



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

**Sprycel (dazatynib)**  
**tabletki powlekane**  
**we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa**  
**(ICD-10: C92.0)**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-31/2013

Warszawa, 18 października 2013 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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.

**Zastosowane skróty:**

- Agencja/AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych
- AHS** – *Alberta Health Services*
- ALL** – (ang. *Acute Lymphoblastic Leukemia*) ostra białaczka limfoblastyczna
- AML** – (ang. *Acute Myeloid Leukemia*) ostra białaczka szpikowa
- Ara-C** – cytarabina, arabinzoyd cytozyny,
- ASBMT** – *American Society for Blood and Marrow Transplantation*
- ATC** – (ang. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*) klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
- AWA** – Analiza Weryfikacyjna Agencji
- BSH** – *British Society for Hematology*
- c.i.v.** – (ang. *continuous intravenous*) w ciągłym wlewie dożylnym
- CCO** – Cancer Care Ontario
- CBF** - (ang. *core binding factor*)
- CEL** - przewlekła białaczka eozynofilowa
- ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego
- CI** – (ang. *Confidence Interval*) przedział ufności
- CML** – (ang. *Chronic Myeloid Leukemia*) przewlekła białaczka szpikowa
- CMML** – (ang. *Chronic Myelomonocytic Leukemia*) przewlekła białaczka mielomonocytowa
- CR rate/CR** – (ang. *Complete Remission*) całkowita remisja
- DDD** – (ang. *Defined Daily Dose*) dobowy dawka leku
- DNR** - daunorybicyna
- ELN** – *European LeukemiaNet*
- EMA** – European Medicine Agency
- ESMO** – European Society for Medical Oncology
- FAB** – (ang. *French-American-British Classification*) klasyfikacja francusko-amerykańsko-brytyjska
- FDA** – Food and Drug Administration
- G-CSF** – (ang. *Granulocyte Colony-Stimulating Factor*) czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
- GMCCN** – Greater Manchester and Cheshire Cancer Network
- GM-CSF** – (ang. *Granulocyte-macrophage Colony-Stimulating Factor*) czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów
- HCR** – (ang. *Hematologic Complete Response*) całkowita remisja hematologiczna
- HES** - zespół hipereozynofilowy
- HSCT** – (ang. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*) przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
- i.v.** – (ang. *intravenous*) podanie dożylne
- Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
- MDS** – (ang. *Myelodysplastic Syndrome*) zespoły mielodysplastyczne
- MZ** – Ministerstwo Zdrowia
- NCCN** – National Comprehensive Cancer Network
- NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia
- NNH** – (ang. *Number Needed to Treat*)
- OUN** – Ośrodkowy Układ Nerwowy
- p** – (ang. *p-value*) prawdopodobieństwo testowe
- PBMC** - (ang. *peripheral blood mononuclear cells*), komórki jednojądrzaste krwi obwodowej
- PUO** – Polska Unia Onkologii
- RD** – (ang. *Risk Difference*) różnica ryzyk
- RR** – (ang. *Relative Risk*) ryzyko względne
- s.c.** – (łac. *sub cutem*) podskórze
- SM** - (ang. *systemic mastocytosis*) mastocytoza układowa
- Technologia** – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek

spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**TGA** – *Therapeutic Goods Administration*

**URPL** – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

**WHO** – (ang. *World Health Organization*) Światowa Organizacja Zdrowia

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

## Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku .....	6
2. Problem decyzyjny .....	8
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia .....	10
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej .....	11
2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli .....	11
2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych .....	11
2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	15
2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory .....	15
2.3.1. Interwencje .....	15
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne.....	15
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane .....	16
2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski .....	16
2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie .....	17
2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną .....	17
2.3.2. Komparatory .....	18
2.3.2.1. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	18
3. Opinie ekspertów.....	20
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej .....	21
4.1. Rekomendacje kliniczne .....	21
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	25
4.3. Podsumowanie rekomendacji .....	25
5. Finansowanie ze środków publicznych .....	26
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	26
5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach .....	29
6. Wskazanie dowodów naukowych.....	30
6.1. Analiza kliniczna.....	30
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej .....	30
6.1.2. Wyniki analizy klinicznej .....	30
6.1.2.1. Opracowania wtórne .....	30
6.1.2.2. Skuteczność (efektywność) kliniczna .....	31
6.1.2.3. Bezpieczeństwo .....	34
7. Podsumowanie .....	37
7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich .....	37
7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	37
8. Piśmiennictwo.....	40

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

13-08-09

Znak pisma: MZ-PLA-460-19199-2/DJ/13

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Dasatynib w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C92.0.

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych

- w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ (usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

---

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy

---

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Nie dotyczy

---

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

---

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

---

Wnioskowana technologia medyczna:

Sprycel (dazatynib), tabletki powlekane

---

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

Ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0)

---

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

---

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Wielka Brytania

---

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

**Azacitidinum** (CELGENE EUROPE LIMITED, WIELKA BRYTANIA), **Cladribinum** (INSTYTUT BIOTECHNOL.I ANTYBIOTYK., LIPOMED GMBH, NIEMCY), **Clofarabine** (GENZYME EUROPE B.V., HOLANDIA), **Cytarabine** (FRESENIUS KABI ONCOLOGY PLC, WIELKA BRYTANIA, EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA, PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA, ), **Cytarabine DepoCyte** (PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA), **Daunorubicinum**, **Doxorubicinum** w tym **Doxorubicinum Liposomanum** PFIZER EUROPE, MEDAC, INSTYTUT BIOTECHNOL.I ANTYBIOTYK., DELFARMA SP. Z O.O., SCHERING-PLOUGH, LEMERLY S.A. DE C.V., ACTAVIS GROUP PTC, EBEWE PHARMA, TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., ACCORD HEALTHCARE LTD, ELAN PHARMA INTERNATIONAL LTD, PLIVA KRAKÓW Z.F. S.A., **Fludarabinum** w tym **Fludarabinum Phosphas** (ACTAVIS GROUP PTC, GENZYME EUROPE, EBEWE PHARMA, TEVA), **Idarubicin w tym Idarubicin hydrochloridum** (TEVA, EBEWE PHARMA GMBH NFG., PFIZER EUROPE, DELFARMA SP. Z O.O.), **Isotretinoinum** (ALMIRALL HERMAL GMBH, DELFARMA SP. Z O.O., AXXON SP. Z O.O., PIERRE FABRE DERMATOLOGIE, SUN-FARM SP. Z O.O., JENSON PHARMACEUTICAL SERVICES, STIEFEL LABORATOIRES (IRELAND) LTD., HAND-PROD SP. Z O.O., BLAU-FARMA GROUP SP. Z O.O., ICN POLFA RZESZÓW S.A., MEDANA PHARMA SPÓŁKA AKCYJNA), **Mitoxantronum** (ALLIANCE PHARMA SP.Z O.O., PRZEDSIĘBIORSTWO FARMACEUTYCZNE JELFA S.A.),

## 2. Problem decyzyjny

**Problem decyzyjny:** zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: Sprycel (dazatynib) tabletki powlekane, we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa.

**Tryb zlecenia:** art. 31 e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

**Dodatkowe informacje:** pismem z dnia 9.08.2013 roku znak MZ-PLA-460-19199-2/DJ/13 Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: dazatynib w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C92.0 (ostra białaczka szpikowa, AML).

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wystąpiła do MZ z prośbą o wyrażenie zgody na przeprowadzenie skróconej oceny, ograniczonej do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych oraz opinii ekspertów, a w zakresie oceny farmakoekonomicznej - ograniczenie do analizy danych epidemiologicznych oraz danych zgromadzonych przez NFZ.

Zgodę na opisany sposób postępowania otrzymano w dniu 28.08.2013 r. pismem znak MZ-PLA-460-19199-3/DJ/13.

Źródło: korespondencja MZ

### 2.1. Problem zdrowotny

**ICD-10** – Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych

**C92.0:** ostra białaczka szpikowa

Ostre białaczki szpikowe (AML – *acute myelogenous/myeloid leukemia*, nazywane też mieloblastycznymi lub nieлимfoblastycznymi) są heterogenną grupą nowotworów złośliwych układu białokrwinkowego. Charakteryzują się obecnością klonu transformowanych komórek wywodzących się z wczesnych stadiów różnicowania granulocytowo-monocytowego i erytroblastycznego oraz zaburzonym wytwarzaniem prawidłowych komórek krwi. W wyniku niekontrolowanej proliferacji klonalnej komórki te dominują w szpiku i we krwi oraz tworzą nacieki w różnych narządach.

AML stanowi ok. 15% ostrych białaczek u dzieci oraz ok. 80% u dorosłych. Białaczki występują częściej u mężczyzn niż u kobiet (3:2). Zachorowalność na ostre białaczki szpikowe znacznie wzrasta z wiekiem, szczególnie po 70-tym roku życia, natomiast pierwszy szczyt chorobowości występuje w okresie młodości. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi ok. 65 lat.

Podstawą rozpoznania są cytologiczne i cytochemiczne badania krwi i szpiku oraz badania cytogenetyczne, molekularne i immunologiczne.

Obraz kliniczny choroby obejmuje następujące objawy: ogólne, związane z niedokrwistością, związane z upośledzeniem odporności (zakażenia), a także objawy skazy krwotocznej (plamica, wynaczynienia, krwawienia, zaburzenia krzepnięcia i zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego), leukostazy (zaburzenia mikrokrążenia, głównie naczyń mózgowych i płucnych), nacieczenia narządów przez komórki białaczkowe, bóle kości i stawów, ból brzucha i objawy otrzewnowe.

Przebieg kliniczny AML jest ciężki.

Zgodnie z wprowadzoną w 2008 r. klasyfikacją WHO ostrą białaczkę rozpoznaje się, jeśli liczba blastów w szpiku wynosi >20%. Wartość blastozy w szpiku <20% pozwala na rozpoznanie zespołu mielodysplastycznego (MDS). Stwierdzenie zmiany cytogenetycznej t(15;17), inv(16) i t(8;21) wystarcza do rozpoznania AML bez względu na odsetek blastów. Zmiana w odniesieniu do wcześniejszej klasyfikacji FAB dotyczy m.in. pacjentów z RAEB-t (21-30% blastów) - obecnie AML, zaliczanych wcześniej do MDS.

Podział ostrych białaczek szpikowych według WHO 2008

Klasyfikacja ostrych białaczek szpikowych wg WHO:

1. Ostre białaczki z powtarzalnymi zmianami cytogenetycznymi (wysobnione z całej grupy FAB)



- 1.1. AML z t(8:21) (q22;q22); (RUNX1:RUNX1T1)
- 1.2. AML z inv(16) (p13:1q22) lub t(16:16)(p13.1;q22); (CBFB-MYH11)
- 1.3. ostra białaczka promielocytowa z t(15:17)(q22;q12); (PML-RAR $\alpha$ )
- 1.4. AML ze zmianami 11 q23 (MLL); t(9:11)(p22;q23); (MLLT3-MLL)
- 1.5. AML z t(6:9)(q23;q34); (DEK-NUP214)
- 1.6. AML z inv(3)(q21;q26.2)/t(3:3)(q21q26.2); (RPN1-EVI1)
- 1.7. AML megakarioblastyczna z t(1:22)(p13;q13); (RBM15-1MKL1)
- 1.8. AML z mutacją NMP1 (włączone prowizorycznie w 2008 r.)
- 1.9. AML z mutacją CEBPA (włączone prowizorycznie w 2008 r.)
2. AML związane z MDS
3. AML związane z wcześniejszą chemio-/radioterapią
4. AML bez specyfikacji innej niż morfologiczna (AML-NOS)
  - 4.1. AML mało zróżnicowana (dawniej FAB M0)
  - 4.2. AML bez cech dojrzewania (dawniej FAB M1)
  - 4.3. AML z dojrzewaniem (dawniej FAB M2)
  - 4.4. Ostra białaczka mielomonocytowa (dawniej FAB M4)
  - 4.5. Ostra białaczka monoblastyczna i monocytowa (dawniej FAB M5)
  - 4.6. Ostra białaczka erytroblastyczna (dawniej FAB M6)
  - 4.7. Ostra białaczka megakariocytowa (dawniej FAB M7)
  - 4.8. Ostra białaczka bazofilowa
  - 4.9. Ostra panmieloza z mielofibrozą
5. Mięsak mieloidalny (*myeloid sarcoma*)
6. Prolifracje mieloidalne związane z zespołem Downa
7. Ostre białaczki wykazujące mieszane cechy liniowe (niezróżnicowane, AML z t(9:22), fenotyp mieszany B + mieloidalny, T + mieloidalny)

## Rokowanie

Wyściowa ocena rokowania określona na podstawie charakterystyki cytogenetycznej i zmian molekularnych (grupa ryzyka standardowego, pośredniego i wysokiego), cech klinicznych i laboratoryjnych (negatywny wpływ na szansę uzyskania remisji – starszy wiek, MDS poprzedzający białaczkę, przebyta chemio-/radioterapia, wysoka blastoza) pozwala na optymalizację metody leczenia.

70-80% chorych w wieku <60 rż. osiąga odpowiedź całkowitą (CR) po nowoczesnej terapii i dobrym leczeniu wspomagającym; bardziej intensywny program leczenia początkowego i podtrzymującego zmniejsza ryzyko wznowy. 50-60% chorych w wieku  $\geq$ 60 rż. osiąga CR po leczeniu wstępnym, ale wznowy występują w 80-90% przypadków, Większy odsetek przy źle rokującym kariotypie, uprzedniej mielodysplazji i chorobach współistniejących. Śmiertelność związana z leczeniem jest duża.

## Pacjenci w wieku < 60 lat

W tej grupie postępowanie terapeutyczne ma na celu wyleczenie, jednakże uwzględnia się stopień ryzyka oraz podatność na leczenie ocenianą podstawowymi kryteriami remisji i monitorowaniem minimalnej choroby resztkowej.

## Pacjenci w wieku > 60 lat

Częstość zachorowań na AML wzrasta z wiekiem. Wyniki leczenia są gorsze u chorych >60 r.ż. ze względu na częstsze występowanie białaczek wtórnych (poprzedzone MDS i narażeniem na czynniki toksyczne dla szpiku), źle rokujących zmian cytogenetycznych i molekularnych, lekooporności oraz wyższe wskaźniki oceniające stan biologiczny i choroby współistniejące. Pacjentów w wieku >60 lat dzieli się w oparciu o wskaźniki biologiczne na 3 podgrupy:

- zdolnych do tolerowania leczenia takiego, jak dla chorych < 60 lat;
- mogących tolerować zredukowane leczenie podobne jak dla chorych < 60 lat;
- mogących tolerować jedynie zindywidualizowane programy paliatywne i objawowe.

**Leczenie AML obejmuje:**

1) indukcję remisji całkowitej (usunięcie masy guza); dodatkowo powtórzoną w przypadku uzyskania jedynie częściowej remisji; stosuje się polichemioterapię opartą na kojarzeniu leków działających na różne fazy cyklu komórkowego – schematy:

- DA: arabinozyd cytozyny (cytarabina, Ara-C) 200 mg/m<sup>2</sup> wlew ciągły 1.-7. dzień oraz daunorubicyna (DNR) 45-60 mg/m<sup>2</sup> (lub idarubicyna, mitoksantron);
- DAC: DA + kladrybina 5mg/m<sup>2</sup> i.v;

2) konsolidację remisji (usunięcie minimalnej choroby resztkowej); u chorych wysokiego ryzyka możliwa wczesna transplantacja komórek krwiotwórczych: kilka cykli polichemioterapii z użyciem dużych dawek Ara-C (także w kombinacji z mitoksantronem),

3) leczenie pokonsolidacyjne w celu utrwalenia stanu remisji i zapobiegania nawrotom choroby, dostosowane do stopnia ryzyka nawrotu, podtypu białaczki i stanu biologicznego pacjenta, w tym:

- allotransplantacja hematologicznych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) stosowana u pacjentów w CR1 z grupy dużego i pośredniego ryzyka w dobrym stanie biologicznym (młodszy wiek, brak chorób współistniejących); chorych w kolejnych remisjach niezależnie od grupy ryzyka, chorych w PR lub we wczesnej fazie wznowy białaczki; u osób starszych lub biologicznie słabszych stosuje się odmiany allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem; allo-HSCT jest niewskazana u chorych z rozwiniętą chorobą lub w stanie terminalnym;
- autotransplantację hematologicznych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT) stosowana u chorych w CR1, z grup pośredniego i korzystnego ryzyka, u których nie jest możliwa allo-HSCT z powodu braku dawcy lub występowania przeciwwskazań biologicznych. U chorych z grupy wysokiego ryzyka wyniki są niezadowolające. Przeszczepienie pozwala na uzyskanie przeżycia wolnego od choroby 45-60%;
- leczenie podtrzymujące remisję u chorych z małym ryzykiem nawrotu, chorych w starszym wieku i w złym stanie ogólnym; stanowi opcję dla chorych z przeciwwskazaniami do HSCT; pozwala na uzyskanie przeżycia wolnego od choroby u 10-15%;
- obserwacja + kontrola OUN; pozwala na uzyskanie przeżycia wolnego od choroby u 10-15%;

4) leczenie postaci opornych: terapia II linii podana w zaleceniach, leczenie w ramach programów badawczych, leczenie paliatywne;

5) leczenie nawrotów choroby: leczenie reindukujące remisję I lub II linii (zależnie od czasu wznowy i jej charakteru), leczenie w ramach programów badawczych, leczenie paliatywne.

