





Dazatynib (Sprycel®) w leczeniu dorosłych pacjentów
z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem
Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub
nietolerancji wcześniejszej terapii –
analiza problemu decyzyjnego





© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Instytut Arcana Sp. z o.o.
30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy *Bristol-Myers Squibb*

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	5
2. INDEKS SKRÓTÓW	6
3. STRESZCZENIE	8
4. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	11
4.1. Populacja	11
4.2. Problem zdrowotny	13
4.3. Istniejąca praktyka i wytyczne postępowania klinicznego	17
4.4. Interwencja oceniana	24
4.4.1. Wskazania [1]	24
4.4.2. Mechanizm działania leku i interakcje z innymi produktami leczniczymi [1] 25	
4.4.3. Skład ilościowy i jakościowy [1]	25
4.4.4. Dawkowanie i sposób podania leku [1]	25
4.4.5. Przeciwwskazania, specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania [1]	27
4.4.6. Informacje dotyczące rejestracji leku Sprycel® [1]	27
4.4.7. Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych	28
4.4.8. Status finansowania ocenianej interwencji	32
4.5. Interwencja alternatywna	32
4.5.1. Chemioterapia w schemacie FLAM	36
4.5.2. Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce	40
4.6. Efekty zdrowotne	43
4.7. Typ badania	44
5. PODSUMOWANIE PICO(S) I WNIOSKI	45
6. PIŚMIENNICTWO	49
7. SPIS TABEL	54
8. SPIS WYKRESÓW	55

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDAKTOWANE]	Analitik	✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej ✓ Analiza problemu decyzyjnego
[REDAKTOWANE]	Analitik	✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej ✓ Analiza problemu decyzyjnego
[REDAKTOWANE]	Konsultant merytoryczny	✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDAKTOWANE]	Ekspert	✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Ekspert medyczny: konsultacje w ramach analizy

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDAKTOWANE]	Ekspert medyczny	✓ Wsparcie merytoryczne

Data zakończenia analizy: czerwiec 2014 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8
30-732 Kraków

2. INDEKS SKRÓTÓW

ALL	ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>acute lymphoblastic leukemia</i>)
ALL Ph+	ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia (ang. <i>Ph-positive acute lymphoblastic leukemia</i>)
AML	ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myelogenous leukemia</i>)
ANC	bezwzględna liczba neutrofilii (ang. <i>absolute neutrophil count</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna leków
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BCR-ABL	gen fuzyjny powstały z fragmentu bcr (ang. <i>breakpoint cluster region</i>) chromosomu 22 i genu abl (protoonkogen na chromosomie 9)
BID	Dwa razy dziennie (łac. <i>bis in die</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CEDAC	<i>Canadian Expert Drug Advisor Committee</i>
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
COMP	Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej (ang. <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>)
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>), remisja całkowita (ang. <i>complete remission</i>)
CVZ	<i>College voor zorgverzekeringen</i>
DAZ	dazatynib
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FLAM	Fludarabina/arabinozyd cytarabiny/mitoksantron
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HSCT	przeszczepienie komórek hematopoetycznych (ang. <i>Hematopoietic stem cell transplantation</i>)

LBL	chłoniak limfoblastyczny (ang. <i>lymphoblastic lymphoma</i>)
MLL	białaczka mieszanokomórkowa (ang. <i>mixed lineage leukemia</i>)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>)
PALG	Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (ang. <i>Polish Adult Leukemia Group</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. <i>polymerase chain re action</i>)
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Manageent Agency</i>
PICOS	populacja (ang. <i>population</i>), interwencja (ang. <i>intervention</i>), komparatory (ang. <i>comparators</i>), wyniki efektów zdrowotnych (ang. <i>outomes</i>), typ badania (ang. <i>study</i>)
PMR	płyn mózgowo-rdzeniowy
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
QD	Raz dziennie (łac. <i>quaque die</i>)
RTG	badanie rentgenowskie
r.ż.	rok życia
SMC	<i>The Scottish Medicines Consortium</i>
TKI	inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. <i>tyrosine kinase inhibitor</i>)
T-LBL	chłoniak limfoblastyczny T-komórkowy (ang. <i>T-cell lymphoblastic lymphoma</i>)
TTP	czas do progresji (ang. <i>time to progression</i>)
USG	ultrasonografia
WBC	liczba białych krwinek (ang. <i>white blood cells</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

3. STRESZCZENIE

Analiza problemu decyzyjnego

Celem niniejszego opracowania, w ramach problemu decyzyjnego, jest: 1) jasne sprecyzowanie założeń analiz farmakoekonomicznych dla interwencji terapeutycznej - dazatynib (sierocy produkt leczniczy Sprycel®), stosowanej w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (ALL Ph+, ang. *acute lymphoblastic leukemia*) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii; 2) analiza wytycznych postępowania klinicznego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia, a także przegląd krajowych i zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii (produkt leczniczy Sprycel®).

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.

Ostre białaczki/chłoniaki limfoblastyczne są nowotworami wywodzącymi się z prekursorów (limfoblastów) linii limfocytów B lub T, złożonymi z komórek blastycznych. Ostra białaczka limfoblastyczna jest heterogenną chorobą rozrostową, charakteryzuje się zaburzoną proliferacją i akumulacją niedojrzałych limfoblastów w szpiku kostnym, krwi obwodowej oraz węzłach chłonnych. ALL Ph+ stanowi podtyp ostrej białaczki limfoblastycznej, w którym powstał chromosom Philadelphia, czyli doszło do wymiany genów w obrębie długich ramion chromosomów 9 i 22, t(9;22)(q34;q11).

Dane epidemiologiczne, wskazują na to, iż ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia jest chorobą ultrazadką. (≤1 przypadków na 50 000 osób).

Najczęściej obserwowanymi objawami ALL są ogólne osłabienie, brak łaknienia, objawy infekcyjne z gorączką i zmianami zapalnymi. Zaburzenie prawidłowej hematopojezy prowadzi do objawów związanych z małopłytkowością, niedokrwistością

i neutropenią. U chorych z LBL najczęściej obserwuje się występowanie cech takich jak obecność zmiany masywnej w śródpiersiu przednio-górnym, z towarzyszącym wysiękiem w jamach opłucnowych i worku osierdziowym z klinicznym obrazem zespołu żyły głównej górnej. Częste jest także zajęcie innych lokalizacji węzłowych szczególnie powyżej przepony, zajęcie szpiku <20-25% limfoblastów), rzadziej hepatosplenomegalia. W około 3-7% przypadków stwierdza się obecność blastów w płynie mózgowo-rdzeniowym. Podstawowym kryterium rozpoznania wstępnego ALL/LBL jest wykazanie 20% limfoblastów białaczkowych we krwi, szpiku lub węzłach chłonnych. Celem ustalenia dokładnego rozpoznania konieczne jest określenie immunofenotypu, oraz przeprowadzenie badań cytogenetycznych i molekularnych.

U większości chorych (50-70% przypadków) występują zaburzenia kariotypu w postaci zmian ilości chromosomów i ich zmian strukturalnych (translokacje, inwersje i delecje). ALL z (9;22), czyli z chromosomem Ph, stanowi 20-30% przypadków u chorych na ALL, a u osób starszych nawet do 50%. Jest to postać o najwyższym stopniu ryzyka. W większości przypadków zaburzenia kariotypu mają postać translokacji obejmujących gen 14 (TCR alfa i delta) oraz gen 7 (beta i gamma).

W przypadku braku podjęcia leczenia, faza początkowa choroby charakteryzuje się możliwością występowania tylko nieprawidłowości w badaniach krwi. W okresie zaawansowanym występują powikłania krwotoczne, septyczne, czasem związane z lokalizacją nacieków w ośrodkowym układzie nerwowym, śródpiersiu i innych narządach, które bez leczenia prowadzą do zgonu w ciągu kilku tygodni.

Obecnie w ponad 70% przypadków dorosłych pacjentów z ALL uzyskuje się remisję, a przy zastosowaniu intensywnego leczenia w >90%.

W ramach standardowego postępowania terapeutycznego w ALL wyróżnia się kilka stałych faz: przedleczenia, indukcji, konsolidacji I, konsolidacji II

oraz podtrzymywania po auto-HSCT (dazatynib). W leczeniu ALL dorosłych rekomendowane są protokoły PALG (Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych), które dostosowują siłę i rodzaj terapii do stopnia ryzyka, wieku pacjenta oraz uwzględniają MRD przy stratyfikacji chorych.

Zgodnie z najnowszymi zaleceniami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej stosowanie dazatynibu zalecane jest również w przypadku braku remisji po fazie indukcyjnej, wystąpienia minimalnej choroby resztkowej (z odsetkiem komórek nowotworowych $\geq 10^{-3}$) po fazie konsolidacji I oraz jeśli wynik ilościowego badania PCR w czasie rzeczywistym dla MRD dało wynik pozytywny po zakończeniu fazy konsolidacji II (dazatynib pełni wówczas funkcję pomostu do auto-HSCT). W przypadku wystąpienia toksyczności i konieczności redukcji dawek priorytetem jest utrzymanie dawkowania inhibitora kinazy tyrozynowej, zmniejszeniu ulegają wówczas dawki standardowych chemioterapeutyków. U pacjentów powyżej 55 r.ż. w przypadku pierwotnej lub wtórnej oporności na imatynib zaleca się również zastosowanie inhibitora kinazy tyrozynowej II generacji – dazatynibu. W przypadku zajęcia OUN u pacjentów z ALL z obecnością chromosomu Philadelphia, lekiem z wyboru jest dazatynib, który po podaniu doustnym przenika do płynu mózgowo-rdzeniowym (PMR). Migracja dazatynibu do ośrodkowego układu nerwowego jest niewielka, jednak ze względu na 325-krotnie większą niż imatynib oraz 16-krotnie większą niż nilotynib aktywność wobec kinazy ABL, jego skuteczność działania przewyższa wymienione TKIs. W warunkach polskich nie ma obecnie innej opcji leczenia niż DAZ w subpopulacji pacjentów z zajęciem OUN. Pierwotna oporność lub nawrót ALL nakazują zastosowanie leczenia ratunkowego, które powinno być rozważane jako „pomost” do allo-HSCT. O wyborze protokołu decydują takie czynniki jak: rodzaj wcześniej podawanego leczenia, czas trwania pierwszej całkowitej remisji, wiek chorego oraz podtyp choroby. Zgodnie z opinią doc. ██████████ dazatynib podawany jest z intencją przeprowadzenia przeszczepu lub zapobiegania wznowie po przeszczepie. W grupie chorych, u których dazatynib podawany jest w celu doprowadzenia do

transplantacji komórek macierzystych, u około 30-50% taki przeszczep zostaje przeprowadzony.

W niniejszym dokumencie interwencję stanowi preparat Sprycel® (dazatynib) wskazany w leczeniu: (1) noworozpoznanej przewlekłej białaczki szpikowej (CML) z chromosomem Philadelphia (Ph+) w fazie przewlekłej; (2) przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej, w fazie akceleracji lub w fazie przełomu blastycznego w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie metasulfonianem imatynibu; (3) ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.

23 grudnia 2005 roku produkt leczniczy Sprycel® otrzymał status leku sierocznego (*orphan drug*) w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej (decyzja Komitetu ds. Leków Sieroczych Unii Europejskiej nr EU/3/05/339).

Pozytywne rekomendacje refundacyjne dla dazatynibu w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia odnaleziono na stronach: AOTM, HAS (Francja), CVZ (Holandia), FICF (Hiszpania), PBAC (Australia) oraz CED (Kanada).

Preparat Sprycel® objęty jest refundacją w następujących krajach: Austria, Belgia, Bułgaria, Czechy, Dania, Estonia, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Litwa, Luksemburg, Łotwa, Niemcy, Norwegia, Portugalia, Rumunia, Słowenia, Szwajcaria, Szwecja, Węgry, Wielka Brytania oraz Włochy.

W Polsce dazatynib aktualnie finansowany jest z budżetu NFZ we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa (CML) w ramach programu lekowego: *Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej* oraz w indywidualnych przypadkach we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna z obecnością chromosomu Philadelphia (ALL Ph+, w ramach chemioterapii niestandardowej („Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”). Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia, całkowita liczba pacjentów leczonych dazatynibem z powodu ALL w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2009 i 2010 wynosiła odpowiednio 8 i 11 osób.

Mając na uwadze opinię eksperta medycznego, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, jak również wytyczne postępowania klinicznego w analizowanej populacji uznano, iż adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji, w przypadku braku dostępu do niej, jest chemioterapia w schemacie FLAM (fludarabina, cytarabina, mitoksantron). Należy tutaj podkreślić, iż alternatywny schemat leczenia („*standard of care*”) obejmuje lek – mitoksantron – dostępny w Polsce na drodze importu, widnieje bowiem na liście *substancji czynnych wchodzących w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP*, co stanowi ograniczenie do stosowania tej alternatywnej technologii.

