman EJ, O'Brien S, Rios MB, Estey E, Keating M., A Phase I-II Trial of Escalating Doses of Mitoxantrone with Fixed Doses of Cytarabine plus Fludarabine as Salvage Therapy for Patients with Acute Leukemia and the Blastic Phase of Chronic Myelogenous Leukemia, *Cancer.* 1999 Dec 1;86(11):2246-51.

**Analiza ekonomiczna**

**AWMSG 2007** All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Report – Dasatinib (Sprycel®) Lymphoid blast CML and PH+ ALL. December 2007. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/grabber?resId=250>, .

**Rekomendacje refundacyjne****CED 2011**

Walker I, Kouroukis C.T, Haynes A.E., Imrie K, The Use of Imatinib Mesylate (Gleevec™) in Patients with Philadelphia Chromosome-positive Acute Lymphoblastic Leukemia, Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2008 Sep 29 [Archived 2012]. Program in Evidence-based Care CED-CCO Special Advice Report No.: 10 Archived, <http://www.cadth.ca>

**RDCT 2008**

THE USE OF DASATINIB IN THE MANAGEMENT OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKAEMIA IN ADULTS REGIONAL DRUG AND THERAPEUTICS CENTRE (NEWCASTLE). Wolfson Unit Claremont Place Newcastle upon Tyne NE2 4HH, August 2008

**AWMSG 2007**

All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Report – Dasatinib (Sprycel®) Lymphoid blast CML and PH+ ALL. December 2007. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/grabber?resId=250>, .

**SMC 2007**

Scottish Medicines Consortium, dasatinib, 20mg, 50mg, 70mg tablets (Sprycel®) No. (371/07) Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/dasatinib\\_Sprycel\\_ALL\\_FINAL\\_April\\_2007\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/dasatinib_Sprycel_ALL_FINAL_April_2007_for_website.pdf)

**PBAC 2007**

Public Summary document, PBAC meeting July 2007 <http://www.wales.nhs.uk>

**FICF 2007**

<http://www.icf.uab.es/es/pdf/farmaco/2007/IPI2107dasatin-es.pdf>

**CVZ 2007**

Rapport CFH-rapport CFH 07/07, dasatinib (Sprycel®), Op 6 maart 2007 uitgebracht aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, <http://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2007/0703-dasatinib-sprycel/0703-dasatinib-sprycel/dasatinib+%28Sprycel%29.pdf>

**HAS 2008**

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/sprycel\\_ct\\_4070.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/sprycel_ct_4070.pdf)

**Inne****Kobayashi 2011**

Kobayashi Y1, Sakamaki H, Fujisawa S, Ando K, Yamamoto K, Okada M, Ishizawa K, Nagai T, Miyawaki S, Motoji T, Usui N, Iida S, Taniwaki M, Uoshima N, Seriu T, Ohno R., Lack of non-hematological cross intolerance of dasatinib to imatinib in imatinib-intolerant patients with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia or acute lymphatic leukemia: a retrospective safety analysis., *Int J Hematol.* 2011 Jun;93(6):745-9.

**Caocci 2012**

Caocci G, Vacca A, Ledda A, Murgia F, Piras E, Greco M, Arras M, Atzeni S, Littera R, La Nasa G., Prophylactic and Preemptive Therapy with Dasatinib after Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Philadelphia Chromosome- Positive Acute Lymphoblastic Leukemia, *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012 Apr;18(4):652-4.

**PSUR**

PSUR - Okresowy raport o bezpieczeństwie udostępniony przez Wnioskodawcę

**URPL**

[http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/1888/original/2011-07-29\\_DHPC\\_letter-Sprycel\\_PL\\_Final.pdf?1312359344](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1888/original/2011-07-29_DHPC_letter-Sprycel_PL_Final.pdf?1312359344)

**EMA**

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000709/WC500100222.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000709/WC500100222.pdf)

**FDA**

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm275155.htm>

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm223728.htm>

**ChPL Sprycel**

Charakterystyka produktu leczniczego dla preparatu Sprycel®,  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000709/WC500056998.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000709/WC500056998.pdf)