Szczeklik 2012 podaje, iż istnieją także nowe metody leczenia w fazie prób klinicznych, wśród których znajdują się inhibitory kinaz, m.in. midostaurin, lestaurytynib, sorafenib, imatynib, dazatynib – trwają badania w różnych postaciach i okresach AML, głównie z chromosomem Ph, z mutacją FLT3-ITD., a także z mutacją KIT. Jednakże Szczeklik 2013 zaznacza, iż najwięcej badań dla inhibitorów kinaz „przeprowadzono z lekiem hamującym zmutowanie kinazy FLT3, które występują w 30% przypadków AML. Sorafenib i AC220 (chizartynib) stosowane w monoterapii powodują odpowiedź trwającą kilka tygodni; potem następuje wyselekcjonowanie klonów opornych i powstanie nowych mutacji. Obiecujące są próby skojarzenia tych leków z innymi. Inne leki z tej grupy, takie jak midostauryna, leustartynib, samaksanib, sunitynib, KW2449 i tandutynib, wydają się jak dotąd mniej skuteczne. W AML ze zmianami w CBF współistniejąca mutacja KIT pogarsza rokowanie z powodu nawrotu choroby. Badania znanych inhibitorów kinazy tyrozynowej wskazują na ich **nieskuteczność w monoterapii**. Poszukiwania idą w kierunku leczenia skojarzonego”.

Zgodnie z kryteriami EBMT (European Board of Transplant Medicine) brak wskazań do przeszczepienia hematologicznych komórek krwiotwórczych dotyczy głównie przypadków, gdy według aktualnych danych inne leczenie daje dobre wyniki lub choroba jest zbyt zaawansowana albo stan chorego zbyt ciężki (np. chorzy bez remisji, w podeszłym wieku, ze współistniejącymi chorobami).

Źródło: opis problemu oparto na treści raportów AOTM-OT-431-4/2012 oraz AOTM-OT-0391, Provan 2008, Szczeklik 2012, Szczeklik 2013.

### 2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Przebieg kliniczny AML jest ciężki. W razie niezastosowania właściwego leczenia ostre białaczki prowadzą w ciągu kilku tygodni do śmierci z powodu powikłań choroby, głównie infekcyjnych i krwotocznych.

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych nieleczona ostra białaczka szpikowa prowadzi przede wszystkim do przedwczesnego zgonu, ale również do niezdolności do samodzielnej egzystencji, pracy, przewlekłego cierpienia lub przewlekłej choroby oraz obniżenia jakości życia. Zaznaczono, iż jest to agresywny nowotwór, który bez leczenia cytostatycznego w ciągu kilku/kilkunastu tygodni prowadzi do zgonu.

Źródło: stanowisko [REDAKTOWANE], stanowisko [REDAKTOWANE] Szczeklik 2013

## 2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

### 2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Dazatynib należy do grupy inhibitorów kinazy proteinowej. Hamuje aktywność kinazy BCR-ABL oraz rodziny kinaz SRC równocześnie hamuje też inne, liczne, wybrane kinazy onkogenne, w tym c-KIT, kinazy receptora PDGFβ.

Według opinii jednego z ekspertów oceniana technologia jest terapią ratującą życie i prowadzącą do poprawy stanu zdrowia, zapobiegającą przedwczesnemu zgonowi oraz poprawiającą jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość. Drugi ekspert zaznaczył, iż stosowanie dazatynibu u chorych na ostrą białaczkę szpikową nie ma uzasadnienia.

Źródło: ChPL Sprycel, stanowisko [REDAKTOWANE], stanowisko [REDAKTOWANE]

EMA

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000709/human\\_med\\_001062.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000709/human_med_001062.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) data dostępu 11.10.2013 r.

### 2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Wybór świadczeń alternatywnych przeprowadzono w oparciu o odnalezione rekomendacje kliniczne, stanowiska eksperckie uzyskane w trakcie prac nad tematem oraz dane NFZ dotyczące finansowania chemioterapii standardowej i niestandardowej u pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej.

Podstawową terapią indukującą remisję wymienianą przez rekomendacje jest polichemioterapia z użyciem antracykliny (daunorubicyna, idarubicyna) w połączeniu z cytarabiną. Dodatkowo do schematu może być dodana kladrybina. W terapii reindukcyjnej rekomenduje się stosowanie mitoksantronu w połączeniu z etopozydem, fludarabiny w połączeniu z idarubicyną lub wysokie dawki cytarabiny.

W konsolidacji remisji całkowitej stosuje się cytarabinę, również w połączeniu z mitoksantronem.

Zgodnie ze stanowiskami przesłanym przez ekspertów w Polsce w przedmiotowym wskazaniu stosowane są następujące leki lub schematy lekowe:

- Ara-C,
- DA,
- DAC,
- CLAG-M (terapia pacjentów opornych na leczenie, kladrybina, mitoksantron, arabinozyd cytozyny, G-SCF).
- W zależności od grup ryzyka i dostępności dawcy chorych po leczeniu indukującym i konsolidującym powinni otrzymać allogeniczne lub autologiczne przeszczepienie szpiku.
- We wskazaniu leczenie ostrych białaczek szpikowych opornych/nawrotowych w pewnym momencie z braku innych możliwości terapeutycznych należy rozważyć w zależności od wieku leczenie w ramach badań nowych leków lub nowych form przeszczepiania komórek krwiotwórczych, a u osób starszych leczenie w ramach badań klinicznych z użyciem nowych leków lub optymalną terapię paliatywną i wspierającą.

Leki wykazane przez NFZ jako zrefundowane w 2013 roku w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem C92.0 to: cytarabina, daunorubicyna, kladrybina, idarubicyna (dane do maja 2013 roku). W ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012 – czerwiec 2013 NFZ finansował azacytydynę, klofarabinę, imatynib, dazatynib, topotekan, sorafenib (kolejność zgodna z malejącą liczbą pacjentów).

Na podstawie powyższych źródeł można stwierdzić, iż opcjami alternatywnymi najczęściej aktualnie stosowanymi we wnioskowanym wskazaniu są **cytarabina, daunorubicyna, kladrybina, idarubicyna oraz azacytydyna**.

Tabela 1. Charakterystyka komparatorów

	Azacytydyna (Vidaza)	Kladrybina (Biodribin, Litak)	Cytarabina (Alexan, Cytarabine Kabi, Cytosar, DepoCyte)	Idarubicyna (Idarubicin-Ebewe, Zavedos, Idarubicib-Teva)	Daunorubicyna (Cerubidine)
<b>Kod ATC</b>	L01BC07	L01BB04	L01BC01	L01DB06	L01DB02
<b>Grupa farmakoterapeutyczna</b>	Lek przeciwnowotworowy, analogi pirymidyn	Analogi purynowe	Antymetabolity, analogi pirymidyny	Leki cytotoksyczne (antracykliny i substancje pochodne)	Antracykliny i związki pochodne
<b>Dawka DDD</b>	Brak ze względu na indywidualne dawkowanie.				
<b>Postać farmaceutyczna</b>	proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań	roztwór do wstrzykiwań	Cytarabine Kabi – roztwór do wstrzykiwań lub infuzji Cytosar – proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań DepoCyte – zawiesina do wstrzykiwań	Zavedos – proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.	liofilizat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, wlewów dożylnych
<b>Zarejestrowane wskazania</b>	Leczenie dorosłych spełniających określone w ChPL kryteria z: – MDS; – CMML; – AML.	- leczenie białaczki włośchatokomórkowej (Litak, Bidr bin), - przewlekła białaczka limfatyczna i chłoniaki niezłośliwe o małym stopniu złośliwości w przypadkach pierwotnie lub wtórnie opornych na leczenie innymi cytostatykami (Litak).	Cytarabine Kabi: - u dorosłych w indukcji remisji ostrej białaczki szpikowej; - u dorosłych i dzieci w indukcji remisji innych ostrych białaczek. Cytosar: - u dorosłych i dzieci w indukcji i podtrzymaniu remisji w ostrej białaczce szpikowej; -stwierdzona skuteczność w leczeniu innych białaczek, takich jak ostra białaczka limfoblastyczna i przewlekła białaczka szpikowa (faza blastyczna); - wykazano skuteczność leku w dużych dawkach w skojarzeniu lub monoterapii w złe rokujących białaczkach, białaczce odpornej na leczenie i zaostreniach (nawrotach) ostrej białaczki. DepoCyte: - dokałowe leczenie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu chłoniaka.	Zavedos: - ostra białaczka nieлимfoblastyczna (ANLL; określana również jako ostra białaczka szpikowa, AML) u dorosłych – zarówno jako terapia pierwszego rzutu, jak i u chorych z nawrotami choroby lub nieodpowiadających na terapię; - ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) u dzieci i dorosłych, jako lek drugiego rzutu.	Daunorubicyna jest standardowym lekiem stosowanym w celu uzyskania remisji w przebiegu ostrej białaczki limfocytowej u dorosłych i dzieci oraz ostrej białaczki nieлимfocytowej u dorosłych (białaczka pochodzenia szpikowego, białaczka monocytowa).
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka początkowa dla pierwszego cyklu leczenia to 75 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała, podawane jako wstrzyknięcie podskórne, codziennie przez 7 dni, po czym następuje okres odpoczynku trwający 21 dni (28-dniowy cykl leczenia).	Biodribin: Dawkowanie w białaczce włośchatokomórkowej obejmuje pojedynczy cykl przez 5 kolejnych dni, w dawce dobowej 0,14 mg/kg masy ciała. Litak: - w białaczce włośchatokomórkowej zaleca	Cytarabine Kabi: - w indukcji remisji 2-4 mg/kg m.c. na dobę przez 10 dni (szybkie wstrzyknięcie) lub 0,5-2 mg/kg m.c. na dobę w infuzji trwającej do 24 godzin lub 3-5 mg/kg m.c. przez 5 dni (następnie przerwa 2-9 dni) lub w infuzji ciągłej, przez 5-7 dni, 100-200 mg/m <sup>2</sup> na dobę; - w leczeniu podtrzymującym 1 mg/kg m.c. raz/dwa razy w tygodniu lub 100-	Zavedos: - podanie wyłącznie dożylnie, we wlewie trwającym 5-10 minut; - ANLL (AML) – 12 mg/m <sup>2</sup> przez 3 dni lub 8 mg/m <sup>2</sup> przez 5 dni; - ALL – dorośli 12 mg/m <sup>2</sup> przez 3 dni, dzieci 10 mg/m <sup>2</sup> przez 3 dni. Konieczne jest dostosowanie sugerowanego dawkowania do	Dorośli i dzieci powyżej 2 r.ż.: zwykle 40-60 mg/m <sup>2</sup> pc. przez 3-5 dni, w odstępie co 3-4 tygodnie. W ostrej białaczce limfocytowej i nieлимfocytowej zalecana dawka u dorosłych i dzieci powyżej 2 r.ż. zalecana dawka daunorubicyny

	Azacytydyna (Vidaza)	Kladrybina (Biodribin, Litak)	Cytarabina (Alexan, Cytarabine Kabi, Cytosar, DepoCyte)	Idarubicyna (Idarubicin-Ebewe, Zavedos, Idarubicib-Teva)	Daunorubicyna (Cerubidine)
	Zalecane jest leczenie pacjentów przez co najmniej 6 cykli. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak pacjent odnosi z niego korzyści, lub do progresji choroby.	się dawkę 0,09 mg/kg mc./dobę w 24h ciągłym wlewem przez 7 dni - CLL i chłoniaki nieziarnicze: zaleca się dawkę 0,12 mg/kg mc./dobę w 2h wlewem przez 5 kolejnych dni, w kolejnych cyklach co 28 dni.	200 mg/m <sup>2</sup> we wlewie ciągłym przez 5 dni w odstępach miesięcznych; - w dużych dawkach 1-3 g/m <sup>2</sup> w infuzji trwającej 1-3 godziny co 12 godzin przez 2-6 dni. Cytosar: - standardowe dawki dożyłne – 100 mg/m <sup>2</sup> pc. na dobę w ciągłym wlewie dożylnym przez 7 dni lub 100 mg/m <sup>2</sup> pc. co 12 godzin przez 7 dni; - duże dawki dożyłne – 2-3 g/m <sup>2</sup> pc. we wlewie dożylnym trwającym 1-3 godziny co 12 godzin przez 2-6 dni; - podskórnym – 20-100 mg/m <sup>2</sup> pc. DepoCyte (podanie dokanałowe): - leczenie indukujące - 2 dawki po 50 mg podawane co 14 dni; - leczenie konsolidujące - 3 dawki po 50 mg podawane co 14 dni po czym dawka dodatkowa 50 mg w 13 tygodniu; - leczenie podtrzymujące - 4 dawki po 50 mg podawane co 28 dni.	zaburzeń hematologicznych u danego pacjenta, a w przypadku leczenia skojarzonego – do dawek pozostałych leków cytotoksycznych.	wynosi 45 mg/m <sup>2</sup> pc. na dobę. Dzieci poniżej 2 r.ż. lub o powierzchni ciała mniejszej niż 0,5 m <sup>2</sup> – 1 mg/m <sup>2</sup> pc. na dobę. Maksymalna dawka kumulacyjna daunorubicyny nie może być większa niż 600 mg/m <sup>2</sup> pc. u dorosłych i 300 mg/m <sup>2</sup> pc. u dzieci powyżej 2 r.ż. Pacjenci w podeszłym wieku – zalecane zmniejszenie dawki o połowę. Dawkowanie leku należy zmodyfikować u pacjentów z niewydolnością wątroby i nerek.
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	rejestracja centralna - EMA 17/12/2008	Biodribin: data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09/05/1997, data przedłużenia pozwolenia: 05/07/2002 Litak: data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14/04/2004, data przedłużenia pozwolenia: 19/04/2009	Cytarabine Kabi: brak informacji. Cytosar: data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22/08/1994, data przedłużenia pozwolenia: 22/09/2009 DepoCyte: data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11/07/2001, data przedłużenia pozwolenia: 11/07/2011	Zavedos: data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14/07/1993, data przedłużenia pozwolenia: 19/05/1999, 09/08/2004, 06/06/2005	data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19/04/1979, data przedłużenia pozwolenia: 08/12/1999
<b>Informacje dotyczące mechanizmu działania</b>	Azacytydyna jest analogiem cytydyny, co oznacza, że jest wbudowana w materiał genetyczny komórki (RNA lub DNA). Uważa się, że działa poprzez zmianę sposobu, w jaki komórka włącza i wyłącza geny, oraz przez zaburzenie wytwarzania nowego RNA i DNA. Te działania mają poprawiać nieprawidłowości związane z dojrzewaniem i wzrostem młodych komórek	Kladrybina jest prolekiem wchłanianym szybko przez komórki po podaniu pozajelitowym, ulegającym fosforylacji wewnątrzkomórkowej do czynnego nukleotydu 5'-trifosforanu 2-chlorodeoksyadenozyny (CdATP) przez kinazę deoksycytydynową (dCK). Nagromadzenie aktywnej CdATP jest obserwowane głównie w komórkach w dużej	Cytarabine Kabi/Cytosar: Cytarabina, analog nukleozydu pirymidynowego, jest przeciwnowotworowym produktem leczniczym, który hamuje syntezę kwasu dezoksyrybonukleinowego w fazie S cyklu komórkowego. cytarabina wykazuje również właściwości przeciwwirusowe i immunosupresyjne. Szczegółowe badania nad mechanizmem cytotoxyczności <i>in vitro</i> wskazują, że podstawowym działaniem cytarabiny jest hamowanie	Idarubicyna jest antracykliną wbudowującą się w cząsteczkę DNA, wchodzącą w interakcje z enzymem topoisomerasą II, co powoduje hamowanie syntezy kwasów nukleinowych. Zmiana w pozycji 4. cząsteczki antracykliny nadaje związkowi wysoki poziom lipofilności, a w konsekwencji prowadzi do zwiększenia stopnia jego penetracji do komórki w porównaniu do doksorubicyny i daunorubicyny. Stwierdzono, że idarubicyna działa silniej niż daunorubicyna i jest	Daunorubicyna jest atybiotykiem antracyklinowym o działaniu cytotoxycznym. Mechanizm działania daunorubicyny polega na wytwarzaniu wiązań między parami zasad i modyfikowaniu struktury i funkcji cząsteczki DNA.