Ponadto, istotnym jest sposób podania porównywanych interwencji. Chemioterapię w schemacie FLAM podaje się w formie długotrwałych infuzji (w trybie hospitalizacji, której mediana czasu trwania wg danych zaczerpniętych z publikacji *Giebel 2006* wynosi 35 dni), podczas których pacjent otrzymuje każdą z substancji oddzielnie w czasie trwania leczenia. Dazatynib natomiast ma postać doustną (tabletki powlekane). Wybór podania leku drogą doustną, jako najbardziej fizjologiczną, poprawia komfort i jakość życia chorych objętych leczeniem onkologicznym. Warunkiem poprawy jakości życia chorych jest bowiem takie postępowanie, aby maksymalnie zmniejszyć

dokuczliwość objawów towarzyszących ciężkiej chorobie oraz w razie możliwości ograniczyć częstość sytuacji niekomfortowych, jakimi są z pewnością codzienne infuzje leków i związany z nimi pobyt w szpitalu. Co więcej terapia doustna dazatynibem poprzez zwolnienie z konieczności zakładania stałego dostępu żylnego pozwala na uniknięcie związanego z tym ryzyka powikłań infekcyjnych oraz zatorowo-zakrzepowych, cechując się jednocześnie korzystnym profilem toksyczności.

Dodatkowym komparatorem jest dazatynib podawany ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa, a po jej wycofaniu, w ramach indywidualnego programu dostępu do leków onkologicznych (w związku z brakiem różnic w efektywności klinicznej w zależności od sposobu finansowania DAZ nie uwzględniono tego komparatora w niniejszej analizie). Ww. interwencję alternatywną uwzględniono jedynie w analizie ekonomicznej.

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o punkty końcowe: odpowiedź hematologiczna, odpowiedź cytogenetyczna, brak objawów białaczki, czas do wystąpienia odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi, przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie całkowite oraz bezpieczeństwo (zgon, zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane).

4. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Celem analizy problemu decyzyjnego jest jasne sprecyzowanie założeń analiz farmakoekonomicznych dla interwencji terapeutycznej - dazatynib (sierocy produkt leczniczy Sprycel®), stosowanej w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (ALL Ph+, ang. *acute lymphoblastic leukemia*) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.

Przedmiotem niniejszego opracowania jest również analiza wytycznych postępowania klinicznego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia, a także przegląd krajowych i zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii (produkt leczniczy Sprycel®). Problem decyzyjny sformułowano zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, oceniane wyniki, rodzaj badania).

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Bristol-Myers Squibb*.

4.1. Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.

Wybrana populacja zawiera się w populacji określonej w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania leku Sprycel® [1] oraz jest zgodna z charakterystyką populacji pacjentów kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego:

Do leczenia w ramach ww. programu kwalifikowani są dorośli (≥ 18 lat) chorzy na ostrą białaczkę limfoblastyczną z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+), u których spełniony jest przynajmniej jeden z warunków:

- 1) Świadczeniobiorcy, u których nie uzyskano całkowitej remisji hematologicznej po leczeniu indukującym remisję lub większej odpowiedzi molekularnej po leczeniu konsolidującym remisję, jeżeli protokół leczenia nie obejmował dazatynibu;
- 2) Świadczeniobiorcy w trakcie leczenia podtrzymującego remisję, u których remisję całkowitą i/lub odpowiedź molekularną choroby uzyskano w wyniku leczenia obejmującego stosowanie dazatynibu;
- 3) Świadczeniobiorcy w hematologicznej remisji całkowitej, u których w badaniu molekularnym lub immunofenotypowym stwierdzono nawrót lub narastanie minimalnej choroby resztkowej;
- 4) Świadczeniobiorcy po transplantacji komórek krwiotwórczych, u których przed transplantacją nie uzyskano całkowitej odpowiedzi molekularnej;
- 5) Świadczeniobiorcy ze wznową hematologiczną choroby;
- 6) Świadczeniobiorcy, u których wystąpiły objawy nietolerancji w trakcie wcześniejszej terapii;

7) Świadczeniobiorcy z pierwotnym zajęciem ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [4].

Od 23 grudnia 2005 roku na mocy decyzji Komitetu ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej Sprycel® ma status leku sierocego w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej [29].

Należy podkreślić, iż choroby rzadkie, jako poważny problem zdrowotny dla społeczeństwa, uznane zostały za priorytetowy obszar działań w zakresie zdrowia publicznego Unii Europejskiej i uzyskały podstawowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących ochrony zdrowia i badań naukowych. Dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych jest zagadnieniem trudnym z uwagi na częsty brak badań porównawczych oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach.

Epidemiologia

Średnia zachorowalność na ALL wśród dorosłych wynosi 0,5-1,5/100 000 osób rocznie, co daje około 150-470 nowych zachorowań w populacji polskiej rocznie [5, 6, 8, 12]. Około 75% zachorowań na ostre białaczki limfoblastyczne dotyczy linii komórek B a 25% linii komórek T [6].

Częstość występowania ostrych białaczek limfoblastycznych jest zależna od wieku. ALL stanowią 20% rozpoznań wśród ostrych białaczek u dorosłych [7]. U pacjentów powyżej 30 r.ż. obserwuje się wzrost liczby zachorowań wraz z wiekiem, do wartości około 2,4/100 000/rok u osób powyżej 75 lat [8].

U około 20-30% dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną stwierdza się obecność translokacji (9;22)(q34;q11.2), zwanej chromosomem Philadelphia (Ph), której odpowiada fuzja genu *BCR-ABL1* [7, 8, 9, 14, 15, 27]. U osób starszych chromosom Ph może występować nawet u 50% przypadków ostrej białaczki limfoblastycznej [8, 13].

Nie odnaleziono danych na temat odsetka pacjentów z ALL Ph+, którzy doświadczyli nietolerancji lub oporności wcześniejszej terapii. Na podstawie informacji zawartych w charakterystyce produktu leczniczego Glivec®, przyjęto odsetki wystąpienia nietolerancji na imatynib taki jak dla CML, tj. 2,4-5%, oraz wystąpienia oporności na wcześniejszą terapię imatynibem, tj. 3,7-7% (na podstawie badań klinicznych AAU02, ADE04, AJP01 AUS i ADE10 – oporność definiowana jako brak odpowiedzi całkowitej na leczenie) oraz 10-32% (oporność definiowana jako nawrót choroby po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie imatynibem), uwzględniając uwagę, że „działania niepożądane były podobne we wszystkich wskazaniach”[2].

Powyższe dane wskazują na to, iż ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia jest chorobą ultrarządką. W Polsce obowiązująca definicja choroby ultrarządki została sprecyzowana między innymi w załączniku 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe). Zgodnie z tym dokumentem choroba ultrarządka występuje z częstością ≤ 1 przypadków na 50 000 osób [28].

4.2. Problem zdrowotny

Definicja

Ostre białaczki/chłoniaki limfoblastyczne są nowotworami wywodzącymi się z prekursorów (limfoblastów) linii limfocytów B lub T, złożonymi z komórek blastycznych małej lub średniej wielkości, ze skąpą cytoplazmą o różnym zagęszczeniu chromatyny i małymi jąderkami, które zasiedlają głównie szpik i krew (ostre białaczki limfoblastyczne) lub, rzadziej, głównie węzły i tkanki pozawęzłowe (chłoniaki limfoblastyczne) [8]. Ostra białaczka limfoblastyczna jest heterogenną chorobą rozrostową, w której obraz kliniczny może znacząco różnić się w zależności od wieku pacjenta. Charakteryzuje się zaburzoną proliferacją i akumulacją niedojrzałych limfoblastów w szpiku kostnym, krwi obwodowej oraz węzłach chłonnych [10].

ALL Ph+ stanowi podtyp ostrej białaczki limfoblastycznej, w którym powstał chromosom Philadelphia, czyli doszło do wymiany genów w obrębie długich ramion chromosomów 9 i 22, t(9;22)(q34;q11). Rezultatem tej translokacji jest połączenie dwóch genów, protoonkogenu ABL (z chromosomu 9) i genu BCR (z chromosomu 22). Powstały gen BCR-ABL produkuje onkogenne białko BCR-ABL o zaburzonej aktywności kinazy tyrozynowej. Występowanie t(9;22) jest ograniczone prawie wyłącznie do ALL z komórek prekursorowych B (pre-B ALL). Postać ALL Ph+ stwierdza się w podtypie immunologicznym *common* [9, 16].

Zgodnie z obowiązującą klasyfikacją białaczek według *World Health Organization* z 2008 roku [18], stanowiącej klasyfikację biologiczną, kładącą nacisk na zaburzenia genetyczne o zdefiniowanym ryzyku, populacja pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną i chłoniakiem limfoblastycznym potraktowana jest jako odrębna kategoria w ramach grupy nowotworów z komórek prekursorowych („nowotwory z progenitorów układu limfocytowego” – ang. *precursor lymphoid neoplasms*) określona jako *lymphoblastic leukemia/lymphoma*. W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację nowotworów wywodzących się z prekursorów limfocytów zaproponowaną przez WHO.

Tabela 1.
Klasyfikacja nowotworów z prekursorów limfocytów wg WHO 2008 [8, 18]

Nowotwory z prekursorów limfocytów
Ostre białaczki/chłoniaki limfoblastyczne z linii B bez innej specyfikacji
Ostre białaczki/chłoniaki limfoblastyczne z linii B z powtarzalnymi zmianami genetycznymi
Ostre białaczki/chłoniaki limfoblastyczne z linii T

Etiologia i patogeneza

Ostra białaczka limfoblastyczna/chłoniak limfoblastyczny jest klonalną chorobą układu krwiotwórczego, polegającą na nadmiernej proliferacji komórek progenitorowych, po utracie przez nie zdolności dojrzewania. W odróżnieniu od białaczki limfoblastycznej, pierwotny rozrost komórek w przypadku LBL odbywa się poza szpikiem kostnym. Powstaje w wyniku mutacji pojedynczej komórki, a anomalie genetyczne mają najczęściej charakter nabyty. Mutacje i aberracje chromosomowe prowadzą do zahamowania regulacji i kontroli proliferacji komórkowej. Taki mechanizm prowadzi do ułatwionej progresji nowotworu [5, 21, 22]. W tabeli poniżej przedstawiono czynniki zwiększające ryzyko zachorowania na ostre białaczki (w tym białaczki limfoblastyczne o ostrym przebiegu).

Tabela 2.
Czynniki ryzyka zachorowania na białaczkę (w tym ALL) [21, 22]

Czynnik ryzyka
Płeć męska
Rasa (biała - 2 razy wyższe niż u pozostałych; czarna)
Aktywacja kaskady onkogenów przez czynniki środowiskowe: promieniowanie <i>in utero</i> , benzen, toluen, ksylen, barwniki anilinowe, pochodne chlorowe węglowodorów, promieniowanie jonizujące. Wykazano aktywację <i>ets-1</i> , <i>H-ras 1</i> , <i>myb</i> , <i>abl</i> u chorych z ALL
Zaburzenia wytwarzania i funkcji czynników wzrostu niezbędnych na różnych etapach hematopoezy
Wrodzone zaburzenia chromosomalne: zespół Downa (20 razy większe ryzyko), zespół Klinefeltera
Zakażenie wirusowe (lub odległe jego skutki): wykazano zależność między wystąpieniem ALL a zakażeniem ludzkim retrowirusem T-limfotropowym (HTLV 0-1)
Nerwiakowłókniakowatość typu I (neurofibromatoza typ I)
Zespół Blooma, Zespół Schwachmana
Histiocytoza komórek Langerhansa
Zespół ataksja-teleangiektazja (<i>Ataxia telangiectasia</i>)
Wysoka masa urodzeniowa (≥ 4000 g)

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Obraz kliniczny wykazuje związek z immunofenotypem, zmianami genetycznymi i molekularnymi oraz wiekiem [8].

Charakterystyczne objawy dla ostrej białaczki limfoblastycznej/chłoniaka limfoblastycznego, w tym postacią z chromosomem Philadelphia, notuje się u większości pacjentów 2–6 tygodni przed ustaleniem właściwego rozpoznania. Najczęściej obserwowane dolegliwości to:

- objawy wynikające z nacieczenia szpiku i związanej z tym neutropenii (zakażenia), niedokrwistości (osłabienie) i małopłytkowości (skaza krwotoczna);

- objawy zajęcia narządów i tkanek pozaszpikowych: śledziony (splenomegalia), wątroby (hepatomegalia), węzłów chłonnych (limfadenopatia), ośrodkowego układu nerwowego (ból głowy, nudności, wymioty, zaburzenia świadomości), śródpiersia (duszność), zespół żyły głównej górnej;
- objawy ogólne, takie jak gorączka, zmniejszenie masy ciała, potliwość [5, 15, 30, 31].

Rozpoznanie

Podstawowym kryterium rozpoznania wstępnego ostrej białaczki limfoblastycznej i/lub chłoniaka limfoblastycznego jest wykazanie ≥20% limfoblastów białaczkowych we krwi lub w szpiku. Wyjątkowo wykonuje się również badanie węzła chłonnego. Celem ustalenia dokładnego rozpoznania konieczne jest określenie immunofenotypu (możliwe w ciągu kilku godzin) oraz przeprowadzenie badań cytogenetycznych i molekularnych (możliwe w ciągu kilku dni) [8].

Zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami diagnostycznymi do ustalenia rozpoznania ALL/LBL wykorzystuje się następujące badania pomocnicze:

- badania krwi obwodowej:
 - zwykle notuje się niedokrwistość, neutropenię i małopłytkowość;
 - w rozmazie krwi obwodowej obecne są limfoblasty małej lub średniej wielkości, z cytoplazmą niezbyt obfitą, zasadochłonną, bez ziarnistości i z jądrem o zwartej strukturze, zawierającym zwykle 1-2 małych jąderek;
- badania szpiku – badanie cytologiczne wykazuje przewagę jednego typu komórek limfoblastycznych przy równoczesnej regresji linii erytropetycznej i megakariopoetycznej (stanowi podstawę wstępnego rozpoznania białaczki);
- badanie immunofenotypu komórek krwi lub szpiku – jest niezbędne do określenia wyboru leczenia i rokowania. W praktyce do rozpoznania wymagana jest obecność w cytoplazmie lub błonie komórkowej co najmniej 2 antygenów specyficznych liniowo. Stosuje się metodę fluorymetrii przepływowej;
- badania cytogenetyczne – u większości chorych (50-70% przypadków) występują zaburzenia kariotypu w postaci zmian ilości chromosomów i ich zmian strukturalnych (translokacje, inwersje i delecje). **ALL z (9;22), czyli z chromosomem Ph, stanowi 20-30% przypadków u chorych na ALL, a u osób starszych nawet do 50%. Jest to postać o najwyższym stopniu ryzyka. W większości przypadków zaburzenia kariotypu mają postać translokacji obejmujących gen 14 (TCR alfa i delta) oraz gen 7 (beta i gamma);**
- badania molekularne – obecność specyficznych onkogenów wiąże się z niekorzystnym rokowaniem. Szczegółowe oznaczenia translokacji wykrywane są metodami biologii molekularnej (PCR - reakcja łańcuchowa polimerazy, ang. *polymerase chain reaction*);
- badania obrazowe – RTG/TK klatki piersiowej; USG jest pomocna w określeniu wielkości węzłów chłonnych i śledziony [7, 8, 30].

Niezwykle istotne jest uwzględnienie w procesie diagnostycznym rozpoznań różnicowych, które obejmują:

- ostrą białaczkę szpikową (AML, ang. *acute myeloid leukemia* lub *acute myelogenous leukemia*) – szczególnie postaci nieodróżniane;
- mononukleozę zakaźną i inne infekcje wirusowe, zwłaszcza przebiegające z małopłytkowością i niedokrwistością hemolityczną;
- przyczyny pancytopenii, z niedokrwistością plastyczną włącznie;
- chłoniaki niezziarnicze [8].

Rokowanie i naturalny przebieg choroby

Ostrą białaczkę limfoblastyczną Ph+ uważa się za szczególnie źle rokujący podtyp białaczki i w większości protokołów klasyfikuje się chorych z ALL Ph+ jako grupę bardzo dużego ryzyka. Do niedawna wyniki leczenia z zastosowaniem konwencjonalnej chemioterapii były złe, z prawdopodobieństwem 5-letniego przeżycia rzędu 10-20%, przy czym wyleczenia obserwowano prawie wyłącznie u chorych poddanych allogenicznemu przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) w czasie w pierwszej całkowitej remisji choroby (CR, *complete remission*). Przeprowadzanie procedury transplantacyjnej wiązało się ze sporymi ograniczeniami ze względu na znaczny odsetek pierwotnych oporności oraz dużą wczesną nawrotowość [9, 8].

Rokowanie chorych na ALL Ph+ uległo zasadniczej poprawie wraz z wprowadzeniem inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*), specyficznie wiążących się z produktem genu fuzyjnego *BCR-ABL1* (dazatynib, imatynib). Po transplantacji, którą przeprowadzić należy możliwie najwcześniej, konieczne jest monitorowanie MRD (minimalnej choroby resztkowej, ang. *minimal residual disease*) z zastosowaniem technik ilościowych RQ-PCR. Badanie to umożliwia, na poszczególnych etapach leczenia, identyfikację chorych z dużym ryzykiem nawrotu, u których celowa jest zmiana inhibitora kinazy tyrozynowej z imatynibu na dazatynib [8, 9, 16].

W przypadku braku podjęcia leczenia, faza początkowa choroby charakteryzuje się możliwością występowania tylko nieprawidłowości w badaniach krwi. W okresie zaawansowanym występują powikłania krwotoczne, septyczne, czasem związane z lokalizacją nacieków w ośrodkowym układzie nerwowym, śródpiersiu i innych narządach, które bez leczenia prowadzą do zgonu w ciągu kilku tygodni [8].

Obecnie w ponad 70% przypadków dorosłych pacjentów z ALL uzyskuje się remisje, a przy zastosowaniu intensywnego leczenia w >90%. Odsetek całkowitych 5-letnich przeżyć znacznie się zwiększył i w latach 2000-2005 wyniósł w zależności od wieku: u dorosłych <30 lat – 54%, 30-44 lat – 35%, 45-60 lat – 24%, >60 lat – 13% [8, 10]. Odpowiednie leczenie w postaci wysokodawkowej chemioterapii i/lub allo/auto-HCT (przeszczep komórek krwiotwórczych od dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego) umożliwia uzyskanie a długoletnich przeżyć u około 30-40% [8].

W czasie leczenia należy określić wyjściową ocenę rokowania stanu pacjentów. W związku z powyższym wyróżnia się następujące kategorie ryzyka:

- standardowe:
 - wiek <35 lat;
 - leukocytoza <100 000/ μ l w ALL z linii T oraz T-LBL;
 - immunofenotyp – w ALL/LBL z linii T postać korowa (DC1a+), pre-T (CD7, CD34);
 - uzyskanie CR (remisja całkowita, ang. *complete remission*) w ciągu <4 tygodni;
- pośrednie – pozostałe postacie wymienione w kategorii powyżej i poniżej;
- bardzo duże – karyotyp t(9;22) [Ph+, BCR/ABL+] [8, 33].

Znaczenie kategorii ryzyka może ulegać zmianie w miarę postępu leczenia [8].

W grupie standardowego ryzyka prawdopodobieństwo wznowy oscyluje na poziomie 40–50%, natomiast dla pacjentów wysokiego ryzyka wskaźniki wznów wynoszą od 75–80%. Dla wszystkich chorych w grupie wysokiego ryzyka allotransplantacja komórek hematopoetycznych (alloHSCT) jest leczeniem docelowym [33].

4.3. Istniejąca praktyka i wytyczne postępowania klinicznego

Planując terapię w ostrej białaczce limfoblastycznej/chłoniaku limfoblastycznym u każdego chorego przed rozpoczęciem leczenia należy:

- ustalić podtyp ALL/LBL wg klasyfikacji WHO 2008. W związku z tym oprócz fenotypizacji limfoblastów zawsze należy wykonać badanie kariogramu, a w białaczkach B-komórkowych dodatkowo wykonać badanie BCR-ABL (w przypadku dodatniego wyniku wykonać badanie ilościowe) oraz t(4;11)MLL-AF4;
- określić standardowe czynniki prognostyczne. Do klasycznych czynników prognostycznych przywiązuje się coraz mniejsze znaczenie w dobie monitorowania MRD. Znaczenie dla wyboru leczenia mają postacie BCR-ABL dodatnie, które w kategoriach prognostycznych określane są jako kryterium bardzo wysokiego ryzyka;
- oznaczyć fenotyp limfoblastów dla celów monitorowania MRD. Bardzo ważny element przy diagnozie, gdyż od jakości tego badania może zależeć dalsza stratyfikacja leczenia. W ostatnich opracowaniach ocena MRD w trakcie leczenia okazała się być najważniejszym niezależnym czynnikiem prognostycznym [7, 27].

W ramach standardowego postępowania terapeutycznego w ostrej białaczce limfoblastycznej wyróżnia się kilka stałych faz: przedleczenia, indukcji, konsolidacji I, konsolidacji II oraz podtrzymywania po auto-HSCT [30, 5]. W leczeniu ALL dorosłych rekomendowane są protokoły PALG (Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych), które dostosowują siłę i rodzaj terapii do stopnia ryzyka, wieku pacjenta (uważa się, że u tzw. młodych dorosłych: 21–25 rż., bardziej intensywna chemioterapia prowadzona na wzór protokołów pediatrycznych daje lepsze rezultaty)

oraz uwzględniają MRD przy stratyfikacji chorych. W standardowej terapii ALL status MRD należy określić również po indukcji oraz po konsolidacji [5, 7].

Protokoły opracowane przez Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych nie odbiegają w istotny sposób od polecanych przez inne europejskie grupy badawcze:

a) protokół PALG ALLPh(+) <55. r.ż.

- w fazie **przedleczenia** stosuje się: prednizon w dawce 60 mg/m² (≥40 r.życia, 40 mg/m²) przez okres do 7 dni. W sytuacji braku efektu cytoredukcyjnego po 3 dniach – leczenie należy przerwać; przy spadku WBC <1,0 g/l – również należy zaprzestać leczenia, nie wcześniej jednak niż po 3 dniach.
- w okresie **indukcji** podaje się: prednizon w dawce 60 mg/m² (≥40 r.życia, 40 mg/m²) przez 28 dni, oraz winkrystynę w dawce 2 mg (w dniach 1., 8., 15., 22) + daunorubicynę w dawce 40 mg/m² (w dniach 1., 8., 15.) + imatynib doustnie w dawce 600 mg/dobę od 1. dnia.
- w skład fazy **konsolidacji I** wchodzi: metotreksat w dawce 500 mg/m² (w dniach 1., 8.) + deksametazon w dawce 10 mg/m² (w dniach 1-5., 8-12.) + etopozyd w dawce 100 mg/m² (w dniach 1., 8.) + imatynib doustnie w dawce 600 mg/dobę od 1. dnia.
- w ramach **konsolidacji II** stosuje się: cyklofosfamid w dawce 1000 mg/m² (w dniach 1., 18.) + cytarabinę w dawce 2 x 2 g/m² (w dniach 2., 3., 19., 20.) + imatynib doustnie w dawce 600 mg/dobę od 1. dnia.
- w fazie **podtrzymywania po auto-HSCT** zaleca się podawanie: imatynibu w dawce 600 mg dziennie lub **dazatynibu** 100-140 mg/dobę (leczenie należy kontynuować do wystąpienia nawrotu lub nietolerancji) [5].

b) protokół PALG ALLPh(+) >55. r.ż.

- w fazie **przedleczenia** stosuje się: deksametazon w dawce 10 mg/m² (przez okres 5 dni).
- w ramach **indukcji** zaleca się podawanie: deksametazonu w dawce 10 mg/m² (1., 8., 15., 22.) + imatynibu stosowanego doustnie w dawce 600 mg/dobę od 1. dnia.
- w okresie **konsolidacji I, III i V** podaje się: metotreksat w dawce 1000 mg/m² (>70. r.ż. 500 mg/m²) w dniu 1. + asparaginazę w dawce 10000 j.m./m² (w dniu 2.) + imatynib doustnie w dawce 600 mg dziennie od dnia 1.
- **konsolidacja II, IV i VI** obejmuje stosowanie: cytarabiny 1000 mg/m² w dniach 1., 3., 5. (>70. r.ż. 500 mg/m²) + imatynib doustnie w dawce 600 mg/dobę od 1. dnia.
- w fazie **podtrzymywania** zaleca się stosowanie: imatynibu w dawce 600 mg dziennie [5].