**14. Załączniki**

- Zal. 1. [REDAKTOWANE]. Analiza problemu decyzyjnego. Dazatynib (Sprycel®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii. Instytut Arkana. Kraków 2014
- Zal. 2. [REDAKTOWANE]. Analiza ekonomiczna. Dazatynib (Sprycel®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii. Instytut Arkana. Kraków 2014
- Zal. 3. [REDAKTOWANE]. Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Dazatynib (Sprycel®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii. Instytut Arkana. Kraków 2014
- Zal. 4. [REDAKTOWANE]. Analiza racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Sprycel® (dazatynib) a ALL Ph+. Instytut Arkana. Kraków 2014
- Zal. 5. [REDAKTOWANE]. Analiza problemu decyzyjnego. Dazatynib (Sprycel®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii. Instytut Arkana. Kraków 2014
- Zal. 6. [REDAKTOWANE]. Analiza ekonomiczna. Dazatynib (Sprycel®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii. Instytut Arkana. Kraków 2014 – UZUPEŁNIENIE
- Zal. 7. [REDAKTOWANE]. Analiza racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Sprycel® (dazatynib) a ALL Ph+. Instytut Arkana. Kraków 2014
- Zal. 8. Dane NFZ dotyczące refundacji poszczególnych substancji we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna (bez wyodrębnienia Ph+) w ramach chemioterapii niestandardowe

**Tabela 74. Liczba zgód, ocena efektów leczenia wg RECIST oraz koszty refundacji substancji czynnych we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna**

Nazwa międzynarodowa - zgoda	Efekt leczenia skala RECIST	2013			2014 styczeń - sierpień		
		Liczba zgód	Liczba PESELI	Wartość leku dla cyklu - zgoda	Suma z Liczba zgód	Suma z Liczba PESELI	Suma z Wartość leku dla cyklu - zgoda
ASPARAGINASUM - J.M.	CR	6	3	291 282,48	1	1	47 124,00
ASPARAGINASUM - J.M.	PR	2	1	111 711,60	-	-	-
ASPARAGINASUM - J.M.	(puste)	8	8	314 847,54	-	-	-
ASPARAGINASUM - J.M. - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)	CR	40	13	795 147,90	32	12	1 000 575,62
ASPARAGINASUM - J.M. - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)	PR	-	-	-	2	2	39 827,37
ASPARAGINASUM - J.M. - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)	(puste)	16	15	391 822,33	9	7	286 626,94
BORTEZOMIB - MG - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)	(puste)	1	1	2 960,00	4	3	17 760,46

we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia (Ph+)

CLOFARABINE - MG - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)	(puste)	3	3	195 603,75	1	1	543 810,00
CYCLOPHOSPHAMIDUM - MG	(puste)	1	1	0,00	-	-	-
CYCLOPHOSPHAMIDUM - MG - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)	CR	1	1	0,00	-	-	-
CYTARABINUM - MG - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)	CR	1	1	0,00	-	-	-
CYTARABINUM - MG - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)	(puste)	1	1	0,00	-	-	-
<b>DASATINIB - MG - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH)</b>	<b>CR</b>	<b>34</b>	<b>14</b>	<b>1 317 180,17</b>	<b>32</b>	<b>16</b>	<b>1 301 841,73</b>
DASATINIB - MG - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH)	PD	1	1	44 550,90			
DASATINIB - MG - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH)	PR	5	5	203 746,14	5	3	220 591,89
DASATINIB - MG - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH)	SD	1	1	44 550,90	1	1	29 420,42
DASATINIB - MG - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH)	(puste)	21	21	967 413,29	13	13	608 968,51
DAZATYNIB - MG - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH)	CR	12	3	253 854,62	3	1	117 681,68
DAZATYNIB - MG - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH)	(puste)	4	4	228 215,64	1	1	61 781,58
DEXAMETHASONUM - MG	CR	1	1	0,00	-	-	-
ETOPOSIDUM - MG - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)	CR	1	1	0,00	-	-	-
IMATINIB - MG	CR	36	17	1 239 663,80	10	6	358 651,34
IMATINIB - MG	PR	7	5	184 879,00	1	1	2 092,16
IMATINIB - MG	(puste)	18	16	561 034,60	4	4	166 818,90
IMATINIBUM - MG - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH)	CR	67	27	1 799 629,56	24	16	595 273,98
IMATINIBUM - MG - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH)	PR	14	9	445 847,26	9	8	292 865,16
IMATINIBUM - MG - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH)	(puste)	25	24	794 065,20	10	10	210 052,51
MERCAPTOPURINUM - MG - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH)	(puste)	1	1	0,00	-	-	-
METHOTREXATUM - MG	CR	1	1	0,00	-	-	-
NELARABINE - MG - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)	CR	1	1	23 905,73	-	-	-
NILOTINIB - MG - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH)	CR	1	1	46 656,96	-	-	-
NILOTINIB - MG - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH)	PR	1	1	8 390,00	-	-	-
NILOTINIB - MG - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH)	(puste)	1	1	47 152,80	-	-	-