	Azacytydyna (Vidaza)	Kladrybina (Biodribin, Litak)	Cytarabina (Alexan, Cytarabine Kabi, Cytosar, DepoCyte)	Idarubicyna (Idarubicin-Ebewe, Zavedos, Idarubicib-Teva)	Daunorubicyna (Cerubidine)
	krwi w szpiku kostnym, które powodują choroby dysplastyczne, i niszczyć komórki rakowe w białaczce.	aktywności dCK i niewielkiej aktywności deoksynukleotydu, szczególnie w limfocytach i innych komórkach układu krwiotwórczego. Cytotoksyczność kladrybiny jest zależna od dawki. Tkanki niehematologiczne pozostają prawdopodobnie nienaruszone, co wyjaśnia niewielką częstość działań toksycznych pozaszpikowych kladrybiny.	syntezy deoksycytydyny, poprzez czynny metabolit trifosforan-5-cytarabiny (ARA-CTP), chociaż pewną rolę w jej działaniu cytostatycznym i cytobójczym może odgrywać hamowanie kinazy cytydylowych i wbudowywanie się cytarabiny w cząsteczki kwasów nukleinowych. Schemat dawkowania z zastosowaniem wysokich dawek cytarabiny jest w stanie przełamać odporność komórek białaczkowych nie odpowiadających na leczenie z zastosowaniem dawek konwencjonalnych. Depocyte: DepoCyte jest produktem leczniczym o długotrwałym uwalnianiu cytarabiny, przeznaczonym do bezpośredniego podawania do płynu mózgowo-rdzeniowego.	skuteczniejsza od niej w leczeniu chłoniaków u myszy i białaczek zarówno po podaniu dożylnym, jak doustnym. W badaniach <i>in vitro</i> na mysich i ludzkich komórkach opornych na antracykliny wykazano obniżoną częstość występowania oporności krzyżowej na idarubicynę w porównaniu do doksorubicyny i daunorubicyny. Badania kardiotoxycyzności na zwierzętach sugerują, że idarubicyna cechuje się lepszym wskaźnikiem terapeutycznym niż doksorubicyna lub daunorubicyna.	
<b>Przeciwwskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stwierdzona nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</li> <li>- Zaawansowane nowotwory złośliwe wątroby</li> <li>- Karmienie piersią.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (Biodribin, Litak),</li> <li>- ciąża i laktacja (Biodribin, Litak),</li> </ul> <p>Litak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci w wieku poniżej 18 lat.</li> <li>- umiarkowana lub ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <math>\leq 50</math> ml/min) albo umiarkowana lub ciężka niewydolność wątroby (wskaźnik Child–Pugh <math>&gt; 6</math>),</li> <li>- równoczesne stosowanie leków o działaniu hamującym czynność szpiku.</li> </ul>	<p>Cytarabine Kabi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nadwrażliwość na cytarabinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego Cytarabine Kabi;</li> <li>- niedokrwistość, leukopenia i trombocytopenia o niezłolisłej etiologii (np. aplazja szpiku kostnego) i jeśli lekarz nie stwierdzi, że taki sposób leczenia stanowi najbardziej optymistyczną alternatywę dla pacjenta;</li> <li>- zwyrodnieniowe i toksyczne encefalopatie, zwłaszcza po zastosowaniu metotreksatu lub leczeniu z zastosowaniem promieniowania jonizującego.</li> </ul> <p>Cytosar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.</li> </ul> <p>DepoCyte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>- pacjenci z czynnym zakażeniem opon mózgowo-rdzeniowych.</li> </ul>	<p>Zavedos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nadwrażliwość na idarubicynę lub którykolwiek składnik produktu, inne antracykliny lub antracenodiony;</li> <li>- z ciężką niewydolnością wątroby; nerek; mięśnia sercowego;</li> <li>- z niedawno przebyłym zawałem mięśnia sercowego;</li> <li>- z poważnymi zaburzeniami rytmu serca;</li> <li>- z utrzymującą się supresją szpiku kostnego;</li> <li>- wcześniej leczonych maksymalną kumulacyjną dawką idarubicyny i/lub innymi antracyklinami lub antracenodionami.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- niewyrównana niewydolność serca;</li> <li>- ciąża i okres karmienia piersią.</li> </ul>

Źródło: ChPL\_Vidaza, ChPL\_Biodribin, ChPL\_Litak, ChPL\_Cytarabine Kabi, ChPL\_Cytosar, ChPL\_DepoCyte, ChPL\_Zavedos, ChPL\_Cerubidine

### 2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Roczna zapadalność na AML wynosi 3-4/100 000 i rośnie wraz z wiekiem z ok. 1/100 000 w wieku 30-35 lat do > 10/100 000 po 65 r.ż.

Źródło: Szczeklik 2013

W tabeli poniżej przedstawiono dane NFZ dotyczące liczby osób z rozpoznaniem C92.0.

Tabela 2. Liczba osób z rozpoznaniem C92.0

Rok	2010	2011	2012	2013 (I kwartał)
Liczba osób	2461	2609	2731	1381

Zgodnie z danymi NFZ dazatynib w ramach chemioterapii niestandardowej we wskazaniu ostrej białaczki szpikowej był finansowany w roku 2011 u 1 osoby, a w roku 2013 u 2 osób.

Źródło: dane NFZ

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowania ekspertów odnośnie liczebności populacji wnioskowanej.

Tabela 3. Oszacowania ekspertów dotyczące liczebności populacji docelowej.

Wskaźnik	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Chorobowość	1600	500
Zapadalność	5/100 000	250
Liczba pacjentów, u których można zastosować ocenianą technologię w ciągu roku	30	0

Źródło: stanowisko [REDAKTOWANE], stanowisko [REDAKTOWANE],

## 2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

### 2.3.1. Interwencje

#### 2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Na terenie Rzeczypospolitej Polskiej zarejestrowany jest jeden produkt leczniczy zawierający substancję czynną dazatynib – Sprycel (nr pozwolenia EU/1/06/363/004, EU/1/06/363/007, EU/1/06/363/001) tabletki powlekane o mocy 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg i 140 mg. Produkt ten zarejestrowany jest w procedurze centralnej w Europie.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 listopada 2006

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 listopada 2011

#### **Sprycel (dazatynib):**

- Kod ATC: L01XE06
- Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej
- Dawka DDD: b/d
- Substancja chemiczna: dazatynib (dasatinib)
- Postać farmaceutyczna: tabletki powlekane,
- Dawkowanie na podstawie ChPL:
  - leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu białaczki;

- zalecana dawka początkowa dazatynibu w fazie przewlekłej CML wynosi 100 mg raz na dobę, podawane doustnie.
  - 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, podawanie doustne.
  - w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów dorosłych z CML oraz z ALL Ph+ zezwalano na zwiększenie dawki do 140 mg raz na dobę (faza przewlekła 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 dawkę początkową.
- Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja ds. Leków) we wnioskowanym wskazaniu: brak rejestracji w procedurze centralnej dla wnioskowanego wskazania.
  - Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez EMA w zarejestrowanych wskazaniach: 20.11.2006.
  - Lek z kategorii leków stosowanych w chorobach sierocych ( $\leq 5/10\ 000$  pacjentów w UE) w leczeniu CML i ALL (data nadania statusu leku sierociego: 23.12.2005 r.)
  - Informacje dotyczące mechanizmu działania: 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 PDGF $\beta$ . *In vitro*, dazatynib wykazuje aktywność w liniach komórek białaczkowych, reprezentujących odmiany zarówno białaczki wrażliwej jak i odpornej na imatynib.
  - Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
  - Ostrzeżenia:
    - dazatynib jest substratem i inhibitorem cytochromu P450 (CYP3A4) – istnieje możliwość wystąpienia interakcji z innymi równocześnie stosowanymi produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie przez CYP3A4 lub takimi, które wpływają na jego aktywność.
    - brak wystarczających danych dotyczących stosowania dazatynibu u kobiet w ciąży. Produktu Sprycel nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Źródło: WHO DDD ([http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L01XE06&showdescription=yes](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=L01XE06&showdescription=yes) data dostępu 11.10.2013 r.), ChPL Sprycel,

EMA

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000709/human\\_med\\_001062.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000709/human_med_001062.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (data dostępu 17.10.2013 r.), URPL

### 2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Sprycel (dazatynib) wskazany jest do leczenia dorosłych pacjentów z:

- nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) 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 z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.

Źródło: ChPL Sprycel

### 2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wniosek

Wniosek dotyczy dazatynibu stosowanego w rozpoznaniu ostrej białaczki szpikowej zakwalifikowanego do kodu ICD-10 C92.0.



Źródło: korespondencja MZ

#### 2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Sprycel (dazatynib) wskazany jest u pacjentów z:

- nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) 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 z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.

Źródło: ChPL Sprycel

#### 2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Sprycel (dazatynib) we wskazaniu leczenie ostrej białaczki szpikowej nie był przedmiotem oceny Agencji.

Lek ten był natomiast przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu leczenia przewlekłej białaczki szpikowej oraz leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej. Rekomendacje Prezesa Agencji oraz Uchwały Rady Konsultacyjnej przedstawiono poniżej.

#### **Sprycel (dazatynib) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej**

**Uchwała Rady Konsultacyjnej z dnia 30 maja 2008 r.** w sprawie finansowania dazatynibu (Sprycel) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. Rada Konsultacyjna AOTM rekomenduje finansowanie ze środków publicznych dazatynibu (Sprycel) w ramach programu terapeutycznego w leczeniu pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową nietolerujących lub opornych na leczenie imatinibem (leczenie II rzutu). Jako uzasadnienie rekomendacji wskazano dane kliniczne z jednego dostępnego RCT.

**Rekomendacje Prezesa Agencji (nr 63, 65, 66, 67/2012) i Stanowiska Rady Przejrzystości (72, 73, 74, 75/2012) z dnia 10 września 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Sprycel (dazatynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej”**

Prezes Agencji oraz Rada Przejrzystości uznali za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Sprycel w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej”. Na podstawie przesłanek dotyczących bezpieczeństwa stosowania dazatynibu oraz efektywności kosztowej przedmiotowej terapii objęcie refundacją wnioskowanego świadczenia nie jest zasadne. Zgodnie z dostępnymi wynikami RCT, stosowanie dazatynibu we wnioskowanym 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 komunikaty zamieszczone na stronach EMA, FDA, Australian Government, Department of Health and Ageing oraz URPL wskazują na związek pomiędzy leczeniem dazatynibem, a indukcją tętniczego nadciśnienia płucnego.

#### **Sprycel (dazatynib) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej**

**Uchwała Rady Konsultacyjnej z dnia 19 grudnia 2011 r.** w sprawie zmiany poziomu/sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Podanie dasatynibu we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego CML w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii” z wykazu świadczeń gwarantowanych. Rada Konsultacyjna AOTM uważa za zasadne utrzymanie sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Podanie dasatynibu we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego CML w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii” w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej.

**Rekomendacja Prezesa Agencji (nr 91/2011) z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie dasatynibu we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii”**

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „podanie dasatynibu we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii”. Nie jest również rekomendowana zmiana sposobu finansowania wyżej wymienionego świadczenia. Dasatynib w omawianym wskazaniu uzyskał status leku sierocego. Z uwagi na brak innej skutecznej metody leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+ ALL) w przypadku niepowodzenia wcześniejszej terapii, wnioskowane świadczenie posiada charakter terapii ratunkowej, stosowanej w ciężkim stadium choroby.

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/bjp/> (data dostępu 1.10.2013 r.)

### 2.3.2. Komparatory

W opinii eksperta [REDAKTOWANE] brak jest technologii mogących zastąpić ocenianą technologię. We wskazaniu leczenie ostrej białaczki szpikowej opornych/nawrotowych w pewnym momencie z braku innych możliwości terapeutycznych należy rozważyć w zależności od wieku leczenie w ramach badań nowych leków lub nowych form przeszczepiania komórek krwiotwórczych, a u osób starszych leczenie w ramach badań klinicznych z użyciem nowych leków lub optymalną terapię paliatywną i wspierającą. Natomiast w opinii [REDAKTOWANE] „dasatynib nie jest w ogóle stosowany w ostrej białaczce szpikowej”.

W przypadku opornych/nawrotowych białaczek szpikowych opcją pozostaje leczenie paliatywne, np. arabinozydem cytozyną.

#### 2.3.2.1. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Wnioskowane wskazanie – leczenie ostrej białaczki szpikowej – było trzykrotnie przedmiotem oceny Agencji w odniesieniu do azacytydyny (produkt leczniczy Vidaza). Odpowiednie rekomendacje Prezesa oraz Stanowiska Rady Przejrzystości przedstawiono poniżej.

#### **Rekomendacja Prezesa Agencji (nr 24/2011) oraz stanowisko Rady Przejrzystości (nr 18/2011) z dnia 28 marca 2011**

Zarówno Prezes Agencji nie rekomenduje, jak również Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie ostrej białaczki szpikowej przy wykorzystaniu produktu leczniczego Vidaza (azacytydyna)”, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej.

#### **Rekomendacja Prezesa Agencji (nr 30/2013) oraz stanowisko Rady Przejrzystości (nr 46/2013) z dnia 25 lutego 2013**

Zarówno Prezes Agencji nie rekomenduje, jak również Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia: podanie azacytydyny w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z m.in. z ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją WHO. Jako uzasadnienie wskazano, iż azacytydyna wykazuje skuteczność kliniczną w wymienionych wskazaniach. W opinii Prezesa Agencji wskazane jest pozostawienie azacytydyny w programie chemioterapii niestandardowej, pod warunkiem obniżenia ceny leku poniżej progu efektywności kosztowej.

#### **Rekomendacja Prezesa Agencji (nr 103/2013) oraz stanowisko Rady Przejrzystości (nr 166/2013) z dnia 12 sierpnia 2013**

Zarówno Prezes Agencji rekomenduje, jak również Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Vidaza (azacytydyna) we wskazaniu leczenie pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z m.in. z ostrą białaczką szpikową z 20-30% blastów i wieloliniową dysplazją, zgodnie z klasyfikacją WHO w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, w celu obniżenia kosztów terapii do poziomu

efektywności kosztowej. Jako uzasadnienie wskazano, iż dowody naukowe wskazują na udowodnioną skuteczność terapii i akceptowalny profil bezpieczeństwa leku. Prezes Agencji wskazuje na zasadność wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka w celu obniżenia kosztów terapii do poziomu progu efektywności kosztowej.

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/bip/> (data dostępu: 1.10.2013 r.)

### 3. Opinie ekspertów

W trakcie prac nad niniejszym raportem AOTM wystąpiła z prośbą o stanowisko do sześciu ekspertów. Do momentu zakończenia prac na raporcie otrzymano odpowiedź od dwóch ekspertów. Czterech ekspertów nie przedstawiło stanowiska (brak odpowiedzi, wskazanie innego eksperta).

Tabela 4. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania dasatynibu we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
[REDAKTOWANE]	Dasatyn b może być dostępny, jako opcja w leczeniu opornych/ nawrotowych chorych na ostrą białaczkę szp kową. W wybranych przypadkach opornych/nawrotowych, poza standardem leczenia, lub/i z ekspresją CD117 (KIT) dasatynib wykazywał skuteczność.	Nie jest to leczenie standardowe, skuteczność oceniana była wyłącznie u pojedynczych chorych.	Dasatynib może być dostępny, jako opcja w leczeniu chorych na ostrą białaczkę szpikową. W wybranych przypadkach opornych/nawrotowych poza standardem leczenia lub/i z ekspresją CD117 (Kit) dasatyn b wykazywał skuteczność.
[REDAKTOWANE]	Brak argumentów za.	Brak klinicznych dowodów na aktywność dasatynibu w leczeniu ostrej białaczki szp kowej.	Nie ma uzasadnienia dla finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych.

Źródło: stanowisko eksperta [REDAKTOWANE] stanowisko eksperta [REDAKTOWANE]

## 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

### 4.1. Rekomendacje kliniczne

W dniu 30 września 2013 r. analitycy AOTM przeprowadzili wyszukiwania na stronach agencji HTA i organizacji działających w ochronie zdrowia z użyciem słów kluczowych: *AML, acute myeloid leukemia i acute myelogenous leukemia, ostra białaczka szpikowa*. Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych (w tym jedne polskie): NCCN 2013, GMCCN 2011, PUO 2011, ELN 2010, ESMO 2010, AHS 2009, ASBMT 2008, CCO 2008 i BSH 2006.

Podstawową terapią indukującą remisję wymienianą przez rekomendacje jest polichemioterapia z użyciem antracykliny (daunorubicyna, idarubicyna) w połączeniu z cytarabiną. Dodatkowo do schematu może być dodana kladrybina. W terapii reindukcyjnej rekomenduje się stosowanie mitoksantronu w połączeniu z etopozydem, fludarabiny w połączeniu z idarubicyną lub wysokie dawki cytarabiny.

W konsolidacji remisji całkowitej stosuje się cytarabinę, również w połączeniu z mitoksantronem.

Żadna z rekomendacji nie zaleca podania dazatynibu.