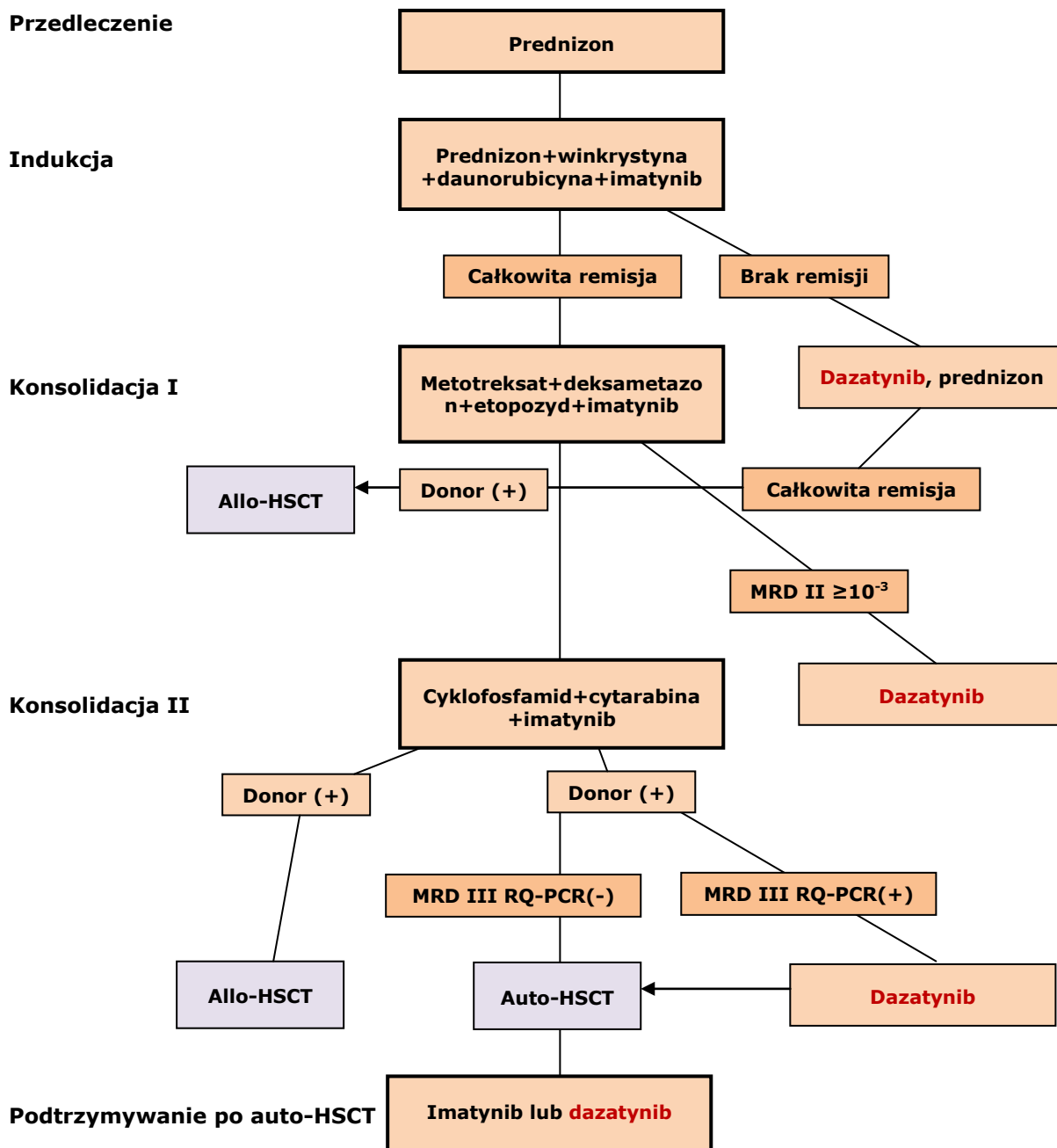
Zgodnie z najnowszymi zaleceniami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej **stosowanie dazatynibu zalecane jest również w przypadku braku remisji po fazie indukcji, wystąpienia minimalnej choroby resztkowej (z odsetkiem komórek nowotworowych $\geq 10^{-3}$) po fazie konsolidacji I oraz jeśli wynik ilościowego badania PCR w czasie**

rzeczywistym dla MRD dało wynik pozytywny po zakończeniu fazy konsolidacji II (dazytynib pełni wówczas funkcję pomostu do auto-HSCT) [5]. Zalecany czas trwania terapii dazatynibem wynosi co najmniej 12 tygodni. W czasie pierwszych 4 tygodni zaleca się równoległe podawanie dawki steroidów jak w protokole indukcji. W przypadku wystąpienia toksyczności i konieczności redukcji dawek **priorytetem jest utrzymanie dawkowania inhibitora kinazy tyrozynowej, zmniejszeniu ulegają wówczas dawki standardowych chemioterapeutyków [16].**

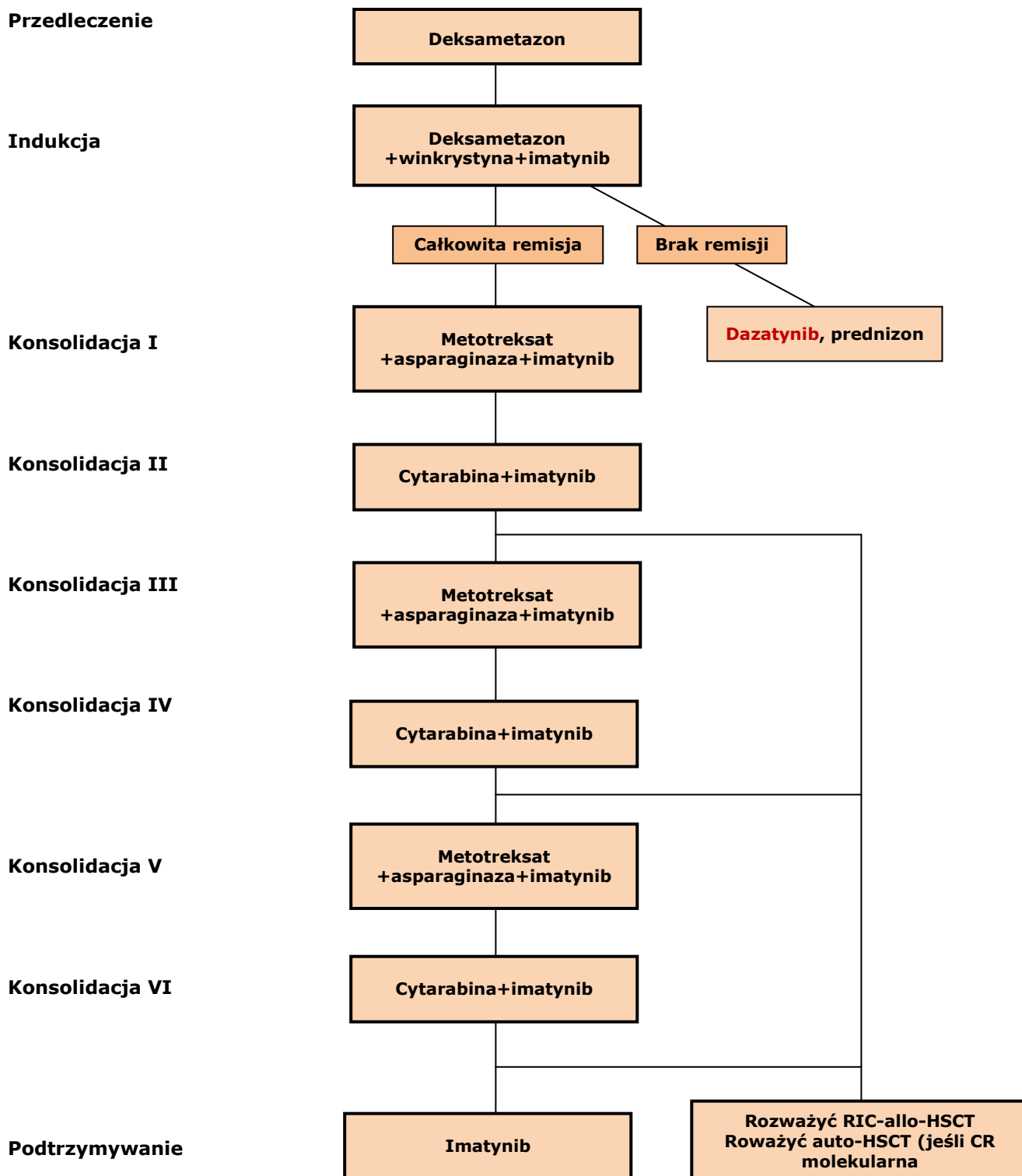
U pacjentów powyżej 55 r.ż. w przypadku pierwotnej lub wtórnej oporności na imatynib zaleca się również zastosowanie inhibitora kinazy tyrozynowej II generacji – dazatynibu [5, 16].

Na poniższych rysunkach przedstawiono podsumowanie algorytmów postępowania w ostrej białaczce limfoblastycznej z chromosomen Philadelphia opartych o najnowsze zalecenia PTOK 2013 [5].

Rysunek 1.
Algorytm postępowania w ALL Ph+ u pacjentów <55 r.ż. (wg protokołu PALG ALL6) [5]



Rysunek 2.
Algorytm postępowania w ALL Ph+ u pacjentów >55 r.ż. (wg protokołu PALG ALL6) [5]



Istotnym elementem terapii ALL jest profilaktyka oraz w razie potrzeby leczenie zmian w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Obejmują one dokanałowe stosowanie cytostatyków oraz dożylnie podawanie dużych dawek leków penetrujących do płynu mózgowo-rdzeniowego

(metotreksat, cytarabina), a także napromienianie, zalecane zazwyczaj w ramach przygotowania do przeszczepu (HSCT) [5, 16]. **W przypadku zajęcia OUN u pacjentów z ALL z obecnością chromosomu Philadelphia, lekiem z wyboru jest dazatynib**, który po podaniu doustnym przenika do płynu mózgowo-rdzeniowym (PMR) [17, 18]. **Migracja dazatynibu do ośrodkowego układu nerwowego jest niewielka, jednak ze względu na 325-krotnie większą niż imatynib oraz 16-krotnie większą niż nilotynib aktywność wobec kinazy ABL, jego skuteczność działania przewyższa wymienione TKIs** [19]. W warunkach polskich nie ma obecnie innej opcji leczenia niż dazatynib w subpopulacji pacjentów z zajęciem OUN.

Leczenie oporności lub wznowy ALL/LBL

W oparciu o informacje zaczerpnięte z wytycznych opracowanych przez Amerykańskie *Leukemia&Lymphoma Society*, do czynników zwiększających ryzyko nawrotu po pierwszych cyklach chemioterapii zalicza się:

- ✓ minimalną chorobę resztkową po 20 tygodniach leczenia;
- ✓ wiek ≥ 30 lat;
- ✓ wysoka liczba krwinek białych w momencie rozpoznania choroby;
- ✓ rozprzestrzenienie się choroby poza szpik kostny do innych części układu chłonnego (np. śledziony);
- ✓ niektóre nieprawidłowości genetyczne, np. **obecność chromosomu Philadelphia** lub MLL (ang. *mixed lineage leukemia*), translokacje genów;
- ✓ konieczność podania chemioterapii indukcyjnej przez cztery lub więcej tygodni w celu osiągnięcia pierwszej całkowitej remisji [27].

Minimalną chorobę resztkową w czasie wznowy należy oceniać za pomocą cytometrii przepływowej. MRD dotyczy komórek białaczkowych, które w ilości śladowej przetrwały zastosowane leczenie przeciwnowotworowe. W cytometrii przepływowej poszukiwanie MRD wymaga technik zwanych technikami populacji śladowych (ang. *rare events technique*), dzięki którym można wykrywać komórki białaczkowe z czułością 1: 10000 – 1: 100000. Do wykazania obecności komórek stanowiących śladową populację potrzebne są odpowiednie techniki ułatwiające poszukiwania pojedynczych komórek. Ze względu na specyfikę metodyki cytometrii przepływowej, dla pewności wykrycia MRD konieczna jest obecność zgrupowania co najmniej 10-20 komórek o immunofenotypie białaczkowo swoistym. Wykonywanie częstych pomiarów MRD u pacjentów z ALL wykazuje, że stałe obniżanie wartości minimalnej choroby resztkowej do zera związane jest z pomyślnym rokowaniem, natomiast utrzymywanie się wysokich wartości MRD z reguły prowadzi do wznowy choroby. Ciągłe monitorowanie MRD z reguły wykazuje wzrost jej wartości przed klinicznymi objawami wznowy choroby [32, 33]. Jeśli u pacjentów stratyfikowanych do grupy standardowego ryzyka obserwuje się w szpiku kostnym poniżej 0,1% komórek o immunofenotypie blastów w 15-stej dobie leczenia, należy wówczas zakwalifikować ich do tej samej grupy ryzyka. Pacjenci z minimalną chorobą resztkową badaną metodą cytometrii przepływowej powyżej 0,1 i poniżej 10% są traktowani jako kwalifikujący się do grupy pośredniego ryzyka. Chorzy będący w grupie pośredniego ryzyka, jeśli po 15-stej dobie, MRD wynosi powyżej 10% są włączani do grupy wysokiego ryzyka. Chorzy zakwalifikowani do grupy wysokiego ryzyka na początku leczenia, pozostają w tej grupie niezależnie od wartości MRD [30].

Pierwotna oporność lub nawrót ALL nakazują zastosowanie **leczenia ratunkowego**, które powinno być rozważane jako „pomost” do allo-HSCT. O wyborze protokołu decydują takie czynniki jak: rodzaj wcześniej podawanego leczenia, czas trwania pierwszej całkowitej remisji, wiek chorego oraz podtyp choroby [5]. Zgodnie z opinią ██████████ dazatynib podawany jest z intencją przeprowadzenia przeszczepu lub zapobiegania wznowie po przeszczepie. W grupie chorych, u których dazatynib podawany jest w celu doprowadzenia do transplantacji komórek macierzystych, u około 30-50% taki przeszczep zostaje przeprowadzony [47].

Zagraniczne wytyczne postępowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ALL Ph+ w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii

National Comprehensive Cancer Network 2013 [26]

Protokołami stosowanymi w populacji AYA (młodzież i młodzi dorośli (15-39 lat), ang. *adolescents and young adults*) z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia są: (1) TKIs (imatynib, dazatynib) + hyperCVAD (hiperfrakcjonowany cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna i deksametazon zamiennie z wysokodawkowanymi: metotreksatem i cytarabiną); (2) TKIs (imatynib) + złożona chemioterapia (daunorubicyna, winkrystyna, prednizon, cyklofosfamid).

Leczenie indukcyjne zalecane przez NCCN w populacji dorosłych \geq 40 lat): (1) TKIs (imatynib lub dazatynib) + hyperCVAD; (2) TKIs (imatynib) + złożona chemioterapia (daunorubicyna, winkrystyna, prednizon, cyklofosfamid); (3) TKIs (imatynib lub dazatynib) + kortykosteroidy; (4) TKIs + winkrystyna + deksametazon; (5) dazatynib.