Tabela 5. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Treść rekomendacji		Uwagi	
<b>NCCN 2013 USA</b>  Clinical Practice Guidelines in Oncology Acute Myeloid Leukemia Version 2.2013	<b>Pacjenci do 60 roku życia</b> <b>Indukcja</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• udział w badaniu klinicznym;</li> <li>• cytarabina (Ara-C) 100-200 mg/m<sup>2</sup> we wlewie ciągłym przez 7 dni, idarubicyna 12 mg/m<sup>2</sup> lub daunorubicyna (DNR) 90 mg/m<sup>2</sup> przez 3 dni;</li> <li>• Ara-C 200 mg/m<sup>2</sup> we wlewie ciągłym przez 7 dni, DNR 60 mg/m<sup>2</sup> przez 3 dni, kladrybina 5 mg/m<sup>2</sup> przez 5 dni;</li> <li>• duże dawki Ara-C (HiDAC) 2 g/m<sup>2</sup> co 12 godzin przez 6 dni lub 3 g/m<sup>2</sup> co 12 godzin przez 4 dni, idarubicyna 12 mg/m<sup>2</sup> lub DNR 60 mg/m<sup>2</sup> przez 3 dni.</li> </ul> <b>Konsolidacja po Ara-C w dawkach standardowych</b>		<b>Rekomendacja nie wymienia dazatynibu jako leku stosowanego w AML</b>	
	Jeśli znacząca liczba resztkowych komórek blastycznych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• schemat HiDAC;</li> <li>• Ara-C w dawkach standardowych z idarubicyną/DNR;</li> <li>• terapia jak w przypadku niepowodzenia indukcji.</li> </ul>	Jeśli znacząca cytoredukcja z niskim odsetkiem resztkowych komórek blastycznych → Ara-C w dawkach standardowych z idarubicyną/DNR.		Jeśli wystąpiła hipoplacja → brak terapii.
	W przypadku uzyskania odpowiedzi całkowitej (CR) → przejście do <b>schematów poremisyjnych</b> . W przypadku braku CR: <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie w ramach badań klinicznych;</li> <li>• przeszczep szpiku/komórek krwiotwórczych z krwi (HSCT);</li> <li>• HiDAC (jeśli nie stosowany wcześniej) ± idarubicyna/DNR;</li> <li>• najlepsze leczenie wspomagające (BSC);</li> <li>• przejście do <b>schematów ratunkowych</b>.</li> </ul>			
	<b>Konsolidacja po HiDAC</b>			
	Jeśli znacząca liczba resztkowych komórek blastycznych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie w ramach badań klinicznych;</li> <li>• przeszczep szpiku/komórek krwiotwórczych z krwi (HSCT);</li> <li>• BSC;</li> <li>• przejście do <b>schematów ratunkowych</b>.</li> </ul>	Jeśli znacząca cytoredukcja z niskim odsetkiem resztkowych komórek blastycznych lub hipoplazja → brak terapii.  W przypadku uzyskania odpowiedzi całkowitej → przejście do <b>schematów poremisyjnych</b> . Jeśli nie udało się osiągnąć odpowiedzi całkowitej: <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie w ramach badań klinicznych;</li> <li>• przeszczepienie szpiku/komórek krwiotwórczych z krwi (HSCT);</li> <li>• BSC;</li> <li>• przejście do <b>schematów ratunkowych</b>.</li> </ul>		
<b>Schematy poremisyjne</b>				

Autorzy rekomendacji	Treść rekomendacji			Uwagi
	Przy ryzyku korzystnym (zgodnie z definicją z rekomendacji): <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie w ramach badań klinicznych;</li> <li>3-4 cykle HiDAC 3 g/m<sup>2</sup> w 3-godzinny wlew co 12 godzin w dniach 1, 3, 5;</li> <li>1-2 konsolidacyjne cykle HiDAC, następnie autologiczny HSCT.</li> </ul>	Przy ryzyku pośrednim: <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie w ramach badań klinicznych;</li> <li>HSCT;</li> <li>3-4 cykle 1,5-3 g/m<sup>2</sup> w 3-godzinny wlew co 12 godzin w dniach 1, 3, 5;</li> <li>1-2 konsolidacyjne cykle HiDAC, następnie autologiczny HSCT.</li> </ul>	Przy ryzyku wysokim lub chorobach współwystępujących: <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie w ramach badań klinicznych;</li> <li>HSCT.</li> </ul>	
	<b>Schematy ratunkowe</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>kladrybina, Ara-C, GCSF ± mitoksantron lub idarubicyna;</li> <li>HiDAC (jeśli nie stosowano wcześniej) ± antracyklina;</li> <li>fludarabina, Ara-C, GCSF ± idarubicyna;</li> <li>etopozyd, Ara-C ± mitoksantron;</li> <li>klofarabina + Ara-C + GCSF.</li> </ul> U pacjentów nietolerujących powyższych schematów agresywnych → niskie dawki Ara-C lub azacytydina lub decytabina. <u>Pacjenci powyżej 60 roku życia</u> <b>Indukcja</b>			
	Sprawność ( <i>Performance Status</i> , PS) 0-2: <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie w ramach badań klinicznych;</li> <li>Ara-C 100-200 mg/m<sup>2</sup> we wlewie ciągłym przez 7 dni, idarubicyna 12 mg/m<sup>2</sup> lub DNR 45-90 mg/m<sup>2</sup> (45-60 mg/m<sup>2</sup>, jeśli niekorzystne markery molekularne i cytogenetyczne, wcześniejszy MDS, AML związany z terapią) przez 3 dni lub mitoksantron 12 mg/m<sup>2</sup> → następnie <b>schematy poindukcyjne</b>;</li> <li>nisko-intensywna chemioterapia – podskórnie Ara-C, azacytydina, decytabina;</li> <li>średnio-intensywna chemioterapia – klofarabina.</li> </ul>	PS > 2: <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie w ramach badań klinicznych;</li> <li>nisko-intensywna chemioterapia – podskórnie Ara-C, azacytydina, decytabina;</li> <li>BSC.</li> </ul>	PS 0-3 ze znaczącymi chorobami współwystępującymi: <ul style="list-style-type: none"> <li>nisko-intensywna chemioterapia – podskórnie Ara-C, azacytydina, decytabina;</li> <li>BSC.</li> </ul>	
	<b>Schematy poindukcyjne</b> Jeśli wystąpi hipoplazja → brak terapii → przejście do <b>schematów poremisyjnych</b> . Jeśli występują resztkowe komórki blastyczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie w ramach badań klinicznych;</li> <li>Ara-C w dawkach standardowych, idarubicyna lub DNR lub mitoksantron;</li> <li>nisko-intensywny HSCT, jeśli możliwy;</li> <li>brak terapii;</li> <li>BSC.</li> </ul> Po schematach indukcyjnych (i poindukcyjnych) → przejście do <b>schematów poremisyjnych</b> .			
	Wystąpienie CR: <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie w ramach badań klinicznych;</li> <li>nisko-intensywny HSCT;</li> <li>1-2 cykle Ara-C 100-200 mg/m<sup>2</sup> przez 5-7 dni ± idarubicyna/DNR;</li> <li>1-2 cykle Ara-C 1-1,5 g/m<sup>2</sup> przez 4-6 dni (pacjenci z dobrym PS, ryzykiem korzystnym lub normalnym kariotypem z korzystnymi markerami molekularnymi);</li> <li>nisko-intensywna chemioterapia – azacytydina, decytabina co 4-6 tygodni, aż do progresji.</li> </ul>	Brak CR: <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie w ramach badań klinicznych;</li> <li>nisko-intensywny HSCT w ramach badań klinicznych;</li> <li>BSC.</li> </ul>		
<b>GMCCN 2011 hrabstwa Greater Manchester i Cheshire</b>	Zaleca się leczenie w ramach badań klinicznych. <b>Indukcja</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>DNR 50 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1, 3, 5, Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup> co 12 godzin we wlewie dożylnym w dniach 1-10;</li> <li>DNR 50 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1, 3, 5, Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup> co 12 godzin we wlewie dożylnym w dniach 1-10, etopozyd 100 mg/m<sup>2</sup> w godzinnej infuzji w dniach 1-5.</li> </ul> <b>Schematy poindukcyjne</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>amsakryna 100mg/m<sup>2</sup> w godzinnej infuzji w dniach 1-5, Ara-C 200mg/m<sup>2</sup> we wlewie dożylnym w dniach 1-5, etopozyd 100mg/m<sup>2</sup> w czterogodzinnej infuzji w dniach 1-5;</li> <li>mitoksantron 10mg/m<sup>2</sup> w godzinnej infuzji w dniach 1-5, Ara-C 1,0g/m<sup>2</sup> co 12 godzin w dwugodzinnej infuzji w dniach 1-3.</li> </ul> <b>Nawrót</b>			<b>Rekomendacja nie wymienia dazatynibu jako leku stosowanego w AML</b>

Autorzy rekomendacji	Treść rekomendacji	Uwagi
	<p>CR &lt; 6 miesięcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>opieka paliatywna lub leczenie w ramach badań klinicznych.</li> </ul> <p>CR &gt; 6 miesięcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>FLAG/FLAG-IDA - fludarabina 30mg/m<sup>2</sup> w dniach 2-6, Ara-C 2g/m<sup>2</sup> przez cztery godziny w dniach 2-6, idarubicyna 8mg/m<sup>2</sup> w dniach 4-6, G-CSF podskórnie w dniach 1-7, następnie konsolidacja i HSCT;</li> <li>pacjenci z CR &gt; 1 roku – można powtórzyć schematy indukujące.</li> </ul>	
<p><b>ELN 2010</b> <b>Europa</b> finansowanie: Unia Europejska, Szósty Program Ramowy</p>	<p>Pacjenci w wieku 18-60</p> <p><b>Indukcja</b> - antracyklina (DNR co najmniej 60 mg/m<sup>2</sup> lub idarubicyna 10-12 mg/m<sup>2</sup> lub mitoksantron 10-12 mg/m<sup>2</sup>) przez 3 dni, Ara-C 100-200 mg/m<sup>2</sup> we wlewie ciągłym przez 7 dni.</p> <p><b>Schematy poremisyjne</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przy ryzyku korzystnym – powtarzane cykle Ara-C 3 g/m<sup>2</sup> c 12 godzin w dniach 1, 3, 5 (HiDAC);</li> <li>przy ryzyku pośrednim – 3-4 cykle HiDAC, następnie rozważanie allogenicznego HSCT;</li> <li>przy ryzyku niekorzystnym – allogeniczny HSCT.</li> </ul> <p><b>Choroba oporna</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HiDAC z/bez antracykliny (jeśli nie używane wcześniej), następnie allogeniczny HSCT;</li> <li>pacjenci z przeciwskazaniami do HSCT – leczenie w ramach badań klinicznych.</li> </ul> <p><b>Nawrót:</b> HSCT poprzedzone jednym z poniższych schematów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>3 g/m<sup>2</sup> Ara-C co 12 godzin w dniach 1, 3, 5, 7, DNR 50 mg/m<sup>2</sup> lub idarubicyna 10 mg/m<sup>2</sup> w dniach 2, 4, 6;</li> <li>2-3 g/m<sup>2</sup> Ara-C co 12 godzin przez 6 dni;</li> <li>mitoksantron 10 mg/m<sup>2</sup>, etopozyd 100 mg/m<sup>2</sup> przez 5 dni.</li> </ul> <p><u>Pacjenci powyżej 60 roku życia</u></p> <p><b>Indukcja</b> Sprawność (<i>Performance Status</i>) 0-2 i brak chorób współistniejących:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>DNR 45-60 mg/m<sup>2</sup> lub inna antracyklina w równoważnej dawce przez 3 dni, Ara-C 100-200 mg/m<sup>2</sup> we wlewie ciągłym przez 7 dni;</li> <li>redukcja dawki wg indywidualnych wskazań.</li> </ul> <p><b>Schematy poremisyjne</b> Pacjenci bez niekorzystnych czynników cytogenetycznych, z dobrą sprawnością (PS) i bez znaczących chorób współistniejących:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>standardowa indukacja (antracyklina i Ara-C), następnie konsolidacja w zmniejszonych dawkach.</li> </ul> <p>Pacjenci powyżej 75 roku życia (prawdopodobnie także powyżej 65 roku życia), PS 2-3, z chorobami współistniejącymi i niesprawnością narządów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>niskie dawki Ara-C 20 mg dwa razy dziennie s.c. przez 10 dni;</li> <li>hydroksymocznik lub BSC.</li> </ul> <p>U pacjentów powyżej 75 roku życia, z dobrym PS, bez chorób współistniejących i w zależności od czynników cytogenetycznych oraz typu AML można rozważyć zastosowanie standardowej chemioterapii.</p> <p><b>Nawrót</b> - można rozważyć podanie gemtuzumabu.</p>	<p><b>Rekomendacja nie wymienia dazatynibu jako leku stosowanego w AML</b></p>
<p><b>PUO 2011</b> <b>Polska</b></p> <p>Źródła finansowania: brak informacji na temat źródła finansowania</p> <p>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych</p>	<p>Jeśli jest to możliwe, lepiej prowadzić leczenie w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Dobór programu leczenia zależy od stanu biologicznego pacjenta. U pacjentów do 60. roku życia stosuje się programy zmierzające do wyleczenia; u osób starszych jest to możliwe przy dobrym stanie biologicznym i bez współistniejących innych chorób.</p> <p><b>Leczenie indukujące remisję</b> Polichemioterapia indukująca remisję u chorych z ostrą białaczką szpikową jest zwykle oparta na skojarzeniu antracykliny podawanej przez 3 dni oraz Ara-C stosowanej przez 7 dni. <u>W Polsce stosuje się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>DNR 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. w dniach 1.–3., Ara-C 200 mg/m<sup>2</sup> c.i.v. w dniach 1–7, kladrybina 5 mg/m<sup>2</sup> infuzja 2-godzinna i.v. w dniach 1–5;</li> <li>DNR 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. w dniach 1.–3., Ara-C 200 mg/m<sup>2</sup> c.i.v. w dniach 1–7.</li> </ul> <p><b>Konsolidacja remisji całkowitej</b> Najczęściej stosowane jest podanie 3 (do 4) cykli wysokodawkowanego (HD) Ara-C: Ara-C 2–3 g/m<sup>2</sup> co 12 godzin w 3-godzinnej infuzji w dniach 1, 3, 5. Podobną wartość konsolidacji ma terapia złożona z jednego cyklu HD Ara-C i jednego z dodaniem mitoksantronu — HAM:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ara-C 2–3 g/m<sup>2</sup> co 12 godzin w 3-godzinnej infuzji w dniach 1, 3, 5;</li> <li>HAM: Ara-C 1,5 g/m<sup>2</sup> (infuzja 3-godzinna) (w dniach 1–3) i mitoksantron 10 mg/m<sup>2</sup> i.v. w dniach 3–5.</li> </ul> <p><b>Postępowanie po leczeniu indukującym remisję</b> Leczenie po indukcji zależy od uzyskania stanu remisji i od grupy ryzyka, do której zalicza się</p>	<p><b>Rekomendacja nie wymienia dazatynibu jako leku stosowanego w AML</b></p>

Autorzy rekomendacji	Treść rekomendacji	Uwagi
	<p>pacjent. Jeżeli uzyska się odpowiedź całkowitą (CR), to zależnie od grupy ryzyka (wg European LeukemiaNet) zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przy ryzyku korzystnym: konsolidację opartą na wysokich dawkach Ara-C (3–4 cykle HD Ara-C lub 1 x HD Ara-C i 1 x HAM). Następnie można brać pod uwagę 3 opcje: 1) leczenie podtrzymujące; 2) autotransplantację szpiku lub komórek krwiotwórczych z krwi (AutoHSCT); 3) leczenie w ramach prospektywnych badań klinicznych;</li> <li>• przy ryzyku pośrednim: 1) alloprzeszczepienie szpiku/komórek krwiotwórczych z krwi (AlloHSCT) od zgodnego dawcy lub w razie braku dawcy 2 cykle konsolidacji i AutoHSC; 2) 3–4 cykle konsolidacyjne; 3) leczenie w ramach prospektywnych badań klinicznych;</li> <li>• przy ryzyku wysokim: 1) AlloHSCT; 2) leczenie najlepiej prowadzić w ramach prospektywnych badań; 3) w razie niemożliwości wykonania opcji 1 i 2 zastosować 2 cykle konsolidacyjne i AutoHSCT.</li> </ul> <p>Jeżeli uzyska się remisję częściową (PR) uzasadnione jest powtórzenie tego samego bloku indukującego. Jeżeli nie udaje się uzyskać CR mimo 2-krotnego powtórzenia leczenia indukującego, białaczkę traktuje się jako oporną i stosuje zestawy alternatywne zawierające zwykle wysokie dawki Ara-C oraz inne leki.</p>	
<p><b>ESMO 2010</b> <b>Europa</b></p> <p>Źródła finansowania: brak informacji na temat źródła finansowania</p>	<p>Jeżeli to możliwe leczenie powinno być prowadzone w ramach badań klinicznych w wyspecjalizowanych ośrodkach.</p> <p>Leczenie indukcyjne (intensywne) powinno składać się z DNR i Ara-C. Nie istnieje standard postępowania postremisyjnego. Pacjenci niekwalifikujący się do AlloHSCT powinni otrzymać intensywną terapię konsolidacyjną, najlepiej zawierającą wysokie dawki Ara-C. Pacjenci z korzystnym ryzykiem nawrotu (<math>\leq 35\%</math>) – niezalecany AlloHSCT w czasie pierwszej remisji. Pacjenci z ryzykiem pośrednim i wysokim – zalecany AlloHSCT, jeśli pozwala na to stan pacjenta. U starszych pacjentów można stosować zmniejszone dawki chemioterapeutyków.</p> <p>Pacjenci niekwalifikujący się do leczenia intensywnego powinni otrzymać najlepsze leczenie wspomagające (BSC) lub leczenie paliatywne. Pacjenci nieodpowiadający na 1-2 cykle leczenia indukcyjnego – można rozważyć AlloHSCT, ale prawdopodobieństwo powodzenia jest niewielkie. W razie przeciwwskazań BSC lub leczenie paliatywne. U pacjentów ze wznową po remisji można zastosować ponownie leczenie indukcyjne, przy czym im dłuższy czas remisji, tym większe prawdopodobieństwo powodzenia terapii.</p>	<p><b>Rekomendacja nie wymienia dazatynibu jako leku stosowanego w AML</b></p>
<p><b>AHS 2009</b> Alberta, Kanada</p> <p>Źródła finansowania: brak informacji na temat źródła finansowania</p>	<p><u>Pacjenci do 65 roku życia</u></p> <p><b>Indukcja</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• schemat 7&amp;3 - Ara-C 200 mg/m<sup>2</sup> dziennie w indukcji ciągłej w dniach 1-7, idarubicyna 12 mg/m<sup>2</sup> lub DNR 60 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1-3.</li> </ul> <p><b>Reindukcja (jeśli nie osiągnięto CR po jednym cyklu)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• powtórzenie 7&amp;3;</li> <li>• schemat NOVE - mitoksantron 10 mg/m<sup>2</sup> dziennie w dniach 1-5, etopozyd 100 mg/m<sup>2</sup> dziennie w dniach 1-5;</li> <li>• schemat FLAG-Ida - fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup> dziennie w dniach 1-5, Ara-C 2 g/m<sup>2</sup> dziennie w dniach 1-5, idarubicyna 10 mg/m<sup>2</sup> dziennie w dniach 1-3, G-CSF 300 µm s.c. raz dziennie od 7 dnia;</li> <li>• schemat HiDAC- Ara-C 3 g/m<sup>2</sup> co 12 godzin w dniach 1,3 i 5.</li> </ul> <p><b>Konsolidacja (jeśli osiągnięto CR)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przy ryzyku korzystnym (zgodnie z definicją ze s. 6 rekomendacji) – 2-3 cykle HiDAC;</li> <li>• przy ryzyku pośrednim – mieloablacyjny przeszczep szpiku od spokrewnionego dawcy po jednym cyklu HiDAC; w razie braku dawcy 2-3 cykle HiDAC z jednoczesnym poszukiwaniem dawcy niespokrewnionego – przeszczep można rozważać, jeśli uda się znaleźć dawcę przed 3. cyklem;</li> <li>• przy ryzyku wysokim – allogeniczny przeszczep szpiku najszybciej jak to możliwe, od dawcy spokrewnionego lub nie; w czasie poszukiwań dawcy do trzech cykli HiDAC; należy rozważyć przeszczep krwi pępowinowej.</li> </ul> <p><b>Nawrót</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• reindukcja – jeśli remisja była dłuższa niż 1 rok - 7&amp;3; w przypadku krótszej remisji – NOVE, FLAG-Ida lub HiDAC;</li> <li>• przeszczep szpiku/komórek krwiotwórczych po osiągnięciu CR, jeśli nie był przeprowadzony przy pierwszej CR.</li> </ul> <p><b>Opieka paliatywna</b></p> <p>Jeśli stan pacjenta nie pozwala na agresywne leczenie, nie osiągnięto CR lub wystąpił nawrót (szczególnie po allogenicznym przeszczepie szpiku).</p> <p><u>Pacjenci powyżej 65 roku życia</u></p> <p><b>Opieka paliatywna</b></p> <p>Z uwagi na wiek pacjentów i choroby współwystępujące najlepsze leczenie wspomagające (BSC) może być preferowaną formą terapii. W skład BSC może wchodzić podanie hydroksymoczniku lub Ara-C w niskich dawkach, w celu przeciwdziałania skutkom zwiększonej liczby białych krwinek.</p> <p><b>Indukcja</b></p>	<p><b>Rekomendacja nie wymienia dazatynibu jako leku stosowanego w AML</b></p>