W ramach leczenia nawrotu ALL Ph+ lub postaci opornych zaleca się zastosowanie terapii ratunkowej poprzez podanie jednego z inhibitorów kinazy tyrozynowej: dazatynibu, nilotynibu, bosutynibu, ponatynibu.

U pacjentów (AYA i dorosłych) doświadczających całkowitej remisji należy dążyć do przeprowadzenia allo-HSCT. Po przeszczepie zaleca się stosowanie przez 2-3 lata terapii podtrzymującej opartej o TKIs z lub bez podawanej comiesięcznie chemioterapii (winkrystyna/prednizon), do której można dołączyć także: metotreksat oraz 6-merkaptopurynę.

Schemat leczenia powinien także uwzględniać profilaktykę zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego.

Wśród pacjentów powyżej 65 r.ż i/lub z poważnymi chorobami towarzyszącymi rekomendowane jest w ramach terapii indukcyjnej podawanie TKIs z kortykosteroidami lub chemioterapeutykami. Pacjenci, u których udało się uzyskać całkowitą remisję choroby powinni kontynuować leczenie konsolidacyjne (TKI i/lub kortykosteroidy i /lub chemioterapia). Terapię podtrzymującą (2-3 letnią) należy opierać na TKI z lub bez pulsacyjnie podawanymi winkrystyną/prednizonem. Do leczenia podtrzymującego można dołączyć także: metotreksat oraz 6-merkaptopurynę.

W sytuacji wystąpienia oporności na zastosowane leczenie indukcyjne rekomendowane jest podawanie chemioterapii wraz z innym niż podawanym wcześniej

inhibitorem kinazy tyrozynowej. Jeśli w ramach leczenia indukcyjnego nie podawano dazatynibu, w przypadku nie uzyskania CR zaleca się wdrożenie go do leczenia.

American Cancer Society 2013 [15] i American Society of Clinical Oncology 2013 [23]

Imatynib, dazatynib, nilotynib oraz ponatynib rekomendowane są do stosowania u dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia. Wyniki badań klinicznych wykazały korzyść z dołączenia inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKIs, ang. *tyrosine kinase inhibitors*) do standardowej chemioterapii zalecanej w tej grupie pacjentów. Podawanie TKIs zwiększa szanse na uzyskanie remisji choroby.

National Cancer Institute at the National Institutes of Health 2014 [24]

W przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszego leczenia (w tym imatynibem) wśród dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia, **NCI zaleca stosowanie dazatynibu jako dodatek do chemioterapii. Podobna rekomendacja dotyczy populacji z postacią nawrotową ALL Ph+. W sytuacji wystąpienia remisji obok dazatynibu podaje się również nilotynib lub imatynib, dążąc jednocześnie do przeprowadzenia przeszczepu (auto- lub allo- bone marrow transplant, BMT).**

Cancer Care Ontario 2008 [25]

Kanadyjskie CCO w leczeniu chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia, którzy nie byli leczeni wcześniej inhibitorami kinazy tyrozynowej (imatynibem lub dazatynibem), rekomenduje podawanie imatynibu jako część terapii indukującej wystąpienie remisji choroby.

4.4. Interwencja oceniana

Ocenianą interwencją jest dazatynib (produkt leczniczy Sprycel®) należący do grupy farmakoterapeutycznej – leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej, kod ATC: L01XE06. Dazatynib jest silnym inhibitorem kinazy BCR-ABL działającym toksycznie zarówno na komórki białaczkowe wrażliwe jak i odporne na imatynib. [1]. 23 grudnia 2005 roku produkt leczniczy Sprycel® otrzymał **status leku sierocego (orphan drug) w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej** (decyzja Komitetu ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej nr EU/3/05/339) [29].

4.4.1. Wskazania [1]

Zgodnie z informacjami z Charakterystyki Produktu Leczniczego Sprycel® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z:

- noworozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (ang. *chronic myelogenous leukemia* - 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 (ang. *acute lymphoblastic leukaemia* - ALL)

z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.

Ze względu na niewielką populację pacjentów w analizowanym wskazaniu (choroba sieroca) informacje dotyczące stosowania dazatynibu u tych chorych są oparte na ograniczonych danych.

4.4.2. Mechanizm działania leku i interakcje z innymi produktami leczniczymi [1]

Dazatynib jako inhibitor kinaz proteinowych hamuje aktywność: BCR-ABL, rodziny kinaz SRC oraz licznych kinaz onkogennych, w tym c-KIT, kinazy receptora efrity (EPH) oraz receptora PDGFβ. Działa w zakresie stężeń 0,6-0,8 nM, łącząc się z postaciami aktywnymi oraz nieaktywnymi enzymu BCR-ABL.

Po podaniu doustnym dazatynib ulega szybkiemu wchłonięciu, wiążąc się z białkami osocza w około 96%. Dazatynib jest w znacznym stopniu metabolizowany, głównie z udziałem enzymu CYP3A4. Jest wydalany głównie z kałem w postaci metabolitów.

Nie zaleca się jednoczesnego podawania z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazolem, itrakonazolem, erytromycyną, klarytromycyną, rytonawirem, telitromycyną), może to bowiem prowadzić do zwiększenia ekspozycji na dazatynib.

Stosowanie produktów leczniczych zwiększających aktywność CYP3A4 (np. deksametazon, fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna, fenobarbital) prowadzi do zmniejszenia stężenia dazatynibu w osoczu.

Możliwe są również interakcje analizowanego produktu leczniczego z substancjami stanowiącymi substrat CYP3A4 (np. astamizol, terfenadyna, cyzapryd, pimozyd, chinidyna, beprydil, glitazony). Zaleca się zatem ostrożność w jednoczesnym stosowaniu dazatynibu oraz ww. substancji.

4.4.3. Skład ilościowy i jakościowy [1]

Produkt leczniczy Sprycel® ma postać tabletek powlekanych zawierających po 20 mg dazatynibu (w formie jednowodzianu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletkę zawiera 27 mg laktozy jednowodnej. Pozostałymi substancjami pomocniczymi są: celuloza mikrokryształiczna, kroskarmeloza sodu, hydroksypropyloceluloza, stearynian magnezu (rdzeń tabletki) oraz hypromeloza, dwutlenek tytanu oraz makrogol 400 (otoczka tabletki).

4.4.4. Dawkowanie i sposób podania leku [1]

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Sprycel® podawanie dazatynibu jest następujące:

- ✓ zalecana dawka początkowa dazatynibu w ostrej białaczce limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia wynosi 140 mg jeden raz na dobę, podawana doustnie;
- ✓ zwiększenie lub zmniejszenie dawki leku zależy od odpowiedzi na leczenie i tolerancji przez pacjenta. W oparciu o wyniki badań klinicznych w sytuacji braku odpowiedzi hematologicznej lub cytogenetycznej możliwe jest zwiększenie dawki do 180 mg/dobę.

Zgodnie z zapisami projektu programu lekowego: [REDACTED]

[REDACTED] „dazatynib należy podawać w dawce 140 mg na dobę doustnie, do indywidualnej decyzji pozostawia się możliwość modyfikowania dawkowania leku w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego”. [4].

W tabeli poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące zmian dawkowania.

Tabela 3.
Dostosowanie dawki w przypadku granulocytopenii i trombocytopenii

ALL Ph+ (dawka początkowa 140 mg/dobę)	ANC (ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i>) – bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych: < $0,5 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi < $10 \times 10^9/l$	Sprawdzić czy cytopenia jest związana z białaczką (aspiracja szpiku kostnego lub biopsja)
		Jeśli cytopenia nie jest związana z białaczką należy wstrzymać leczenie aż do czasu, gdy $ANC \geq 1,0 \times 10^9/l$ i liczba płytek krwi $\geq 20 \times 10^9/l$ oraz ponownie rozpocząć leczenie w pierwotnej dawce początkowej
		W przypadku nawrotu cytopenii, powtórzyć punkt 1 i ponownie rozpocząć leczenie w mniejszej dawce, 100 mg raz na dobę (drugi epizod) lub 80 mg raz na dobę (trzeci epizod)
		Jeśli cytopenia związana jest z białaczką należy rozważyć zwiększenie dawki do 180 mg raz na dobę

Dzieci i młodzież

Brak danych na temat dawkowania w tej grupie pacjentów. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Sprycel® u dzieci i młodzieży.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie obserwowano w tej grupie chorych żadnych istotnych zmian farmakokinetyki analizowanego produktu leczniczego. Nie ma zatem konieczności zmian dawkowania dazatynibu u osób starszych.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Sprycel® należy podawać wyłącznie doustnie, tabletki muszą być połykane w całości. Mogą być przyjmowane niezależnie od posiłków. Należy je podawać o tej samej porze rano lub wieczorem.

4.4.5. Przeciwwskazania, specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania [1]

Przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Sprycel® jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Podczas stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 oraz produkt leczniczych o działaniu silnie indukującym ten enzym należy zachować ostrożność (patrz Mechanizm działania leku i interakcje z innymi produktami leczniczymi [1]). Zaleca się zachowanie ostrożności również u pacjentów z zaburzeniami wątroby.

Przed rozpoczęciem leczenia dazatynibem konieczne jest wykluczenie podstawowej choroby sercowo-płucnej.

4.4.6. Informacje dotyczące rejestracji leku Sprycel® [1]

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje rejestracyjne produktu leczniczego Sprycel®.

Tabela 4.
Podstawowe informacje rejestracyjne – produkt leczniczy Sprycel®

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Sprycel®
Postać farmaceutyczna	Tabletki powlekane
Wygląd produktu leczniczego	Białe lub białawe, dwustronie wypukłe tabletki powlekane
Rodzaj i zawartość opakowania*	Butelka wykonana z polietylenu z zatyczką z polipropylenu lub pudełko tekturowe z blistrami
Numer dopuszczenia do obrotu	Kody EAN: 60 tabl 20 mg (butelka): 5909990621323 60 tabl 50 mg (butelka): 5909990621354 30 tabl 100 mg (butelka): 5909990671601 30 tabl 80 mg (butelka): 5909990818631 30 tabl 140 mg (butelka): 5909990818655
Kod ATC	L01XE06

*Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie

W dniu 22 listopada 2006 roku Europejska Agencja Leków (EMA) wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie całej Unii Europejskiej produktu Sprycel®. Ostatnie przedłużenie pozwolenia miało miejsce 20 listopada 2011 roku. Podmiotem odpowiedzialnym posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku jest *Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG*.

Zgodnie z ustaleniami Komitetu ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej (COMP, ang. *Committee for Orphan Medicinal Products*) produkt leczniczy uznany zostaje jako lek sierocy, w sytuacji gdy:

- stosuje się go \leq 5/10 000 osób w populacji ogólnej (co charakteryzuje częstość występowania chorób rzadkich);

- jest stosowany w chorobach przewlekłych: zagrażających życiu lub mogących prowadzić do poważnych konsekwencji zdrowotnych, gdy przychody ze sprzedaży nie pokryją kosztów inwestycyjnych bez dodatkowego wsparcia;
- nie ma skutecznych technologii opcjonalnych lub jeśli takie technologie są dostępne, ale nie przynoszą satysfakcjonującej poprawy stanu zdrowia [34].

23 grudnia 2005 roku opublikowano decyzję COMP nr EMEA/COMP/386781/2005 o uznaniu leku Sprycel® za lek sierocy w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej [29].

4.4.7. Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych

Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla rozważanej technologii medycznej – dazatynib, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji, jak i odnalezione nazwy handlowe preparatów ją zawierających.

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [48], *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [49], *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* (PTAC) [50], *The Scottish Medicines Consortium* (SMC) [51], *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) [52], *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) i *Canadian Expert Drug Advisory Committee* (CEDAC) [53], *Haute Autorité de Santé* (HAS) [54], *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG) [55, 56], *Committee to Evaluate Drugs* (CED) [57], *College voor zorgverzekeringen* (CVZ) [58] i *Fundació Institut Català de Farmacologia* (FICF) [59].

Pozytywne rekomendacje refundacyjne dla dazatynibu w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia odnaleziono na stronach: AOTM, HAS (Francja), CVZ (Holandia), FICF (Hiszpania), PBAC (Australia) oraz CED (Kanada).

19 grudnia 2011 roku Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych wydała stanowisko (nr 111/2011) w sprawie zmiany poziomu/sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Podanie dasatynibu we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego CML w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii”. **Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utrzymanie sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Podanie dasatynibu we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. acute lymphoblastic leukaemia – ALL) z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego CML w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii” w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej** [39].

Poparcie stanowiska Rady Konsultacyjnej stanowi **pozytywna rekomendacja Prezesa AOTM nr 91/2011 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”.** **Pozytywna rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie nie**

usunięcia dazatynibu z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej (nie jest również rekomendowana zmiana sposobu finansowania analizowanego świadczenia) oparta jest o następujące argumenty:

- brak obecnie innej skutecznej metody leczenia ALL Ph+ w przypadku wystąpienia oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii;
- dazatynib stanowi terapię ratunkową w grupie wysokiego ryzyka;
- wnioskowanie o efektywności klinicznej w analizowanej populacji oparte jest o badania, w których uzyskano remisję hematologiczną, po zastosowaniu dazatynibu a jego profil bezpieczeństwa jest akceptowalny. W związku z małą liczebnością populacji docelowej wydatki z budżetu płatnika publicznego w przypadku dalszego finansowania dazatynibu są niewielkie [38].