Autorzy rekomendacji	Treść rekomendacji	Uwagi
	U pacjentów z ECOG $\leq 2$ i o ile choroby współwystępujące na to pozwalają, zaleca się standardowy schemat 7&3. <b>Konsolidacja (jeśli osiągnięto CR)</b> Opinie ws. stosowania kursów konsolidacyjnych w tej grupie pacjentów są niejednoznaczne. Dowody naukowe wskazują na przewagę chemioterapii w niskich dawkach nad chemioterapią intensywną. Pośrednie dawki Ara-C można rozważyć u pacjentów dobrze znoszących terapię, z prawidłowo funkcjonującymi nerkami i dobrym lub normalnym kariotypem. U pacjentów z kariotypem wysokiego ryzyka konsolidacja nie przedłuża przeżycia. <b>Nawrót:</b> BSC, o ile nie jest dostępne leczenie w ramach badań klinicznych.	
<b>ASBMT 2008 USA</b> Źródła finansowania: brak informacji	Rekomendacja dotyczy stosowania przeszczepu szpiku/komórek krwiotwórczych z krwi w przebiegu AML. AutoHSCT nie wykazuje przewagi w stosunku do chemioterapii. AlloHSCT wykazuje przewagę w stosunku do chemioterapii w grupie pacjentów < 55 roku życia z wysokim ryzykiem cytogenetycznym. Brak dowodów pozwalających rekomendować AlloHSCT u pacjentów z ryzykiem pośrednim, ale taką terapię można rozważyć.	<b>Rekomendacja nie wymienia dazatynibu jako leku stosowanego w AML</b>
<b>CCO 2008</b> Ontario, Kanada finansowanie: Ontario Ministry of Health and Long-Term Care	Rekomendacja dotyczy leczenia pacjentów > 55 roku życia. Zalecana jest intensywna chemioterapia, jeśli pozwala na to stan pacjenta i choroby współwystępujące. Nie wykazano przewagi konkretnej antracykliny w fazie indukcji. Brak dowodów do wydania rekomendacji ws. kursów konsolidacyjnych w podgrupie starszych pacjentów. Konsensus <i>Hematology Disease Site Group</i> zaleca co najmniej jeden cykl standardowych lub pośrednich dawek Ara-C, z lub bez antracykliny. W ramach opieki paliatywnej zalecane są niskie dawki Ara-C. Nie zaleca się stosowania G-CSF lub GM-CSF.	<b>Rekomendacja nie wymienia dazatynibu jako leku stosowanego w AML</b>
<b>BSH 2006</b> Wielka Brytania finansowanie: Leukaemia Research Fund of Great Britain i European LeukemiaNet	O ile to możliwe leczenie powinno być prowadzone w ramach badań klinicznych. <b>Indukcja</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>DNR 45-60 mg/m<sup>2</sup> przez 3 dni, Ara-C 200 mg/m<sup>2</sup> w bolusie w dwóch dawkach podzielonych lub we wlewie przez 12 godzin przez 7-10 dni;</li> <li>niskie dawki Ara-C u pacjentów, którzy nie zdecydują się na standardową chemioterapię;</li> <li>BSC u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii.</li> </ul> <b>Schematy poremisyjne</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>różne schematy chemioterapii konsolidacyjnej, w tym te wykorzystane do indukcji remisji;</li> <li>autologiczny lub allogeniczny HSCT.</li> </ul>	<b>Rekomendacja nie wymienia dazatynibu jako leku stosowanego w AML</b>

#### 4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 30 września 2013 r. analitycy AOTM przeprowadzili wyszukiwania na stronach agencji HTA i organizacji działających w ochronie zdrowia z użyciem słów kluczowych: *Sprycel*, *dasatinib*.

Nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej dotyczącej stosowania leku *Sprycel* we wskazaniu AML.

#### 4.3. Podsumowanie rekomendacji

Tabela 6. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące dazatynibu w AML – podsumowanie

	Kraj/region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja	Uwagi
Rekomendacje kliniczne	USA	NCCN 2013	<b>Żadna z rekomendacji nie wymienia stosowania dazatynibu w przebiegu AML.</b>	-
	UK	GMCCN 2011		-
	Polska	PUO 2011		-
	Europa	ESMO 2010		-
	Europa	ELN 2010		-
	Alberta, Kanada	AHS 2009		-
	USA	ASBMT 2008		Rekomendacja dotyczy stosowania przeszczepu szpiku/komórek krwiotwórczych z krwi w przebiegu AML.
	Ontario, Kanada	CCO 2008		Rekomendacja dotyczy leczenia pacjentów > 55 roku życia.
	UK	BSH 2006		

## 5. Finansowanie ze środków publicznych

### 5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Produkt leczniczy Sprycel (dazatynib) aktualnie finansowany jest w Polsce w ramach programu chemioterapii niestandardowej oraz w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej, ICD-10: C92.1.”

Tabela 7. Dane dotyczące finansowania dazatynibu w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej”<sup>1</sup>

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Poziom odpłatności
Dasatynib	Sprycel, tabl., 20 mg	60 tabl. (but.)	5909990621323	1059.0, dazatyn b	5603,88	5940,11	5940,11	bezpłatne
	Sprycel, tabl., 50 mg	60 tabl.	5909990621354	1059.0, dazatyn b	14009,72	14850,3	14850,3	bezpłatne
	Sprycel, tabl., 100 mg	30 tabl. (but.)	5909990671601	1059.0, dazatyn b	14009,72	14850,3	14850,3	bezpłatne
	Sprycel, tabl., 80 mg	30 tabl. (but.)	5909990818631	1059.0, dazatyn b	11207,76	11880,23	11880,23	bezpłatne
	Sprycel, tabl., 140 mg	30 tabl. (but.)	5909990818655	1059.0, dazatyn b	19613,61	20790,43	20790,42	bezpłatne

W toku prac nad raportem otrzymano dane NFZ dotyczące finansowania dazatynibu we wskazanym wskazaniu – ostrej białaczki szpikowej. Szczegółowe dane przekazane przez NFZ (pismo znak NFZ/CF/2013/073/0285/W/25202/ALA z dnia 10.09.2013 r. oraz pismo znak NFZ/CF/DGL/2013/073/0300/W/26818/TC) dotyczące liczby pacjentów oraz wydatków na leki stosowane we wskazaniu ostra białaczka szpikowa przedstawiono w tabelach poniżej.

<sup>1</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r.

Tabela 8. Refundacja substancji czynnych stosowanych w rozpoznaniu C92.0 – dane NFZ

Substancja czynna	2010		2011		2012		I kwartał 2013	
	Liczba pacjentów	Wartość [zł]	Liczba pacjentów	Wartość [zł]	Liczba pacjentów	Wartość [zł]	Liczba pacjentów	Wartość [zł]
anagrelid	-	-	-	-	1	13 072,00	-	-
asparaginaza	-	-	-	-	1	653,66	-	-
busulfan	1	660,48	-	-	-	-	-	-
chemioterapia niestandardowa	17	1 204 626,58	37	3932 363,63	33	2631 300,64	11	724 463,46
chlorowodorek idarubicyny	-	-	-	-	60	561 870,73	33	236 868,78
cisplatyna	1	570,00	1	158,56	-	-	-	-
cyklofosfamid	18	4 874,39	11	2 280,96	11	4 659,59	-	-
cyklofosfamid	-	-	1	646,00	-	-	-	-
cyklofosfamid (postać doustna)	-	-	-	-	1	32,80	-	-
cyklofosfamid (postać pozajelitowa)	-	-	-	-	1	839,04	2	237,33
cytarabina	796	1 616 765,00	651	1 551 680,53	358	927 373,43	-	-
cytarabina	-	-	-	-	277	361 838,72	181	170 567,96
cytarabina depocyste	3	48 865,60	13	307 155,20	10	160 558,40	-	-
cytarabina depocyste	-	-	-	-	10	175 561,74	1	20 091,24
daunorubicyna	359	481 364,87	293	423 292,00	137	338 997,97	-	-
doksorubicyna	75	41 406,61	76	63 707,32	34	21 807,14	-	-
doksorubicyna	-	-	-	-	23	11 172,77	8	3 545,96
doksorubicyna liposomalna	1	37 749,60	-	-	-	-	-	-
epirubicyna	19	35 394,78	15	39 503,79	23	53 016,67	-	-
epirubicyna	-	-	-	-	5	3 945,68	3	2 314,90
etopozyd (postać pozajelitowa)	119	27 008,62	81	19 385,79	46	9 385,06	-	-
Etopozyd (postać doustna)	5	678,30	1	71,40	1	185,96	-	-
etopozyd	-	-	-	-	27	5 788,21	12	2 367,56
fludarabina	34	254 817,30	36	230 726,47	15	165 400,16	-	-
fludarabina	2	2 541,16	1	2 742,30	-	-	-	-
fludarabina	-	-	-	-	22	19 177,83	11	8 615,41
hydroksykarbamid	69	4 058,60	60	2 847,60	28	2 083,00	-	-
hydroksykarbamid	-	-	-	-	34	886,11	14	383,50
idarubicyna	112	1 135 465,60	82	1 017 877,92	63	935 822,33	-	-
imatynib	8	159 772,78	16	169 048,00	2	26 928,00	-	-
interferon alfa	1	1 440,00	-	-	-	-	-	-
interferon alfa	-	-	1	2 400,00	-	-	-	-
interferon alfa-2a	1	1 510,50	-	-	-	-	-	-
kladrybina	236	557 970,39	173	413 250,92	94	245 999,67	-	-
kladrybina	-	-	-	-	66	152 711,23	42	99 294,33
melfalan	-	-	-	-	1	583,20	-	-
merkaptopuryna	40	609,65	15	376,27	13	146,54	-	-
merkaptopuryna	-	-	-	-	8	420,40	-	-
metotreksat (postać doustna)	57	1 504,04	75	1 335,07	39	848,18	-	-
metotreksat (postać doustna)	-	-	-	-	8	93,32	4	16,94
metotreksat (postać pozajelitowa)	43	291,53	19	151,56	15	129,13	-	-
metotreksat (postać pozajelitowa)	-	-	-	-	10	446,73	2	11,74
mitoksantron	181	173 781,44	125	117 444,63	44	75 790,92	-	-
nilotinib	-	-	1	11 790,00	-	-	-	-
pegylowana asparaginaza	1	4 056,20	1	4 151,64	-	-	-	-

Substancja czynna	2010		2011		2012		I kwartał 2013	
	Liczba pacjentów	Wartość [zł]	Liczba pacjentów	Wartość [zł]	Liczba pacjentów	Wartość [zł]	Liczba pacjentów	Wartość [zł]
pegylowana asparaginaza	-	-	-	-	1	2 301,54	-	-
prokarbazyna	-	-	1	160,00	-	-	-	-
siarczan winkrystyny	-	-	-	-	4	993,64	3	341,13
tioguanina	145	28 911,38	89	22 097,52	43	7 102,99	-	-
tioguanina	-	-	-	-	34	17 645,09	28	13 655,41
topotekan	-	-	-	-	-	-	1	604,80
tretinoina	38	175 577,36	26	148 238,72	19	77 168,00	-	-
tretinoina	-	-	-	-	17	79 330,09	6	12 981,18
winkrystyna	13	3 813,88	9	1 840,47	5	893,45	-	-

Zgodnie z przedstawionymi powyżej danymi NFZ w latach 2010-2013, aktualnie w ramach chemioterapii standardowej pacjenci z ostrą białaczką szpikową leczeni są najczęściej za pomocą **cytarabiny, daunorubicyny, kladrybiny, idarubicyny** (rzadziej tioguaniny, dosorubicyny, mitoksantronu, metotreksatu, etopozydu).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące leków finansowanych w ramach chemioterapii niestandardowej we wskazaniu C92.0.

Tabela 9. Refundacja substancji czynnych stosowanych w rozpoznaniu C92.0 w ramach chemioterapii niestandardowej – dane NFZ

Substancja czynna	2010			2011			2012			styczeń-czerwiec 2013		
	Liczba zgód	Liczba pacjentów	Wartość zgód	Liczba zgód	Liczba pacjentów	Wartość zgód	Liczba zgód	Liczba pacjentów	Wartość zgód	Liczba zgód	Liczba pacjentów	Wartość zgód
azacytydyna	19	16	1 103 453,34	48	30	2 606 628,55	59	41	2 301 332,80	39	33	1 442 833,98
bortezomib	1	1	11 044,26	-	-	-	-	-	-	-	-	-
klorafabina	5	5	785 060,36	4	4	425 730,00	12	10	1 132 515,82	2	2	176 736,60
gemtuzumab	8	7	155 128,55	-	-	-	-	-	-	-	-	-
imatynib	2	1	53 858,00	2	1	53 856,00	8	4	215 010,82	4	3	136 325,43
trójtlenek arsenu	-	-	-	1	1	16 240,00	-	-	-	-	-	-
dazatynib	-	-	-	1	1	29 148,00	-	-	-	3	2	129 780,86
topotekan	-	-	-	1	1	1 048,80	1	1	1 282,44	-	-	-
winorelebina	-	-	-	1	1	129,60	-	-	-	-	-	-
sorafenib	-	-	-	-	-	-	2	1	14 123,20	-	-	-
<b>Suma wydatków</b>	-	-	<b>2 108 544,5</b>	-	-	<b>3 132 780,85</b>	-	-	<b>3 664 256,08</b>	-	-	<b>1 885 676,87</b>

Zgodnie z przedstawionymi powyżej danymi NFZ w latach 2010-2013 w ramach chemioterapii niestandardowej we wskazaniu ostrej białaczki szpikowej najczęściej finansowano azacytydynę, klorafabinę oraz imatynib.

Dane NFZ wskazują, iż wydatki na leczenie chorych z ostrą białaczką szpikową w ramach chemioterapii niestandardowej w Polsce w latach 2011 oraz 2012 r. wyniosły odpowiednio ok. 3,1 mln PLN oraz 3,7 mln PLN w tym w 2011 r. wydatki na dazatynib wynosiły ok. 30 tys. PLN. Do czerwca 2013 r. łączne wydatki wynosiły ok. 1,9 mln PLN, w tym wydatki na dazatynib – ok. 130 tys. PLN. Największe wydatki na leczenie pacjentów w omawianym wskazaniu przeznaczane są na stosowanie azacytydyny – ok 1,4 mln PLN do czerwca 2013 r.

Wnioskowany lek był finansowany u jednego pacjenta w roku 2011 (kwota refundacji 29 148,00 PLN) oraz u dwóch pacjentów w 2013 roku (okres do czerwca 2013, kwota refundacji 129 780,86 PLN).