Informacje dotyczące rekomendacji refundacyjnych dla dazatynibu (produkt leczniczy Sprycel®) stosowanego w wyżej wymienionym wskazaniu, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Polskie i zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące dazatynibu (produkt leczniczy Sprycel®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [48]	Polska/ grudzień 2011	ALL Ph+	Pozytywna	Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „podanie dazatynibu we wskazanym leczeniu ostrej białaczki limfo blastycznej z chromosomem Philadelphia w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii”. Nie jest również rekomendowana zmiana sposobu finansowania analizowanej substancji. Dazatynib w omawianym wskazaniu uzyskał status leku sierocego. Z uwagi na brak innej skutecznej metody leczenia ALL Ph+ w przypadku niepowodzenia wcześniejszej terapii, leczenie dazatynibem posiada charakter terapii ratunkowej, stosowanej w ciężkim stadium choroby. Dazatynib jest lekiem o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa w przypadku wystąpienia oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii u pacjentów z ALL. Wartość terapeutyczna dazatynibu wiąże się z możliwością uzyskania remisji hematologicznej, co umożliwia wykonanie przeszczepienia szpiku.
Haute Autorité de Santé (HAS) [54]	Francja/ marzec 2007	ALL Ph+	Pozytywna	Dazatynib jest rekomendowany do stosowania u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia w przypadku oporności lub nietolerancji na wcześniejsze leczenie (w tym imatynib). Rekomendacja dotyczy finansowania ocenianej interwencji w ramach wykazu leków refundowanych. Współczynnik skuteczność/bezpieczeństwo jest wysoki. Wskazane jest stosowanie dazatynibu w drugiej i/lub kolejnych liniach leczenia. Obecnie niewiele jest innych opcji terapeutycznych dla pacjentów z ALL Ph+ nietolerujących lub opornych na wcześniejszą terapię. Z powodu niewielkiej populacji osób dotkniętych ALL Ph+, wpływ stosowania dazatynibu na budżet płatnika publicznego jest niewielki.
College voor zorgverzekeringen (CVZ) [58]	Holandia/ styczeń 2007	ALL Ph+	Pozytywna	Holenderska Agencja rekomenduje finansowanie dazatynibu w ramach załącznika 1B do ubezpieczenia zdrowotnego (brak limitów refundacyjnych). W związku z niską liczebnością populacji docelowej trudno udowodnić jego skuteczność. Jest to lek sierocy, stosowany w ciężkich stadiach ALL Ph+. Jego korzyść terapeutyczna dostrzegalna jest w szczególności u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie (np. imatynibem) lub u których z powodu zdarzeń niepożądanych imatynib nie może być stosowany.
Fundació Institut Català de Farmacologia (FICF) [59]	Hiszpania/ listopad 2007	ALL Ph+	Pozytywna	Finansowanie dazatynibu rekomendowane jest w ramach wykazu leku refundowanych, mimo iż odpowiedź na leczenie w populacji ALL Ph+ jest mniejsza niż w CML (ang. <i>chronic myeloid leukaemia</i>) i utrzymuje się krótko.

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) [52]	Australia/ lipiec 2007	ALL Ph+	Pozytywna	Pozytywna rekomendacja dotycząca finansowania dazatynibu w ALL Ph+ lub ALL z transkryptem kinazy BCR-ABL u pacjentów opornych lub z nawrotem po wcześniejszej terapii, wynika z przyczyn klinicznych. Dotyczy bowiem leku sierocego stanowiącego jedyną opcję terapeutyczną szczególnie w populacji pacjentów z białaczką po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia, w tym terapii imatynibem. Wyniki badań klinicznych wykazały ratunkowy charakter terapii u większości pacjentów (54% pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź cytogenetyczną po 32 tygodniach, a 22% przeżyło bez objawów progresji). Uzyskany współczynnik efektywności kosztowej był bardzo wysoki i niepewny.
Committee to Evaluate Drugs (CED) [53]	Kanada/ styczeń 2011	ALL Ph+	Pozytywna	Rekomendacja finansowania dazatynibu do stosowania w ramach <i>Exceptional Access Program</i> (EAP) u dorosłych pacjentów z ALL Ph+, u których zanotowano oporność na leczenie imatynibem (w dawce 600 mg/dzień) lub u których wystąpiły niehematologiczne zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub toksyczność hematologiczna stopnia 4. trwające > 7 dni. Decyzja ta uzasadniona jest faktem, iż dazatynib stanowi wartościową opcję leczenia wśród pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie, bądź nie tolerują leczenia standardowego.
The Scottish Medicines Consortium (SMC) [51]	Szkocja/ kwiecień 2007	ALL Ph+	Negatywna	SMC nie rekomenduje finansowania dazatynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z ALL Ph+ w przypadku wystąpienia oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii, mimo iż pozwala on uzyskać odpowiedź hematologiczną lub cytogenetyczną. Uzasadnienie negatywnej rekomendacji stanowią wysokie koszty leczenia w stosunku do korzyści zdrowotnych.
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) [55]	Walia/ grudzień 2007	ALL Ph+	Negatywna	Negatywną rekomendację dla dazatynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z ALL Ph+ w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii, AWMSG uzasadnia istniejącym dowodami potwierdzającymi, że dazatynib nie zapewnia kosztowo efektywnego wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej w leczeniu ALL Ph+.

4.4.8. Status finansowania ocenianej interwencji

W Polsce dazatynib aktualnie finansowany jest z budżetu NFZ we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa (CML) w ramach programu lekowego: *Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej* [43] oraz w indywidualnych przypadkach we wskazaniu ostra białaczka limfoblastyczna z obecnością chromosomu Philadelphia (ALL Ph+, w ramach chemioterapii niestandardowej („Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” [42])). Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia, całkowita liczba pacjentów leczonych dazatynibem z powodu ALL w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2009 i 2010 wynosiła odpowiednio 8 i 11 osób [38].

Decyzje refundacyjne analizowano w oparciu o informacje z Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (Polska) [60], *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [49], nowozelandzkiego PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency*) [61], australijskiego PBS (*Pharmaceutical Benefits Scheme*) [62], Szwedzkiego TLV (*Dental and Pharmaceutical Benefits Board*) [63], *Danish Medicines Agency* (Dania) [64], *College voor zorgverzekeringen - CVZ* (Holandia) [65], *Medical Product Database* (Kela; Finlandia) [66], *Open Drug Database* (niemiecka część Szwajcarii) [67], *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgia) [68], włoskiej *Agenzia Italiana del Farmac* [69], *Ministerio de Sanidad y Política Social* (Hiszpania) [70] oraz kanadyjskiej *Health Canada* [71].

W oparciu o dane udostępnione przez producenta leku firmę BMS oraz odnalezione na ww. stronach internetowych ustalono, iż produkt leczniczy Sprycel® objęty jest pełną refundacją w 20 krajach Unii Europejskiej i EFTA (bez jakichkolwiek ograniczeń co do jego stosowania i preskrypcji): Austria (100% - wnioski o indywidualne leczenie pacjentów), Belgia (100% - brak ograniczeń), Bułgaria (100% - brak ograniczeń), Czechy (100% - brak ograniczeń), Dania (100% - brak ograniczeń), Estonia (100% - brak ograniczeń), Finlandia (100% - brak ograniczeń), Francja (100% - brak ograniczeń), Grecja (100% - brak ograniczeń), Hiszpania (100% - brak ograniczeń), Holandia (100% - brak ograniczeń), Irlandia (100% - brak ograniczeń), Litwa (100% - u pacjentów, którzy wykazali oporność wcześniejszego leczenia imatynibem), Luksemburg (100% - brak ograniczeń), Łotwa (100% - brak ograniczeń), Niemcy (100% - brak ograniczeń), Norwegia (100% - brak ograniczeń), Portugalia (100% - brak ograniczeń), Rumunia (100% - brak ograniczeń), Słowenia (100% - brak ograniczeń), Szwajcaria (100% - brak ograniczeń), Szwecja (100% - w drugiej linii leczenia), Węgry (100% - brak ograniczeń), Wielka Brytania (100% - brak ograniczeń) oraz Włochy (100% - brak ograniczeń).

4.5. Interwencja alternatywna

Zgodnie z wytycznymi AOTM analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć

kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [35]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [36, 37].

Należy w tym miejscu podkreślić, iż dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych związane jest z istotnymi ograniczeniami, do których należy niewątpliwie trudność wykazania aktywnego komparatora, ponieważ często oceniany lek stanowi jedyną terapię rekomendowaną w rozpatrywanym wskazaniu. Jest to zagadnienie trudne także z uwagi na częsty brak badań porównawczych oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach. Jednocześnie podkreślić należy, iż przy podejmowaniu decyzji refundacyjnej w odniesieniu do leków sierocych nie należy kierować się wyłącznie tradycyjnie stosowanymi kryteriami (efektywność, bezpieczeństwo, kosztowa efektywność, dane oparte na dowodach – *evidence based data*, dostarczenie efektywnej terapii możliwie największej grupie pacjentów) [78]. Konieczne jest zorientowanie na dobro pacjenta, jego dostęp do wszystkich możliwych metod leczenia [78], stan zdrowia oraz ponoszone przez niego koszty w przypadku leków nier refundowanych [79]. Osoby z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia, które doświadczyły oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii nie mają obecnie, poza dazatynibem, dostępu do innej skutecznej terapii pozwalającej na uzyskanie całkowitej remisji, umożliwiającej przeprowadzenie przeszczepu komórek macierzystych. W związku z powyższym, metoda leczenia, dająca szansę na lepszą przyszłość pacjentów ze źle rokującą postacią ALL, którą niewątpliwie jest obecność immunofenotypu z obecnością chromosomu Philadelphia, powinna nadal stanowić standardową terapię refundowaną z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia. Powyższe stwierdzenie znajduje uzasadnienie w ustawodawstwie unijnym: „Pacjenci cierpiący na rzadkie stany chorobowe powinni być uprawnieni do takiej samej jakości leczenia jak inni pacjenci” [79, 80, 81]. Biorąc pod uwagę częsty brak alternatywnego sposobu leczenia, decyzja dotycząca refundacji leku sierociego powinna przede wszystkim zależeć od ciężkości przebiegu choroby, obecności zagrożenia życia oraz korzyści zdrowotnych wynikających ze stosowania takiej terapii [79].

W oparciu o aktualne zalecenia *Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej 2013* oraz opinię eksperta klinicznego, **obecnie w warunkach polskich brak innych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii, aniżeli dazatynib** [5, 47].

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego w przypadku hipotetycznego braku dostępu do dazatynibu, jako alternatywną opcję terapeutyczną wymienić należy: farmakoterapię niestandardową z użyciem innego inhibitora II generacji – **nilotynibu**.

Zgodnie z *Rekomendacją Prezesa AOTM nr 19/2014 w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie nilotynibu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.0, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej, rekomendowane jest usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie*

nilotynibu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna). Argumentacja niezasadności finansowania ze środków publicznych terapii nilotynibem w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej oparta jest o: brak jest dowodów naukowych wysokiej jakości potwierdzających skuteczność wnioskowanej substancji w wymienionym wskazaniu. Ponadto wytyczne zagranicznych organizacji nie zalecają stosowania nilotynibu poza badaniami klinicznymi dotyczącymi nawracającej odpornej ostrej białaczki limfoblastycznej [40].

Dodatkowymi przesłankami wedle, których nilotynib nie może być rozpatrywany jako alternatywna opcja terapeutyczna dla dazatynibu są konsekwencje powyższej rekomendacji w zakresie jego finansowania. Zgodnie z zapisami art. 1. ust. 1 pkt 32 Projektu Ustawy o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw (projekt z dnia 18 września 2013 r.¹) zapisy art. 40b ust. 3 pkt 2 i 3 Ustawy o refundacji dopuszczają stosowanie leku w ramach programu dostępu poza wskazaniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Jednocześnie – zgodnie z zapisami rzeczonoego Projektu Ustawy – według zapisów art. 40d. ust. 2 i 3 Ustawy o refundacji objęcie świadczeniobiorcy² objęcie programem dostępu zależne jest od spełnienia warunków zawartych w rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, o których mowa w art. 31.c ust. 7 Ustawy o świadczeniach:

- w sytuacji wydania przez Prezesa Agencji rekomendacji w sprawie zasadności zakwalifikowania danego świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego (art. 31.c ust. 7 pkt 1 Ustawy o świadczeniach), wydawana jest zgoda na objęcie świadczeniobiorcy programem dostępu (art. 40d. ust. 2 Ustawy o refundacji według zapisów Projektu Ustawy);
- w sytuacji wydania przez Prezesa Agencji rekomendacji w sprawie niezasadności zakwalifikowania danego świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego (art. 31.c ust. 7 pkt 2 Ustawy o świadczeniach), wydawana jest odmowa udzielenia zgody na objęcie świadczeniobiorcy programem dostępu (art. 40d. ust. 3 Ustawy o refundacji według zapisów Projektu Ustawy).

Projekt Ustawy o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw (projekt z dnia 18 września 2013 r.) jest najaktualniejszym aktem prawnym pozwalającym prognozować na akceptowalnie wiarygodnym poziomie przyszłą sytuację prawną w zakresie obecnie stosowanej chemioterapii niestandardowej. **W związku z powyższym można przyjąć, że negatywna rekomendacja Prezesa Agencji dotycząca finansowania ze świadczeń publicznych nilotynibu u chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną³ stanowić będzie podstawę do wydawania odmowy udzielenia zgody na objęcie świadczeniobiorcy programem**

¹ Projekt dostępny na stronie

<http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=032621>; termin konsultacji społecznych upłynął 19 października 2013 r.

² Zgoda na objęcie świadczeniobiorcy programem dostępu jest wydawana przez dyrektora oddziału wojewódzkiego Fundusz.

³ Stanowisko Rady Przejrzystości oraz Rekomendacja Prezesa Agencji dostępne są na stronie internetowej Agencji Oceny Technologii Medycznych <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-2013/zlecenie-282-2013>

dostępu. Powyższe pozwala przyjąć, że nilotynib nie będzie (co najmniej do chwili wydania pozytywnej Rekomendacji Prezesa AOTM) technologią medyczną finansowaną w ostrej białaczce limfoblastycznej, w związku z czym nie jest zasadne rozważanie nilotynibu jako technologii opcjonalnej. Ponadto nilotynib nie jest zarejestrowany w leczeniu ALL PH+. Wskazany jest natomiast w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z chromosomem Philadelphia [3].

Inną opcją terapeutyczną stanowiącą w hipotetycznej sytuacji braku dostępności do dazatynibu alternatywę w leczeniu pacjentów z ALL Ph+ jest, w oparciu o opinię eksperta medycznego, **chemioterapia w schemacie FLAM (fludarabina, cytarabina, mitoksantron).**

Należy tutaj podkreślić, iż sposób podania porównywanych interwencji jest odmienny. Chemioterapię w schemacie FLAM podaje się w formie długotrwałych infuzji (każdej z substancji oddzielnie), podczas których pacjent przebywa w szpitalu w czasie trwania leczenia (mediana pobytu w szpitalu wynosi 35 dni - na podstawie badania *Giebel 2006*). **Dazatynib natomiast ma postać doustną** (tabletki powlekane). Wybór podania leku drogą doustną (jako najbardziej fizjologiczną), **poprawia komfort i jakość życia chorych objętych leczeniem onkologicznym.** Warunkiem poprawy jakości życia chorych jest bowiem takie postępowanie, aby maksymalnie zmniejszyć dokuczliwość objawów towarzyszących ciężkiej chorobie oraz w razie możliwości ograniczyć częstość sytuacji niekomfortowych, jakimi są z pewnością codzienne infuzje leków i związany z nimi pobyt w szpitalu. Co więcej terapia doustna dazatynibem poprzez zwolnienie z konieczności zakładania stałego dostępu żylnego pozwala na uniknięcie związanego z tym ryzyka powikłań infekcyjnych oraz zatorowo-zakrzepowych, **cechując się jednocześnie korzystnym profilem toksyczności.**

Dodatkowy komparator stanowi **dazatynib podawany w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa, a po jej wycofaniu, w ramach indywidualnego programu dostępu do leków onkologicznych.** W związku z brakiem różnic w skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwie w zależności od sposobu finansowania DAZ, nie rozpatrywano tego komparatora w analizie efektywności klinicznej. Ww. interwencję alternatywną uwzględniono jedynie w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet płatnika publicznego.

Analiza statusu finansowania ww. substancji czynnych (fludarabina, cytarabina) wchodzących w skład chemioterapii w schemacie FLAM wykazała iż, jest on podawany bezpłatnie w analizowanym wskazaniu (Ostra białaczka limfoblastyczna C91.0). Mitoksantron nie jest zarejestrowany w analizowanym wskazaniu. Zamieszczony jest w *Katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne - chemioterapia; substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP*, co stanowi ograniczenie do stosowania alternatywnej technologii w postaci schematu FLAM [41, 43, 44].

Mając na uwadze opinię eksperta medycznego, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, jak również wytyczne postępowania klinicznego w analizowanej populacji uznano, iż adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji, w przypadku braku dostępu do niej, jest chemioterapia w schemacie FLAM.

4.5.1. Chemioterapia w schemacie FLAM

Fludarabina

Fosforan fludarabiny jest fluorowanym rozpuszczalnym w wodzie analogiem nukleotydu widarabiny – środek o działaniu przeciwwirusowym – 9-β-D-arabinozurydozadeninę (ara-A), która jest częściowo oporna na deaminację przez deaminazę adenozynową.

Fosforan fludarabiny jest szybko defosforylowany do 2F-ara-A, który jest wchłaniany przez komórki organizmu, a następnie fosforylowany wewnątrzkomórkowo przez kinazę deoksycytydynową do aktywnego trójfosforanu, 2F-ara-ATP. Metabolit ten hamuje reduktazę rybonukleotydu, polimerazę α/δ i ε DNA, prymazę DNA i ligazę DNA, hamując tym samym syntezę DNA. Ponadto następuje częściowe zahamowanie polimerazy II RNA i w konsekwencji zmniejszenie syntezy białek.

Pomimo że niektóre z aspektów mechanizmu działania 2F-ara-ATP nie zostały dotychczas wyjaśnione uznaje się, że wpływając na syntezę DNA, RNA i białek hamuje on wzrost komórek, przy czym dominującym czynnikiem jest hamowanie syntezy DNA. Ponadto, badania *in vitro* wykazały, że narażenie limfocytów CLL na 2F-ara-A powoduje rozległą fragmentację i śmierć komórek, co jest charakterystyczne dla apoptozy [74, 75].

Dawkowanie

Zalecaną u dorosłych dawką fosforanu fludarabiny jest 25 mg/m² powierzchni ciała, podawana drogą dożylną codziennie przez 5 kolejnych dni w 28-dniowych cyklach. Każda fiołka wymaga dodania 2 ml wody do wstrzykiwań. Każdy ml odtworzonego roztworu zawiera 25 mg fosforanu fludarabiny. W celu szybkiego podania dożylnego (bolus) dawkę należy rozcieńczyć w 10 ml roztworu 0,9% chlorku sodu. Możliwe jest również rozcieńczenie wymaganej dawki leku w 100 ml roztworu 0,9% chlorku sodu i podanie we wlewie dożylnym w ciągu około 30 minut. Czas trwania leczenia zależy od powodzenia leczenia oraz tolerancji na lek. Zaleca się podawanie fludarabiny aż do osiągnięcia maksymalnej odpowiedzi na leczenie (zwykle 6 cykli), a następnie lek należy odstawić [74, 75].

Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego Fludalym jest przeciwwskazane:

- u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek z klirensiem kreatyniny <30 ml/min;
- u pacjentów z niewyrównaną niedokrwistością hemolityczną;
- podczas karmienia piersią [74, 75].

Cytarabina

Cytarabina, będąca analogiem 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 cytotoksyczności *in vitro* wskazują, że podstawowym

działaniem cytarabiny jest hamowanie syntezy deoksycytydyny, poprzez czynny metabolit trifosforan-5-cytarabiny (ARA-CTP), chociaż pewną rolę w jej działaniu cytostatycznym i cytobójczym może odgrywać hamowanie kinaz 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 [72, 73].

Za odporność komórek odpowiedzialnych jest kilka mechanizmów: zwiększenie ilości substratu, zwiększenie wewnątrzkomórkowej puli ARA-CTP, istnieje dodatnia korelacja pomiędzy wewnątrzkomórkową retencją ARA-CTP, a odsetkiem komórek w fazie S [72].

Cytarabina ulega dezaminacji do arabinofuranozyouracylu w wątrobie i w nerkach. Po dożylnym podaniu jedynie 5,8% dawki ulega wydaleniowi w postaci niezmienionej z moczem w ciągu 12-24 godzin; 90% dawki wydalane jest w postaci nieczynnego produktu dezaminacji - arabinofuranozyouracylu (ARA-U). Cytarabina jest metabolizowana szybko, głównie w wątrobie rzadziej w nerkach. W ciągu 15 minut stężenie we krwi zmniejsza się do niemierzalnych poziomów. Okres półtrwania produktu leczniczego wynosi 10 minut [72, 73].

Maksymalne stężenie cytarabiny w surowicy podczas stosowania dużych dawek jest 200 razy większe w porównaniu ze stężeniem podczas stosowania dawek konwencjonalnych. Najwyższe stężenie nieaktywnego metabolitu ARA-U podczas stosowania dużych dawek obserwuje się już po 15 minutach. Klirens nerkowy cytarabiny jest mniejszy w przypadku stosowania dużych dawek w porównaniu z stosowaniem dawek konwencjonalnych. Stężenie cytarabiny w płynie mózgowordzeniowym (PMR) po dożylnym podaniu cytarabiny w dużej dawce 1-3g/m², wynosi około 100-300 nanogramów/ml [72, 73].

Po podskórnym podaniu cytarabiny, maksymalne stężenie w osoczu uzyskiwane jest po około 20-60 minutach od podania, i jest one znacznie mniejsze niż analogiczne stężenia uzyskane po podaniu dożylnym [72, 73].

Dawkowanie

Standardowymi dawkami są: na początku leczenia (indukcja remisji) dawka cytarabiny w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi wynosi zwykle 100 mg/m² pc. na dobę w ciągłym wlewie dożylnym (dni od 1.do 7.) lub 100 mg/m² pc. dożylnie co 12 godzin (dni od 1. do 7.) [73].

Zalecane dawkowanie w czasie poszczególnych etapów leczenia:

- indukcja remisji:
 - leczenie ciągłe: 2 schematy (I) szybkie wstrzyknięcie – dawka początkowa podawana przez 10 dni wynosi 2 mg/kg mc/dobę. Zwiększenie dawki do 4 mg/kg/dobę; (II) dawka 0,5-1,0 mg/kg m.c./dobę podawana w infuzji trwającej do 24 godzin. Po 10 dniach dobową dawkę początkową może być zwiększona do 2 mg/kg m.c. z zastrzeżeniem toksyczności;
 - leczenie okresowe: 2 schematy (I) dawkę 3-5 mg/kg m.c./dobę podaje się dożylnie przez 5 kolejnych dni. Po 2-9 dniowej przerwie, podaje się kolejny cykl leczenia;

(II) podawanie cytarabiny w postaci ciągłej infuzji, przez 5-7 dni, w dawce 100-200 mg/m²/dobę;

- leczenie podtrzymujące: 1 mg/kg m.c. raz lub dwa razy w tygodniu lub 100-200 mg/m² w ciągłym wlewie przez 5 dni w odstępach miesięcznych lub w skojarzeniu z innymi cytotoksycznymi produktami leczniczymi [72].

Cytarabina pod ścisłym nadzorem medycznym może być stosowana w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym z innymi cytotoksycznymi produktami leczniczymi w wyższych dawkach (od 2 do 3 g/m²) podawanych w infuzji dożylną trwającej od 1 do 3 godzin, stosowanej co 12 godzin przez 2-6 dni (w sumie 12 dawek na cykl). Nie należy stosować dawki większej niż całkowita dawka lecznicza, 36 g/m². Częstotliwość cykli leczenia zależy od reakcji na leczenie oraz toksyczności hematologicznej i niehematologicznej [72, 73].

Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniami do stosowania cytarabiny są:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- niedokrwistość, leukopenia i trombocytopenia o niezłśliwej etiologii (np. aplazja szpiku kostnego);
- zwyrodnieniowe i toksyczne encefalopatie, zwłaszcza po zastosowaniu metotreksatu lub leczeniu z zastosowaniem promieniowania jonizującego [72, 73].

Mitoksantron

Mitoksantron należący do antracyklin jest syntetycznym antybiotykiem z grupy antracenodionów (pochodną antrachinonu) o właściwościach cytostatycznych i immunosupresyjnych. Substancja ta wiąże się z jądrowym DNA, zaburzając procesy transkrypcji i translacji. Zaburza czynność RNA i jest silnym inhibitorem topoizomazy II, enzymu odpowiedzialnego za rozplatanie i naprawę uszkodzonych nici DNA. Mitoksantron działa cytotoksycznie zarówno na proliferujące, jak i nieproliferujące komórki ludzkie w hodowlach, co wskazuje, że nie działa specyficznie na cykl komórkowy. *In vitro* hamuje proliferację limfocytów T i B, makrofagów, upośledza prezentację antygenów, wydzielanie interferonu gamma, TNFα i IL-2 [76].

Mitoksantron można podawać łącznie z wieloma innymi cytostatykami i glikokortykosteroidami. Obserwuje się wzmożone działanie na czynność szpiku kostnego i błonę śluzową przewodu pokarmowego, jednak działanie to jest odwracalne. Można tego uniknąć przez odpowiednie dostosowanie dawki. Nie obserwowano ciężkich lub nieoczekiwanych reakcji niepożądanych na inne jednocześnie przyjmowane leki [76].

Mitoksantron podany dożylnie ulega szybkiej i intensywnej dystrybucji do tkanek. Lek jest powoli wydalany, a średni okres półtrwania wynosi 12 dni (zakres od 5 do 18 dni) przy utrzymującym się stężeniu w tkankach. Podobne wartości okresu półtrwania otrzymano u pacjentów po podawaniu mitoksantronu w pojedynczej dawce co 21 dni oraz u pacjentów otrzymujących dawki leku w odstępach 21-dniowych przez 5 kolejnych dni [76].