Zgodnie z informacjami otrzymanymi od podmiotu odpowiedzialnego pismem z dnia 11.10.2013 r. „we wskazaniu ostra białaczka szpikowa Sprycel nie został zarejestrowany w żadnym z krajów europejskich, w związku z tym niemożliwe jest podanie informacji dotyczących ceny zbytu netto na innych rynkach. Firma nie posiada również wiedzy o tym, że Sprycel w ww. wskazaniu był finansowany przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Jednocześnie potwierdzam, iż zgodnie z wiedzą firmy Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. Sprycel jest finansowany w Polsce w ramach procedury chemioterapii niestandardowej we wskazaniu ostrej białaczki limfoblastycznej.”

## **5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach**

Odnaleziono informacje na temat finansowania ze środków publicznych dazatynibu w Australii i na Nowej Zelandii. W obydwu przypadkach lek jest finansowany we wskazaniu CML, a refundacja wymagania uzyskania wcześniejszej zgody. W Australii maksymalna odpłatność pacjenta wynosi 36,10 AUD (ok. 105,41 PLN). W Nowej Zelandii lek jest wydawany pacjentowi bezpłatnie.

Źródła: Australia receptariusz, Nowa Zelandia receptariusz

## 6. Wskazanie dowodów naukowych

### 6.1. Analiza kliniczna

#### 6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W dniach 24-26 września 2013 r. przeprowadzono wyszukiwanie w bazach PubMed, Embase i Cochrane Library z użyciem słów kluczowych: *sprycel*, *dasatinib*, *acute myleoid/myelogenous/myleoblastic/ myleocytic leukemia*. Zweryfikowano także spisy piśmiennictwa w odnalezionych publikacjach klinicznych w celu wyszukania publikacji powiązanych z tematyką oraz uwzględniono piśmiennictwo nadesłane przez eksperta.

Na podstawie kryteriów włączenia założono, iż do analizy klinicznej zostaną włączone badania pełnotekstowe, anglojęzyczne, randomizowane, III fazy, w których uczestniczyli chorzy z ostrą białaczką szpikową bez ograniczeń wiekowych, u których stosowano dasatinib. Nie stosowano ograniczeń odnośnie komparatora.

Ze względu na brak badań spełniających wyżej wymienione kryteria włączenia w analizie klinicznej przedstawiono wyniki dostępnych badań o możliwie najwyższej jakości dowodów naukowych:

- Verstovsek 2008 – otwarte badanie II fazy – publikacja pełnotekstowa,
- Boissel 2011 – badanie II fazy – abstrakt konferencyjny,
- Aoki 2012, Yamamoto 2010, Ustun 2009 – opisy przypadków.

Przeprowadzono także wyszukiwanie w bazie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) oraz <http://www.controlled-trials.com> (data dostępu 14.10.2013 r.) w celu odnalezienia prowadzonych bądź ukończonych badań klinicznych dla dasatinibu we wnioskowanej populacji. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki wyszukiwania.

Tabela 10. Badania kliniczne dla dasatinibu w AML

Lp.	Badanie	Status	Uwagi
1	<b>Dasatinib</b> , Cytarabine, and Idarubicin in Treating Patients With High-Risk Acute Myeloid Leukemia	Rekrutacja	Faza I/II Zakończenie: sierpień 2017
2	Combination Chemotherapy and <b>Dasatinib</b> in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia	Zawieszona rekrutacja	Faza II Zakończenie: czerwiec 2013, brak opublikowanych wyników
3	Study of <b>Dasatinib</b> and All-Trans Retinoic Acid for Relapsed/Refractory and/or Elderly Patients With Acute Myelogenous Leukemia (AML)	Rekrutacja	Faza I Zakończenie: styczeń 2013, brak opublikowanych wyników
4	<b>Dasatinib (Sprycel™)</b> in Patients With Newly Diagnosed Core Binding Factor (CBF) Acute Myeloid Leukemia (AML)	Badanie trwające, nie rekrutuje pacjentów	Faza I/II Zakończenie: grudzień 2014, brak opublikowanych wyników

(źródło: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), [www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com))

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 trwające badania dotyczące stosowania m.in. dasatinibu w AML. Są to badania I lub II fazy. Nie opublikowano wyników żadnego z badań.

#### 6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

##### 6.1.2.1. Opracowania wtórne

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono wysokiej jakości opracowań wtórnych i przeglądów systematycznych oceniających zastosowanie dasatinibu w leczeniu ostrej białaczki szpikowej.

W odnalezionych przeglądach i opracowaniach wtórnych oraz artykułach poglądowych dotyczących leczenia AML (Rassi 2013, Lin 2012, Liesveld 2012, Robak 2011, Roboz 2011, Kayser 2009 oraz Koltitz 2006) zaznaczono, iż można wnioskować na podstawie badań przedklinicznych o potencjalnej aktywności dasatinibu w leczeniu AML i prowadzone są badania w tym kierunku. Prowadzone badania opisane są w Tabeli 10.

## 6.1.2.2. Skuteczność (efektywność) kliniczna

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę oraz wyniki odnalezionych publikacji.

Tabela 11. Charakterystyka publikacji włączonych do analizy klinicznej oraz opis ich wyników.

Publikacja	Populacja	Kryteria		Interwencja		Typ badania	Oceniane punkty końcowe
		Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontr		
<b>Verstovsek 2008</b>	<p>Pacjenci z Ph- ostrą lub przewlekłą chorobą szpikową.</p> <p>Do badania włączono 67 pacjentów, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 33 pacjentów z SM,</li> <li>- 11 z PMF,</li> <li>- <b>9 z AML,</b></li> <li>- 9 z HES/CEL,</li> <li>- 6 z MDS/CMML.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci <math>\geq 18</math> r.ż.,</li> <li>• pacjenci z potwierdzoną diagnozą jednego z Ph- ostrego lub przewlekłego schorzenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>- SM (<i>systemic mastocytosis</i>) - mastocytoza układowa,</li> <li>- KIT-pozytywna AML lub MDS (<math>\geq 10\%</math> szp ku lub PBMC – komórki jednojądrzaste krwi obwodowej (<i>peripheral blood mononuclear cells</i>) o fenotypie CD117),</li> <li>- z wyłączeniem pacjentów z ostrą białaczką promielocytową (w szczególności z oporną-nawrotową AML i MDS, także u pacjentów, u których nie osiągnięto odpowiedzi całkowitej po pierwszym cyklu indukcji, drugiej lub kolejnej terapii lub u pacjentów powyżej 60 r.ż. z nowo zdiagnozowaną AML lub MDS z karyotypem innym niż t(15:17), inv16, y(8:21), którzy nie chcieli otrzymywać chemioterapii) oraz z przewlekłą białaczką mielomonocytową (CMML),</li> <li>- pacjenci z zespołem hipereozynofilowym lub przewlekłą białaczką eozynofilową,</li> <li>- pacjenci z przewlekłą mielofibrozą</li> </ul> </li> <li>• wszyscy pacjenci musieli spełniać następujące kryteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>- poziom bilirubiny w osoczu <math>&lt; 2\text{mg}\%</math>,</li> <li>- poziom kreatyniny w osoczu <math>&lt; 2\text{mg}\%</math> (chyba, że nieprawidłowy poziom był spowodowany przez zaburzenie hematologiczne),</li> <li>- wynik w skali <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> <math>&lt; 3</math>,</li> <li>- odpowiedni status kardiologiczny: wynik w skali <i>New York Heart Association</i> <math>&lt; 3</math>,</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z zaburzeniami kardiologicznymi, niekontrolowanym nadciśnieniem, historią poważnych krwawień niezwiązanych z nowotworem, nabyte schronienia w ciągu roku, pacjenci otrzymujący leki związane z <i>torsades de pointes</i> (wielokształtny częstoskurcz komorowy),</li> </ul>	<p>Dazatynib był podawany doustnie, dawka początkowa wynosiła 70 mg/2x dziennie lub 140 mg/raz dziennie.</p> <p>Jeden cykl określono na 28 dni. Dawkowanie pozostawało bez zmian do momentu progresji choroby lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych wymagających redukcji dawki lub przerwania leczenia.</p> <p>Dawka dazatynibu mogła być zwiększona o jeden poziom w przypadku progresji choroby lub braku odpowiedzi na leczenie po 8 tygodniach. Terapię była przerywana w przypadku wystąpienia toksyczności niehematologicznej 4. stopnia.</p> <p>Dozwolone było stosowanie anagrelidu oraz hydroksymocznika oraz hematopoetycznych czynników wzrostu.</p>	Brak	Otwarte badanie II fazy	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wskaźn ki odpowiedzi,</li> <li>- czas trwania odpowiedzi,</li> </ul>

Publikacja	Populacja	Kryteria		Interwencja		Typ badania	Oceniane punkty końcowe
		Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontr		
	<p><b>Wyniki dla podgrupy pacjentów z AML (n=9):</b> Zaobserwowano jedną odpowiedź całkowitą u 80-letniego pacjenta z zaburzeniem cytogenetycznym oraz CD117 z ekspresją na 66% blastów szpikowych. Wcześniej pacjent uzyskał krótką odpowiedź całkowitą po leczeniu cytarabiną oraz daunorubicyną. Podczas terapii dazatynibem nastąpił nawrót po 60 tygodniach (15 miesięcy). Ośmiu pacjentów nie wykazało odpowiedzi (czterech z nich przerwało terapię w pierwszym miesiącu – 2 z powodu toksyczności, 1 z powodu progresji oraz 1 z powodu zgonu).</p> <p><b>Wyniki dotyczące bezpieczeństwa (n=67):</b> Nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych 4. stopnia. Większość zdarzeń niepożądanych była łagodna do umiarkowanych. Zdarzenia niepożądane 3. stopnia były raportowane we wszystkich podgrupach. Najczęstszym zdarzeniem 3. stopnia był wysięk w opłucnej (wystąpił u 7 z 67 pacjentów). Częściej występowały także zaburzenia płytek krwi/Hb, bóle głowy, nudności, wymioty, ból, zmęczenie, duszności. 23 pacjentów przerwało terapię dazatynibem z powodu toksyczności.</p> <p><b>Wnioski:</b> Terapia dazatynibem wydaje się <b>nie mieć znaczącej efektywności u pacjentów z AML.</b></p>						
<p><b>Boissel 2011</b></p> <p><b>Abstrakt konferencyjny</b> (53. Konf. American Society of Hematology)</p> <p>Uwagi: Jeden z autorów był pracownikiem firmy BMS.</p>	<p>Pacjenci z nowo zdiagnozowaną ostrą białaczką szpikową z grupy CBF (<i>core binding factor</i>)</p> <p>W okresie czerwiec 2008- czerwiec 2011, do badania włączono 26 pacjentów z CBF-AML, w tym 12 pacjentów z CBF<math>\alpha</math>, 14 pacjentów z CBF<math>\beta</math>. 7 pacjentów posiadało mutację KIT.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci w wieku 18-60 lat,</li> <li>pacjenci powinni być włączeni i leczeni w ramach badania CBF-2006,</li> <li>pacjenci w stanie całkowitej remisji choroby spełniali kryteria jeżeli: <ol style="list-style-type: none"> <li>redukcja wskaźnika MRD (<i>minimal residual disease – minimalna choroba resztkowa</i>) mniejsza niż 3-Log przed drugim cyklem konsolidacyjnym,</li> <li>ponowny wzrost wskaźnika MRD więcej niż 1-Log po dwóch kolejnych ewaluacjach</li> </ol> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z rodzeństwem bliźniaczym lub niespokrewniony m dawką w przypadku braku przeciwwskazań do allogenicznego przeszczepu szpiku,</li> </ul>	<p>Dazatynib podawany doustnie w dawce 140 mg raz dziennie przez okres 12 miesięcy.</p> <p>W przypadku zdarzeń niepożądanych 3. stopnia leczenie było przerywane do czasu ustąpienia zdarzeń do stopnia 0-1.</p> <p>W przypadku ponownego wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub wystąpienia zdarzeń 4. stopnia dopuszczalna była redukcja dawki do 100 mg/dzień.</p> <p>Podwyższenie dawki do 90mg/2 razy dziennie było dopuszczalne w przypadku stabilnego lub wzrastającego MRD po 2 miesiącach terapii bez objawów toksyczności.</p>	brak	<p>Badanie II fazy (DASA-CBF trial, EudracCT 2006-00655-12)</p>	<p>I-rzędowy punkt końcowy – profilaktyka nawrotowi (wznowie) hematologicznemu</p>
<p><b>Wyniki:</b> Mediana czasu całkowitej remisji po rozpoczęciu terapii dazatynibem wynosiła 161 dni (106-406) u pacjentów Mol-REF oraz 413 dni (167-530) u pacjentów Mol-REL.</p> <p>Ogólnie dazatynib był dobrze tolerowany przez pacjentów. Wystąpienie dwóch zdarzeń niepożądanych 3. stopnia – nadciśnienia oraz bólu głowy – prowadziło do redukcji dawki dazatynibu. Nie obserwowano ponownego wystąpienia zdarzeń niepożądanych. U dwóch pacjentów wprowadzono eskalację dawki. Za wyjątkiem jednego pacjenta bez mutacji KIT, nadal żyjącego w pierwszej całkowitej remisji w 929 dniu obserwacji, siedmiu spośród 8 pacjentów Mol-REL miało nagły nawrót hematologiczny podczas leczenia dazatynibem po czasie 60 dni (mediana, 52-120).</p> <p>U 18 pacjentów z Mol-REF, prawdopodobieństwo trwającej remisji hematologicznej wynosiło 65% (95% CI, 38-82) w 12 miesiącu oraz 45% (95% CI, 20-67) w 24 miesiącu z trendem wystąpienia krótszej remisji u 6 pacjentów z mutacją KIT (p=0,07).</p> <p>Opisanych powyżej 18 pacjentów w Mol-REF porównano z 37 pacjentami Mol-REF z badania CBF-2006 nie włączonymi do badania DASA-CBF (9 pacjentów zostało poddanych SCT w czasie pierwszej całkowitej remisji, 28 pacjentów nie zostało poddanych dalszej terapii). Obie grupy było porównywalne pod względem wieku, liczby krwinek białych, wskaźnika <i>baseline fusion transcript</i>, Log redukcji wskaźnika MRD po indukcji oraz pierwszej konsolidacji HDAC, jak również mutacji genowych. Pomimo leczenia dazatynibem, prawdopodobieństwo przetrwałej remisji hematologicznej nie było wyższe w grupie 18 pacjentów przyjmujących dazatynib w porównaniu do grupy 28 pacjentów nie przyjmujących dalszego leczenia (45% vs 53% w 24 miesiącu, p=0,91). Dodatkowo, zaobserwowano jeden nawrót hematologiczny pośród 9 pacjentów poddanych SCT w pierwszej całkowitej remisji – pozostałych 8 pacjentów pozostało w fazie pierwszej całkowitej remisji.</p> <p><b>Wnioski:</b> Niniejsze badanie nie wykazało znaczących efektów monoterapii dazatynibem w prewencji nawrotów hematologicznych u pacjentów z CBF-AML w czasie pierwszej całkowitej remisji po standardowym leczeniu, jednakże w przypadku dużego ryzyka nawrotu z powodu przetrwałej lub nawracającej MRD. Co więcej, nie zaobserwowano dodatkowego efektu u pacjentów z mutacją KIT. Ta obserwacja nie wyklucza aktywności dazatynibu u pacjentów z CBF-AML w przypadku połączenia z chemioterapią konwencjonalną.</p>							



Publikacja	Populacja	Kryteria		Interwencja		Typ badania	Oceniane punkty końcowe
		Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontr		
<b>Aoki 2012</b>  Uwagi: brak zgłoszonego konfliktu interesów	48-letnia pacjentka ze zdiagnozowaną AML Ph+ po HSCT – leczenie po II nawrocie choroby	-	-	Imatyn b, dazatynib, nilotynib.	brak	Opis przypadku	Całkowita odpowiedź cytogenetyczna
<p><b>Wyniki:</b> We wrześniu 2010 roku rozpoczęto terapię imatynibem, w listopadzie zamiast imatynibu wprowadzono do leczenia dazatynib. Jednakże z powodu wystąpienia po miesiącu terapii zdarzeń niepożądanych, takich jak zmęczenie i zaburzenia wątroby przerwano terapię dazatynibem. W styczniu 2011 roku ponownie rozpoczęto terapię imatynibem w dawce 200 mg. W marcu 2011 rozpoczęto terapię nilotynibem. Pomimo utrzymania cytogenetycznej odpowiedzi całkowitej pacjentka zmarła w sierpniu 2011 roku z powodu ropnia mózgu związanego z zapaleniem zatok.</p> <p><b>Wnioski:</b> Z powodu braku danych dotyczących strategii terapeutycznych w AML Ph+ skuteczność leków z grupy TKI jest niejasna. W opisanym przypadku cytogenetyczna odpowiedź całkowita utrzymywała się przez 11 miesięcy. Z powodu ostrego przebiegu Ph+ AML obserwuje się krótkie okresy przeżycia u pacjentów tej grupy. TKIs mogą być potencjalną terapią w zapobieganiu progresji AML. Ten rzadki przypadek opisany w tej publikacji może sugerować skuteczność TKIs w Ph+ AML. Dalsze badania oraz zebranie innych opisów przypadków jest konieczne aby wyjaśnić skuteczność TKIs w Ph+ AML.</p>							
<b>Yamamoto 2010</b>  Uwagi: brak zgłoszonego konfliktu interesów	64-letni mężczyzna z Ph+ AML, u którego całkowita remisja utrzymywała się po pierwszej terapii indukcyjnej. U pacjenta przeprowadzono także przeszczep szpiku.	-	-	Imatyn b, dazatynib	brak	Opis przypadku	Odpowiedź na leczenie
<p><b>Wyniki:</b> Po 54 dniach po przeszczepie ponownie rozpoczęto terapię imatynibem w dawce 100 mg/dzień i zwiększono ją do 400 mg/dzień, jednakże terapię przerwano po 99 dniach od przeszczepu ze względu na wystąpienie choroby wątroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (<i>Graft-Versus-Host Disease</i>). Po poprawie zdrowia pacjenta w 244 dniu po przeszczepie rozpoczęto terapię dazatynibem. Zaczęto od dawki 20 mg/dzień i zwiększono ją do 70 mg/dzień. Głównym zdarzeniem niepożądanym wywołanym przez dazatynib było zatrzymanie płynów w organizmie (zdarzenie 1. stopnia). Remisja molekularna utrzymała się do 13 miesięcy po przeszczepie.</p> <p><b>Wnioski:</b> W sytuacji braku obiecujących terapii w nawrocie CML lub Ph+ AML po HSCT, należy rozważyć włączenie do leczenia TKIs jako terapię podtrzymującą. Z tego powodu TKI autorzy wybrali dazatynib i stwierdzili, iż opisane przypadki mogą dostarczyć dowodów na poparcie potencjalnej efektywności terapeutycznej dazatynibu u starszych pacjentów Ph+ AML.</p>							
<b>Ustun 2009</b>  Uwagi: Sprycel został dostarczony przez firmę BMS. Jeden z autorów był pracownikiem BMS.	50-letni mężczyzna z mastocytzą układową oraz ostrą białaczką szpikową z mutacją KIT.	-	-	Pacjent otrzymał standardową chemioterapię indukcyjną „7+3”. Następnie pacjent otrzymał chemioterapię reindukcyjną HiDAC oraz idarubicynę. Do leczenia konsolidacyjnego dodano dazatynib doustnie w dawce 70 mg/dwa razy dziennie przez pierwsze 4 dni. Następnie pacjent przyjmował dazatynib doustnie w dawce 50 mg/dwa razy dziennie począwszy od sierpnia 2007 roku.	brak	Opis przypadku	Odpowiedź na leczenie, parametry szpiku, wyniki laboratoryjne.
<p><b>Wyniki:</b> Biopsja/aspirat szpiku w <i>follow-up</i> wskazała na kontynuację całkowitej odpowiedzi hematologicznej w AML. Pozostałe wyniki dotyczyły układowej mastocytazy. U pacjenta wystąpiła też reakcja anafilaktyczna, w wyniku której podano steroid i wstrzymano terapię dazatynibem na dwa tygodnie.</p> <p><b>Wnioski:</b> obszernie dane laboratoryjne oraz kliniczny efekt w postaci długotrwałej remisji w przypadku źle rokującej AML dostarczają przekonujących dowodów na skuteczność u badanego pacjenta chemioterapii z dazatynibem. Chemioterapia łączona z dazatynibem powinna być brana pod uwagę u pacjentów z SM i AML z mutacją KIT, jeżeli nie mogą oni być poddani alloSCT.</p>							

### 6.1.2.3. Bezpieczeństwo

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa zawarte w publikacjach odnalezionych w analizie klinicznej opisano w Tabeli 11.

Poniższe wyniki analizy bezpieczeństwa pochodzą z materiałów podmiotu odpowiedzialnego przedstawionych przy opracowywaniu analizy weryfikacyjnej AOTM-OT-4351-12/2012, przeprowadzonej dla wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych Sprycel 50, 80, 100 i 140 mg, we wskazaniu leczenia nowo rozpoznanej przewlekłej białaczki szpikowej (CML).

Do oceny bezpieczeństwa wykorzystano wyniki z badania DASISION porównującego dazatynib (DAZ) z imatynibem (IMA). Ocenę przeprowadzono w grupach po 258 pacjentów (populacja ITT zdefiniowana jako ta, która otrzymała co najmniej jedną dawkę leku).

Wyniki analizy przedstawionego przez podmiot odpowiedzialny porównania DAZ z IMA w 12 miesięcznym okresie obserwacji wykazały:

- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia raportowano ze zbliżoną częstością w grupie leczonych DAZ i IMA: RR=1,33 [95%CI: 0,64; 2,76], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,02; 0,05], p=ns, NNH=na (w tym ZN związane z lekiem: RR=1,18 oraz ZN niezwiązane z lekiem: RR=3,00 – wyniki nieistotne statystycznie);
  - niepowodzenie leczenia i progresję choroby będące przyczyną przerwania terapii również obserwowano z porównywalną częstością w analizowanych grupach, odpowiednio: RR=0,60 [95%CI: 0,22; 1,63], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,05; 0,01], p=ns, NNH=na oraz RR=0,79 [95%CI: 0,36; 1,70], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,05; 0,03], p=ns, NNH=na;
- w przypadku zaburzeń hematologicznych 3. lub 4. stopnia raportowano z istotnie statystycznie większą częstością w grupie leczonych DAZ niż IMA trombocytopenię: RR=1,88 [95%CI: 1,21; 2,94], p=0,005; RD=0,09 [95%CI: 0,03; 0,15], p=0,004, NNH=12 [95% CI: 7; 35];
- w grupie leczonych DAZ częściej niż w grupie leczonych IMA występowały (wszystkie stopnie ciężkości łącznie): trombocytopenia (RR=1,13 [95%CI: 0,999; 1,28], p=0,05; RD=0,08 [95%CI: 0,000005; 0,16], p=0,05, NNH=13 [95% CI: 7; 2 097 599]) i niedokrwistość (RR=1,07 [95%CI: 0,9999; 1,14], p=0,05; RD=0,06 [95%CI: 0,0004; 0,12], p=0,05, NNH=18 [95% CI: 9; 2 849]) - istotność statystyczną wyników wykazano w przypadku parametru RD; neutropenia występowała ze zbliżoną częstością w obydwu grupach (RR=1,12);
  - trombocytopenię 3. lub 4. stopnia raportowano z istotnie statystycznie większą częstością w grupie leczonych DAZ niż IMA: RR=1,88 [95%CI: 1,21; 2,94], p=0,005; RD=0,09 [95%CI: 0,03; 0,15], p=0,004, NNH=12 [95% CI: 7; 35]; neutropenię i niedokrwistość 3. lub 4. stopnia obserwowano ze zbliżoną częstością w grupie leczonych DAZ i grupie leczonych IMA (odpowiednio: RR=1,04 i RR=1,44);
- retencję płynów (we wszystkich stopniach ciężkości łącznie) obserwowano z istotnie statystycznie większą częstością w grupie leczonych IMA niż DAZ: RR=0,45 [95%CI: 0,34; 0,61], p<0,00001; RD=-0,23 [95%CI: -0,31; -0,15], p<0,00001, NNH=na;
  - obrzęk powierzchniowy raportowano z istotnie statystycznie większą częstością w grupie leczonych IMA niż DAZ: RR=0,25 [95%CI: 0,16; 0,38], p<0,00001; RD=-0,27 [95%CI: -0,34; -0,20], p<0,00001, NNH=na, podczas gdy wysięk opłucnowy (stopnia 1. i 2. wg the Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0 the National Cancer Institute) obserwowano z istotnie statystycznie większą częstością w grupie leczonych DAZ niż IMA: RR=53,00 [95%CI: 3,25; 865,08], p=0,005; RD=0,10 [95%CI: 0,06; 0,14], p<0,00001, NNH=10 [95%CI: 8; 16];
  - retencję płynów 3. lub 4. stopnia obserwowano z porównywalną częstością w obydwu analizowanych grupach (RR=1,00);
- zapalenie mięśni raportowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie leczonych DAZ niż IMA: RR=0,23 [95%CI: 0,12; 0,44], p<0,0001; RD=-0,13 [95%CI: -0,18; -0,08], p<0,00001, NNH=na;
  - ból mięśni obserwowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie leczonych DAZ niż IMA: RR=0,48 [95%CI: 0,27; 0,87], p=0,02; RD=-0,06 [95%CI: -0,11; -0,01], p=0,01, NNH=na;
  - ból mięśniowo-kostny występował z porównywalną częstością w grupie leczonych DAZ i IMA;

- nudności, wymioty i wysypka występowały istotnie statystycznie częściej w grupie leczonych IMA niż DAZ, odpowiednio: RR=0,40 [95%CI: 0,25; 0,65], p=0,0002; RD=-0,12 [95%CI: -0,18; -0,06], p<0,0001, NNH=na, RR=0,50 [95%CI: 0,26; 0,95], p=0,03; RD=-0,05 [95%CI: -0,10; -0,005], p=0,03, NNH=na oraz RR=0,64 [95%CI: 0,41; 0,99], p=0,04; RD=-0,06 [95%CI: -0,12; -0,002], p=0,04, NNH=na;
  - z porównywalną częstością w obydwu analizowanych grupach obserwowano biegunkę, ból głowy i zmęczenie;
  - wysypkę 3. lub 4. stopnia raportowano z porównywalną częstością w grupie leczonych DAZ i IMA (RR=0,14);
- pozostałe zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w obydwu analizowanych grupach, z wyjątkiem hipofosfatemii 3. lub 4. stopnia, którą obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie otrzymujących IMA niż DAZ: RR=0,19 [95%CI: 0,10; 0,36], p<0,00001; RD=-0,17 [95%CI: -0,23; -0,12], p<0,00001, NNH=na;

#### Wyniki porównanie bezpośredniego DAZ z IMA w 24 miesięcznym okresie obserwacji wykazały:

- podobnie jak w trakcie 12-mies. obserwacji istotnie statystycznie częściej w grupie DAZ niż IMA raportowano wysięk opłucnowy (RR=75,0 [95%CI: 4,63; 1214,9], p=0,002; RD=0,14 [95%CI: 0,10; 0,19], p<0,001; NNH=7 [95%CI: 6; 10]) oraz trombocytopenię st. 3./4. (RR=1,72 [95%CI: 1,13; 2,63] p=0,01; RD=0,08 [95%CI: 0,02; 0,14], p=0,01, NNH=13 [95%CI: 7; 51]);
- podobnie jak w trakcie 12-miesięcznej obserwacji leczenie IMA istotnie częściej niż DAZ powodowało: retencję płynów (RR=0,58 [95%CI: 0,45; 0,75], p<0,001; RD=-0,18 [95%CI: -0,26; -0,10], p<0,001, NNH=na), obrzęk powierzchniowy (RR=0,30 [0,20; 0,44], p<0,001, RD=-0,25 [-0,32; -0,18], p<0,001, NNH=na) i wysypkę (RR=0,64 [0,42; 0,99], p=0,047; RD=-0,06 [-0,12; -0,002], p=0,04, NNH=na) oraz bóle mięśni (RR=0,56), nudności (RR=0,43), wymioty (RR=0,48) i hipofosfatemię 3. i 4. stopnia (RR=0,27); Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

#### Wyniki porównania pośredniego DAZ z nilotynibem wykazały

- ZN powodujące przerwanie leczenia raportowano ze zbliżoną częstością w grupie leczonych DAZ i NIL w okresie 12 mies. (RR=2,15 [95% CI: 0,80; 5,78]) i w okresie 24 mies. (RR=2,11 [95% CI: 0,92; 4,80]);
- w przypadku zaburzeń hematologicznych 3. lub 4. stopnia neutropenia występowała istotnie statystycznie częściej w grupie leczonych DAZ niż NIL w okresie 24 mies. (RR=2,05 [95% CI: 1,24; 3,41]), a trombocytopenia i niedokrwistość 3. lub 4. stopnia występowały ze zbliżoną częstością u pacjentów leczonych DAZ i NIL;
- w okresie 24 mies. retencja płynów występowała istotnie statystycznie częściej w grupie leczonych DAZ niż NIL (RR=1,93 [95%CI: 1,30; 2,86]), a wysypkę raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie leczonych NIL niż DAZ (RR=0,34 [95%CI: 0,21; 0,57]).

Źródło: materiały podmiotu odpowiedzialnego przedstawionych przy opracowywaniu analizy weryfikacyjnej AOTM-OT-4351-12/2012

#### Bezpieczeństwo na podstawie ChPL Sprycel

Działania niepożądane występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ): zakażenia (w tym bakteryjne, wirusowe, grzybicze, niespecyficzne), bóle głowy, krwotok, wysięk w jamie opłucnej, duszność, kaszel, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, wysypka skórna, bóle kostno-mięśniowe, retencja płynów, zmęczenie, obrzęk powierzchniowy, gorączka.

Do częstych ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) działań niepożądanych należą: zapalenia płuc, zakażenia/zapalenia górnych dróg oddechowych, zakażenia wirusem *Herpes*, zakażenia przewodu pokarmowego, posocznica/sepsa (w tym zakończona zgonem), gorączka z granulocytopenią, pancytopenia, anoreksja, zaburzenia łaknienia, hiperurykemia, 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, kołatanie serca, nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienia twarzy, obrzęk płuc, nadciśnienie płucne, nacieki w płucach, zapalenie płuc, krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie okrężnicy, żołądka, błony śluzowej, niestrawność, wzdęcia, zaparcia, zaburzenia tkanek miękkich jamy ustnej, łysienie, zapalenie skóry, wyprysk, świąd, trądzik, suchość skóry, pokrzywka, nadmierne pocenie się, bóle stawów, bóle mięśni, osłabienie mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa, skurcz mięśni, osłabienie, ból, ból w klatce piersiowej, obrzęk uogólniony, dreszcze, zmniejszanie masy ciała, zwiększenie masy ciała, sfluczenia.

Źródło: ChPL Sprycel

## URPL

Na stronie URPL odnaleziono bezpośredni komunikat firmy Bristol-Myers Squibb do pracowników ochrony zdrowia dotyczący związku pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego Sprycel (dazatynib) a występowaniem tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP). W komunikacie zaznaczono, iż w związku ze stwierdzeniem w okresie między czerwcem 2006 r. a grudniem 2010 r. przypadków TNP związanych z leczeniem produktem Sprycel (51 przypadków) należy m.in.:

- przed leczeniem poddać pacjentów ocenie pod kątem objawów wskazujących na istnienie choroby sercowo-płucnej,
- u pacjentów, u których po rozpoczęciu leczenia dazatynibem wystąpi duszność i zmęczenie, należy wziąć pod uwagę najczęstsze przyczyny – w tym czasie należy przerwać leczenie dazatynibem lub zmniejszyć dawkę leku,
- w przypadku potwierdzenia TNP, należy na stałe zaprzestać leczenia dazatynibem.

W komunikacie zawarto także informację o uaktualnieniu zapisów w ChPL odnośnie bezpieczeństwa stosowania leku. Zaznaczono także, iż komunikat został przygotowany w porozumieniu z EMA oraz CHMP.

Źródło: 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) (data dostępu 23.09.2013 r.)

## European Medicines Agency (EMA)

W wyniku badania post-marketingowego 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 rozpoczęcia leczenia oraz rozważyć jego wykonanie u pacjentów z czynnikami ryzyka choroby serca lub płuc.

## Food and Drug Administration (FDA)

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków również komunikuje o możliwości wystąpienia tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z leczeniem dazatynibem. W związku z tym przed rozpoczęciem leczenia oraz w jego trakcie rekomendowana jest ocena objawów wskazujących na istnienie choroby sercowo-płucnej. W przypadku wystąpienia tętniczego nadciśnienia płucnego leczenie dazatynibem powinno zostać przerwane.

## Therapeutic Goods Administration (TGA)

W raporcie Department of Health and Ageing, Australian Government 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 przypadków nadciśnienia płucnego. W związku z tym zalecane jest, aby przed rozpoczęciem leczenia dazatynibem pacjenci zostali zbadani w kierunku objawów chorób serca, a w przypadku wystąpienia TNP w trakcie terapii, leczenie dazatynibem powinno zostać permanentnie przerwane.

Źródło: Analiza weryfikacyjna AOTM-OT-4351-12/2012

## 7. Podsumowanie

### 7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Dasatynib może być dostępny, jako opcja w leczeniu chorych na ostrą białaczkę szpikową. W wybranych przypadkach opornych/nawrotowych poza standardem leczenia lub/i z ekspresją CD117 (Kit) dasatynib wykazywał skuteczność. We wskazaniu leczenie ostrych białaczek szpikowych opornych/nawrotowych w pewnym momencie z braku innych możliwości terapeutycznych należy rozważyć w zależności od wieku leczenie w ramach badań nowych leków lub nowych form przeszczepiania komórek krwiotwórczych, a u osób starszych leczenie w ramach badań klinicznych z użyciem nowych leków lub optymalną terapię paliatywną i wspierającą.

Źródło: stanowisko XXXXXXXXXX

### 7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

#### Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: Sprycel (dasatynib) tabletki powlekane, we wskazaniu: ostra białaczka szpikowa (AML).

Tryb zlecenia: art. 31 e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).

Dodatkowe informacje: pismem z dnia 9.08.2013 roku znak MZ-PLA-460-19199-2/DJ/13 Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: dasatynib w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C92.0 (ostra białaczka szpikowa).

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wystąpiła do MZ z prośbą o wyrażenie zgody na przeprowadzenie skróconej oceny, ograniczonej do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych oraz opinii ekspertów, a w zakresie oceny farmakoekonomicznej - ograniczenie do analizy danych epidemiologicznych oraz danych zgromadzonych przez NFZ.

Zgodę na opisany sposób postępowania otrzymano w dniu 28.08.2013 r. pismem znak MZ-PLA-460-19199-3/DJ/13.

#### Problem zdrowotny

**C92.0**: ostra białaczka szpikowa

Ostre białaczki szpikowe (AML – *acute myelogenous leukemia*, nazywane też mieloblastycznymi lub nieлимfoblastycznymi) są heterogenną grupą nowotworów złośliwych układu białokrwinkowego. Charakteryzują się obecnością klonu transformowanych komórek wywodzących się z wczesnych stadiów różnicowania granulocytowo-monocytowego i erytroblastycznego oraz zaburzonym wytwarzaniem prawidłowych komórek krwi. W wyniku niekontrolowanej proliferacji klonalnej komórki te dominują w szpiku i we krwi oraz tworzą nacieki w różnych narządach.

AML stanowi ok. 15% ostrych białaczek u dzieci oraz ok. 80% u dorosłych. Białaczki występują częściej u mężczyzn niż u kobiet (3:2). Zachorowalność na ostre białaczki szpikowe znacznie wzrasta z wiekiem, szczególnie po 70-tym roku życia, natomiast pierwszy szczyt chorobowości występuje w okresie młodości. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi ok. 65 lat.

Roczna zapadalność na AML wynosi 3-4/100 000 i rośnie z ok. 1/100 000 w wieku 30-35 lat do >10/100 000 po 65 r.ż.

Przebieg kliniczny AML jest ciężki.

Rokowania: 70-80% chorych w wieku <60 rż. osiąga CR po nowoczesnej terapii i dobrym leczeniu wspomagającym; bardziej intensywny program leczenia i początkowego i podtrzymującej zmniejsza ryzyko

wznowy. 50-60% chorych w wieku  $\geq 60$  rż. osiąga CR po leczeniu wstępnym, ale wznowy występują w 80-90% przypadków, większy odsetek przy źle rokującym kariotypie, uprzedniej mielodysplazji i chorobach współistniejących. Śmiertelność związana z leczeniem jest duża.

Leczenie składa się z indukcji remisji całkowitej (polichemioterapia), konsolidacji remisji, leczenia pokonsolidacyjnego.

### Alternatywne technologie medyczne

Wybór świadczeń alternatywnych przeprowadzono w oparciu o odnalezione rekomendacje kliniczne, stanowiska eksperckie uzyskane w trakcie prac nad tematem oraz dane NFZ dotyczące finansowania chemioterapii standardowej i niestandardowej u pacjentów z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej.

Na podstawie powyższych źródeł można stwierdzić, iż opcjami alternatywnymi najczęściej aktualnie stosowanymi we wnioskowanym wskazaniu są cytarabina, daunorubicyna, kładrybina, idarubicyna oraz azacytydyna.

### Skuteczność kliniczna

W dniach 24-26 września 2013 r. przeprowadzono wyszukiwanie w bazach PubMed, Embase i Cochrane Library z użyciem słów kluczowych: *sprycel, dasatinib, acute myleoid/myelogenius.myleoblastic/ myleocytic leukemia*. Zweryfikowano także spisy piśmiennictwa w odnalezionych publikacjach klinicznych w celu wyszukania publikacji powiązanych z tematyką oraz uwzględniono piśmiennictwo nadesłane przez eksperta.

Ze względu na brak badań spełniających wyżej wymienione kryteria włączenia w analizie klinicznej przedstawiono wyniki dostępnych badań o możliwie najwyższej jakości dowodów naukowych:

- Verstovsek 2008 – otwarte badanie II fazy – publikacja pełnotekstowa,
- Boissel 2011 – badanie II fazy – abstrakt konferencyjny,
- Aoki 2012, Yamamoto 2010, Ustun 2009 – opisy przypadków.

Odnaleziono także cztery trwające badania kliniczne z zastosowaniem dazatynibu u pacjentów z AML.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono wysokiej jakości opracowań wtórnych i przeglądów systematycznych oceniających zastosowanie dazatynibu w leczeniu ostrej białaczki szpikowej.

W odnalezionych przeglądach i opracowaniach wtórnych oraz artykułach poglądowych dotyczących leczenia AML (Rassi 2013, Lin 2012, Liesveld 2012, Robak 2011, Roboz 2011, Kayser 2009 oraz Kolitz 2006) zaznaczono, iż można wnioskować na podstawie badań przedklinicznych o potencjalnej aktywności dazatynibu w leczeniu AML i prowadzone są badania w tym kierunku.

Wyniki badania Verstovsek 2008: Populacja pacjentów z AML obejmowała 9 pacjentów. Zaobserwowano jedną odpowiedź całkowitą u 80-letniego pacjenta z zaburzeniem cytogenetycznym oraz CD117 z ekspresją na 66% blastów szpikowych. Wcześniej pacjent uzyskał krótką odpowiedź całkowitą po leczenie cytarabiną oraz daunorubicyną. Podczas terapii dazatynibem nastąpił nawrót po 60 tygodniach (15 miesięcy). Ośmiu pacjentów nie wykazało odpowiedzi (czterech z nich przerwało terapię w pierwszym miesiącu – 2 z powodu toksyczności, 1 z powodu progresji oraz 1 z powodu zgonu).

Wyniki badania Boissel 2011 (abstrakt konferencyjny): do badania włączono 26 pacjentów z CBF-AML. Mediana czasu całkowitej remisji po rozpoczęciu terapii dazatynibem wynosiła 161 dni (106-406) u pacjentów Mol-REF oraz 413 dni (167-530) u pacjentów Mol-REL. U 18 pacjentów z Mol-REF, prawdopodobieństwo trwającej remisji hematologicznej wynosiło 65% (95% CI, 38-82) w 12 miesiącu oraz 45% (95% CI, 20-67) w 24 miesiącu z trendem wystąpienia krótszej remisji u 6 pacjentów z mutacją KIT ( $p=0,07$ ).

Opisanych powyżej 18 pacjentów w Mol-REF porównano z 37 pacjentami Mol-REF z badania CBF-2006 nie włączonymi do badania DASA-CBF (9 pacjentów zostało poddanych SCT w czasie pierwszej całkowitej remisji, 28 pacjentów nie zostało poddanych dalszej terapii). Pomimo leczenia dazatynibem, prawdopodobieństwo przetrwałej remisji hematologicznej nie było wyższe w grupie 18 pacjentów przyjmujących dazatynib w porównaniu do grupy 28 pacjentów nie przyjmujących dalszego leczenia (45% vs 53% w 24 miesiącu,  $p=0,91$ ). Dodatkowo, zaobserwowano jeden nawrót hematologiczny pośród 9 pacjentów poddanych SCT w pierwszej całkowitej remisji – pozostałych 8 pacjentów pozostało w fazie pierwszej całkowitej remisji.

W dwóch z trzech odnalezionych opisów przypadków pacjenci przerywali terapię dazatynibem ze względu na wystąpienie zdarzeń niepożądanych. Nie jest możliwe wnioskowanie na temat skuteczności dazatynibu we wnioskowanej populacji na ich podstawie.

Zgodnie z ChPL Sprycel do najczęstszych działań niepożądanych dazatynibu należą zakażenia (w tym bakteryjne, wirusowe, grzybicze, niespecyficzne), bóle głowy, krwotok, wysięk w jamie opłucnej, duszność,

kaszel, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, wysypka skórna, bóle kostno-mięśniowe, retencja płynów, zmęczenie, obrzęk powierzchniowy, gorączka.

W komunikatach odnalezionych na stronach agencji rejestracyjnych zwrócono uwagę na 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.

### **Rekomendacje kliniczne i finansowe**

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych (w tym jedne polskie): NCCN 2013, GMCCN 2011, PUO 2011, ELN 2010, ESMO 2010, AHS 2009, ASBMT 2008, CCO 2008 i BSH 2006.

Podstawową terapią indukującą remisję wymienianą przez rekomendacje jest polichemioterapia z użyciem antracykliny (daunorubicyna, idarubicyna) w połączeniu z cytarabiną. Dodatkowo do schematu może być dodana kładrybina. W terapii reindukcyjnej rekomenduje się stosowanie mitoksantronu w połączeniu z etopozydem, fludarabiny w połączeniu z idarubicyną lub wysokie dawki cytarabiny.

W konsolidacji remisji całkowitej stosuje się cytarbinę, również w połączeniu z mitoksantronem.

Żadna z rekomendacji nie wymienia dazatynibu jako leku stosowanego w AML.

### **Rekomendacje finansowe**

Nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej dotyczącej stosowania leku Sprycel we wskazaniu AML.

### **Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach**

Produkt leczniczy Sprycel (dazatynib) aktualnie finansowany jest w Polsce w ramach programu chemioterapii niestandardowej (zgodnie z zapisami art. 70 Ustawy o refundacji nie dłużej niż do 31 grudnia 2013 r.) oraz w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej, ICD-10: C92.1).

Zgodnie z danymi NFZ, w latach 2010-2013, aktualnie w ramach chemioterapii standardowej pacjenci z ostrą białaczką szpikową leczeni są najczęściej za pomocą cytarabiny, daunorubicyny, kładrybiny, idarubicyny (rzadziej tioguaniny, doksorubicyny, mitoksantronu, metotreksatu, etopozydu). Natomiast w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2010-2013 we wskazaniu ostrej białaczki szpikowej najczęściej finansowano azacytydynę, klorafabinę oraz imatynib.

Dane NFZ wskazują, iż wydatki na leczenie chorych z ostrą białaczką szpikową w ramach chemioterapii niestandardowej w Polsce w latach 2011 oraz 2012 r. wyniosły odpowiednio ok. 3,1 mln PLN oraz 3,7 mln PLN w tym w 2011 r. wydatki na dazatynib wynosiły ok. 30 tys. PLN. Do czerwca 2013 r. łączne wydatki wynosiły ok. 1,9 mln PLN, w tym wydatki na dazatynib – ok. 130 tys. PLN. Największe wydatki na leczenie pacjentów w omawianym wskazaniu przeznaczane są na stosowanie azacytydyny – ok. 1,4 mln PLN do czerwca 2013 r.

Wnioskowany lek był finansowany u jednego pacjenta w roku 2011 (kwota refundacji 29 148,00 PLN) oraz u dwojga pacjentów w 2013 roku (okres do czerwca 2013, kwota refundacji 129 780,86 PLN).

Odnaleziono informacje na temat finansowania ze środków publicznych dazatynibu w Australii i w Nowej Zelandii. W obydwu przypadkach lek jest finansowany we wskazaniu CML, a refundacja wymagania uzyskania wcześniejszej zgody. W Australii maksymalna odpłatność pacjenta wynosi 36,10 AUD (ok. 105,41 PLN). W Nowej Zelandii lek jest wydawany pacjentowi bezpłatnie.

## 8. Piśmiennictwo

<b>AHS 2009</b>	<i>Acute Myeloid Leukemia, Clinical Practice Guideline Lyhe-006</i> , Alberta Health Service 2009
<b>ASBMT 2008</b>	American Society for Blood and Marrow Transplantation Position Statement, The Role of Cytotoxic Therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Therapy of Acute Myeloid Leukemia in Adults, <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> , tom 14, 2008, ss. 135-136
<b>BSH 2006</b>	Milligan D. W., D. Grimwade et al. (British Society for Haematology), Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults, <i>British Journal of Haematology</i> , tom 135, 2006, ss. 450-474
<b>CCO 2008</b>	Zaretsky Y., M. Crump et al., <i>Treatment of Acute Myeloid Leukemia in Older Patients</i> , Cancer Care Ontario 2008
<b>ELN 2010</b>	Döhner H., E. H. Estey et al., Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet, <i>Blood</i> , American Society of Hematology, tom 115, nr 3, 2010, ss. 453-474
<b>ESMO 2010</b>	Frey M. F., M. Dreyling et al., Acute myeloblastic leukaemias and myelodysplastic syndromes in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> , tom 21, dodatek 5, 2010, ss. v158-v161
<b>GMCCN 2011</b>	Dennis M., D. Osborne et al., <i>Guidelines for the management of Acute Myeloid Leukaemia</i> , Greater Manchester and Cheshire Cancer Network 2011
<b>NCCN 2013</b>	<i>Acute Myeloid Leukemia, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology</i> , National Comprehensive Cancer Network 2013 (Version 2.2013)
<b>PUO 2011</b>	Hołowiecki J., A. Hołowiecka, Ostre białaczki szpikowe, [w:] M. Krzakowski, W. W. Jędrzejczak et al. (red.), <i>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok</i> , tom 2, Gdańsk 2011, ss. 626-639
<b>Szczeklik 2013</b>	Gajewski P, pod red., Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2013
<b>Szczeklik 2012</b>	Szczeklik A., Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2012
<b>Aoki 2012</b>	Aoki, J.K. (2012): Tyrosine kinase inhibitor therapy for acute myeloid leukemia with late-appearing Philadelphia chromosome. <i>Leukemia Research</i> , 36:e41-e42
<b>Yamamoto 2010</b>	Yamamoto, M.K. (2010): Allogeneic bone marrow transplantation with fludarabine/busulfan conditioning regimen and dasatinib maintenance therapy for elderly Philadelphia-positive acute/advanced leukemia patients. <i>Leukemia Research</i> , 34:e111-e112
<b>Ustun 2009</b>	Ustun, C.C. (2009): Chemotherapy and dasatinib induce long-term hematologic and molecular remission in systemic mastocytosis with acute myeloid leukemia with KITD816V. <i>Leukemia Research</i> , 33:735-741.
<b>Verstovsek 2009</b>	Verstovsek S, Tefferi (2008): Phase II study of dasatinib in Philadelphia chromosome - Negative acute and chronic myeloid diseases, including systemic mastocytosis. <i>Clinical Cancer Research</i> , 14:3906-3915.
<b>Boissel 2011</b>	Boissel, N.J. (2011): Single-agent dasatinib does not prevent hematological relapse in patients with core binding factor (CBF) acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission, but persistent or re-appearing molecular minimal residual disease—results of the DASA-CBF trial from the French AML intergroup. <i>Blood</i> , Conference:
<b>Robak 2011</b>	Robak, T.S.-K. (2011): Novel and emerging drugs for acute myeloid leukemia: Pharmacology and therapeutic activity. <i>Current Medicinal Chemistry</i> , 18:638-666.
<b>Roboz 2011</b>	Roboz, G.J. (2012): Current treatment of acute myeloid leukemia. <i>Current Opinion in Oncology</i> , 24:711-719.
<b>Lin 2012</b>	Lin, T.L.Y. (2012): Acute myeloid leukemia: Focus on novel therapeutic strategies. <i>Clinical Medicine Insights: Oncology</i> , 6:2012
<b>Rassi 2013</b>	El Rassi, F.A. (2013): Update on optimal management of acute myeloid leukemia. <i>Clinical Medicine Insights: Oncology</i> , 7:2013
<b>Kolitz 2006</b>	Kolitz, J.E. (2006): Current therapeutic strategies for acute myeloid leukaemia. <i>British Journal of Haematology</i> , 134:555-572
<b>Kayser 2009</b>	Kayser S, Schlenk (2009): New drugs in the treatment of acute myeloid leukaemia. <i>Memo - Magazine of European Medical Oncology</i> , 2:75-79.
<b>ChPL Biodribin</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Biodribin
<b>ChPL Cerubidine</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Cerubidine
<b>ChPL Cytarabine Kabi</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Cytarabine Kabi
<b>ChPL Cytosar</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Cytosar
<b>ChPL DepoCyte</b>	Charakterystyka produktu leczniczego DepoCyte
<b>ChPL Litak</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Litak
<b>ChPL Sprycel</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Sprycel
<b>ChPL Zavedos</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Zavedos
<b>URPL Sprycel</b>	Bezpośredni komunikat do pracowników ochrony zdrowia dotyczący związku pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego Sprycel (dazatynib) a występowaniem tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP)
<b>Liesveld 2012</b>	Liesveld J, Mangement of AML: Who do we really cure?, <i>Leukemia Research</i> 36 (2012) 1475–1480
<b>Raport AOTM-OT-431-4/2012</b>	Podanie azacytydyny (Vidaza) w leczeniu pacjentów dorosłych, niekwalifikujących się do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych z zespołami mielodysplastycznymi, przewlekłą białaczką mielomonocytową, ostrą białaczką szpikową, AOTM, 2012
<b>Raport AOTM-OT-0391</b>	Azacytydyna (Vidaza®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką szpikową, AOTM, 2011
<b>Provan 2008</b>	Provan D et al. Hematologia kliniczna. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa 2008
<b>Stanowisko</b>	Stanowisko eksperckie, ██████████ 16.10.2013 r.
<b>Stanowisko</b>	Stanowisko eksperckie, ██████████ 18.10.2013 r.
<b>Australia receptariusz</b>	Australia receptariusz, <a href="http://www.pbs.gov.au/medicine/item/1354G-1381Q-1415L-1416M-2">http://www.pbs.gov.au/medicine/item/1354G-1381Q-1415L-1416M-2</a> (data dostępu 18.10.2013 r.)



<b>Nowa Zelandia receptariusz</b>	PHARMAC Pharmaceutical Schedule, October 2013 r.
<b>AWA AOTM-OT- 4351-12/2012</b>	Wniosek o objęcie refundacją produktów leczniczych: Sprycel® (dazatyn b), tabletki 50 mg, opakowanie 60 tabl., kod EAN 5909990621354; Sprycel® (dazatyn b), tabletki 80 mg, opakowanie 30 tabl., kod EAN 5909990818631; Sprycel® (dazatyn b), tabletki 100 mg, opakowanie 30 tabl., kod EAN 5909990671601; Sprycel® (dazatyn b), tabletki 140 mg, opakowanie 30 tabl., kod EAN 5909990818655 we wskazaniu: leczenie nowo rozpoznanej przewlekłej białaczki szpikowej, AOTM, 2012