Mitoksantron wiąże się z białkami w około 78%. Lek nie przenika przez barierę krew-mózg. W znacznym stopniu substancja ta metabolizowana jest w wątrobie, a wydalana głównie przez drogi żółciowe, ale także przez nerki i wątrobę. Około 10% podanej dawki jest wydalane przez nerki w ciągu 5 dni (około 6% w postaci niezmienionej), a w tym samym czasie około 20% jest wydalane z żółcią. Zaburzenia czynności wątroby powodują wolniejsze wydalanie mitoksantronu, a przez to zwiększenie jego retencji i kumulacji w osoczu i tkankach [76].

Dawkowanie

Zalecaną dawką początkową mitoksantronu stosowanego w monoterapii chłoniaka nieziarniczego jest 14 mg/m² pc., podawana w pojedynczej dawce dożylniej. Tę pełną dawkę można powtórzyć 21 dni po pierwszym podaniu, jeśli liczba leukocytów i płytek krwi osiągnie wystarczający poziom. Mniejszą dawką początkową (12 mg/m² pc. lub mniejszą) zaleca się u pacjentów z niewystarczającą rezerwą szpikową, np. na skutek wcześniejszej chemioterapii lub u pacjentów w złym stanie ogólnym [76].

Modyfikację dawkowania oraz czas podawania kolejnych dawek należy uzależnić od klinicznej oceny stopnia i czasu trwania mielosupresji. Mitoksantronu nie wolno podawać pacjentom z liczbą neutrofilów <1 500/mm³ i (lub) liczbą płytek krwi <25 000/mm³. Poniższa tabela zawiera proponowane wskazówki dotyczące modyfikacji dawkowania w leczeniu chłoniaka nieziarniczego, w zależności od nadiru hematologicznego (który zazwyczaj występuje po około 10 dni od podania leku) [76].

Tabela 6.
Zalecane dawkowania mitoksantronu w monoterapii [76]

Nadir po pierwszej dawce		Czas do normalizacji	Kolejna dawka po odpowiedniej normalizacji hematologicznej
WBC	Płytki krwi		
>1500/mm ³	oraz >50 000/mm ³	<21 dni	Powtórzyć dawkę początkową po normalizacji
>1500/mm ³	oraz >50 000/mm ³	>21 dni	Wstrzymać dawkowanie aż do normalizacji, następnie powtórzyć dawkę początkową
<1500/mm ³	oraz <50 000/mm ³	Bez znaczenia	Po normalizacji zmniejszyć dawkę początkową o 2 mg/m ² pc.
<1000/mm ³	oraz <25 000/mm ³	Bez znaczenia	Po normalizacji zmniejszyć dawkę początkową o 4 mg/m ² pc.

Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniami do stosowania mitoksantronu są:

- nadwrażliwość na mitoksantron, na inne antracykliny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- zahamowanie czynności szpiku kostnego;
- ciąża [76].

Protokół FLAM (fludarabina/cytarabina/mitoksantron)

W leczeniu indukującym remisję stosuje się następujące dawkowanie: fludarabina 15 mg/m² w dniach 1., 2., 8., i 9., cytarabina (Ara-C) 750 mg/m² co 3 godz., w dniach 1., 2., 8., 9., mitoksantron 19 mg/m² w dniach 3., 4., 10., i 11. Wariantem indukcji dla pacjentów bez remisji choroby jest zastosowanie schematu FLAM (wg PALG 5-2207C, tj. *Polish Adult Leukemia Group*): fludarabina *i.v.* w dawce 2 x 15 mg/m² (30-minutowy wlew co 12 godzin) w ciągu 4 dni (pomiędzy dawką drugą a trzecią zalecane jest 6 dni przerwy), cytarabina *i.v.* w dawce 8 x 100 mg/m² (45-minutowy wlew, pierwszy bezpośrednio po zakończeniu podawania fludarabiny, i dalej co 3 h) w ciągu 4 dni (pomiędzy dawką drugą a trzecią zalecane jest 6 dni przerwy) oraz mitoksantron *i.v.* w dwóch dawkach po 10 mg/m² w dniach następujących po zastosowaniu drugiej i czwartej dawki fludarabiny i cytarabiny [77].

Na podstawie danych zaczerpniętych z badań klinicznych przeprowadzonych przez Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych, w ramach protokołu FLAM stosuje się następujące dawkowanie: fludarabina 15 mg/m² (w postaci 30-minutowej infuzji) co 12 h w dniach 1, 2, 8 i 9 poprzedzających wprowadzenie cytarabiny (Ara-C) 100 mg/m² (45-minutowa infuzja) co 3 godziny w tych samych dniach. Mitoksantron w dawce 10 mg/m² (20-minutowa infuzja) jest podawany w dniach 3 i 10 tym cyklu [77].

4.5.2. Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [37] poniżej przedstawiono aktualny stan finansowania rozpatrywanych interwencji alternatywnych ze środków publicznych w Polsce. Technologią opcjonalną w analizowanym wskazaniu, zgodnie z opinią eksperta medycznego w sprawie finansowania dazatynibu (Sprycel®) [46], są uwzględnione w niniejszej analizie komparatory. W związku z tym stan finansowania został zaprezentowany jedynie dla opisanych w powyższym rozdziale interwencji alternatywnych.

Informacje dotyczące stopnia i poziomu finansowania refundowanych technologii opcjonalnych stosowanych w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (na podstawie Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r. [41]) przedstawiono poniżej.

Tabela 7
Podstawowe informacje dotyczące stopnia i poziomu finansowania refundowanych technologii opcjonalnej [41]

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto. [PLN]	Wysokość limitu finansowa -nia [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeni obiorcy
Schemat FLAM								
Fludarabini phosphas	Fludalym, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg, 5 fiol.	1017.1, Fludarabinum inj	406,08	426,38	426,38	Zał. C.25 [41]	bezpłatne	0,00
Fludarabini phosphas	Fludarabine Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml, 1 fiol. a 2 ml	1017.1, Fludarabinum inj	291,60	306,18	306,18	Zał. C.25 [41]	bezpłatne	0,00
Fludarabini phosphas	Fludara Oral, tabl. powl., 10 mg, 15 tabl.	1017.2, Fludarabinum p.o.	1247,81	1310,20	1310,20	Zał. C.25 [41]	bezpłatne	0,00
Fludarabini phosphas	Fludara Oral, tabl. powl., 10 mg, 15 tabl.	1017.2, Fludarabinum p.o.	1663,74	1746,93	1746,93	Zał. C.25 [41]	bezpłatne	0,00
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg, 1 fiol. a 10 ml	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	Zał. C.14 [41]	bezpłatne	0,00
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg, 1 fiol. a 20 ml	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	Zał. C.14 [41]	bezpłatne	0,00
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml, 1 fiol. a 40 ml	1011.1, Cytarabinum	168,48	176,90	176,90	Zał. C.14 [41]	bezpłatne	0,00
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml, 1 fiol. a 5 ml	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,84	8,84	Zał. C.14 [41]	bezpłatne	0,00
Cytarabinum	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 1 ml	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,84	8,84	Zał. C.14 [41]	bezpłatne	0,00
Cytarabinum	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	Zał. C.14 [41]	bezpłatne	0,00

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto. [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cytarabinum	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	Zał. C.14 [41]	bezpłatne	0,00
Cytarabinum	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml	1011.1, Cytarabinum	168,48	176,90	176,90	Zał. C.14 [41]	bezpłatne	0,00
Cytarabinum	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg, 1 amp. (+1 rozp.)	1011.1, Cytarabinum	11,03	11,58	11,58	Zał. C.14 [41]	bezpłatne	0,00
Cytarabinum	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg, 1 fiol.s.subs. (+ rozp.)	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	Zał. C.14 [41]	bezpłatne	0,00
Cytarabinum	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g, 1 fiol.s.subs.	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	Zał. C.14 [41]	bezpłatne	0,00
Cytarabinum	DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol. a 5 ml	1011.2, Cytarabinum depocyte	6318,00	6633,90	6633,90	Zał. C.15 [41]	bezpłatne	0,00
Mitoxantronum	Mitoxantrone	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd

nd- nie dotyczy;detal. –detailed. Mitoksantron jest rozliczany w ramach świadczenia „Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Mitoxantronum) - 100 mg”[45].

Mitoksantron jest rozliczany w ramach świadczenia „Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Mitoxantronum) - 100 mg” [45].

Tabela 8
Koszty jednostkowe substancji mitoksantron

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Droga podania	Wartość punktowa	Cena punktu* [PLN]	Koszt za świadczenie [PLN/100 mg]	Koszt jednostkowy [PLN/mg]	Źródła danych
Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Mitoxantronum) - 100 mg (5.08.05.0000037)	iniekcja	64,0519	52	3 330,70	33,3070	[45, 46]

* średnia cena punktu z wszystkich Oddziałów Wojewódzkich NFZ na rok 2014 w zakresie leczenia szpitalnego – chemioterapia [46]

4.6. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [35] w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej, tj.: zgony, zapobieganie objawom choroby, brak progresji choroby, jakość życia pacjentów, działania niepożądane. Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Oceniane punkty końcowe mają odzwierciedlać wpływ leczenia: przedłużając życie, poprawiając samopoczucie chorego bądź pozwalając żyć np. bez powikłań choroby. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w dokumencie opracowanym przez US *Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research* - „*Guidelines for Industry Clinical Trials Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics*” [72] efektywność danej interwencji w terapii nowotworów powinna być oceniana w przypadku badań randomizowanych w oparciu o następujące punkty końcowe: całkowite przeżycie (OS), przeżycie wolne od choroby (DFS), obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), całkowita odpowiedź na leczenie (CR), czas do progresji (TTP) oraz przeżycie wolne od progresji (PFS). Jednocześnie *Hales at al.* w publikacji „*Assessing oncologist benefit in clinical trials of immunotherapy agents*” [86] podkreślają, iż to przeżycie całkowite (OS), uważane jest za złoty standard w odniesieniu do oceny korzyści klinicznej ze stosowania danej terapii przeciwnowotworowej. Jest to punkt końcowy najbardziej wiarygodny i preferowany przez autorów badań klinicznych dotyczących chorób nowotworowych.

Autorzy publikacji „*The ongoing evolution of endpoints in oncology*” [84] zwracają uwagę, iż do oceny przeżycia całkowitego wymagany jest długi okres obserwacji, co jest niewątpliwą wadą tego punktu końcowego. Zalecane jest zatem w przypadku pacjentów nietolerujących lub opornych na wcześniej zastosowaną terapią rozważenie zastosowania surogatów jako bardziej użytecznych do oceny skuteczności poszczególnych form leczenia. Ogólnie akceptowanym i często stosowanym zastępczym punktem końcowym w badaniach onkologicznych jest całkowita odpowiedź na leczenie. Znaczenie oceny całkowitej odpowiedzi na leczenie w badaniach typu *single-arm* podkreślają również autorzy „*Guidelines for Industry Clinical Trials Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics*” [72].

Na podstawie danych pochodzących z badań włączonych do przeglądu *Lee 2011* [85] wykazano silną korelację pomiędzy odsetkiem odpowiedzi całkowitych (CR rate) a 3-letnim przeżyciem bez punktu końcowego/bez progresji. Podobnej korelacji nie stwierdzono dla przeżycia 5-letniego.

Dokonując oceny skuteczności TKI stosowanych w białaczkach o ostrym przebiegu (w tym ALL Ph+) należy uwzględniać także dodatkowe korzyści jakie niesie za sobą ich podawanie, w postaci umożliwienia wykonania przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, który stanowi często jedyną szansę na wyleczenie pacjentów z nietolerancją na zasotosowaną terapię lub nawrotową/oporną postacią nowotworu [87].

Najnowsze doniesienia wskazują również na dużą wartość predykcyjną punktu końcowego: ocena choroby resztkowej (*minimal residual disease*), pozwalającego na ocenę skuteczności terapii indukcyjnej bez konieczności oczekiwania na nawrót nowotworu lub zgon [87].

Mając na uwadze zarówno powyższe jak i dostępność danych odnośnie poszczególnych punktów końcowych we włączonych badaniach w analizie zostaną uwzględnione następujące punkty końcowe:

- odpowiedź hematologiczna;
- odpowiedź cytogenetyczna;
- brak objawów białaczki;
- czas do wystąpienia odpowiedzi;
- czas trwania odpowiedzi;
- przeżycie wolne od progresji choroby;
- przeżycie całkowite;
- bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane).

4.7. Typ badania

Ze względu na niewielką populację w przypadku chorób sierocych niejednokrotnie brak jest badań porównawczych z randomizacją i zaślepieniem. Ilość pozostałych dostępnych doniesień naukowych jest niewielka. Do przeglądów dla interwencji ocenianej oraz komparatora oceniających ich efektywność kliniczną w populacji pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Philadelphia zostały zatem włączone:

- badania z randomizacją (RCT);
- badania z grupą kontrolną bez randomizacji;
- badania, w których ocenianą interwencję zastosowano u >5 pacjentów z populacji docelowej.

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

5. PODSUMOWANIE PICO(S) I WNIOSKI

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane wg schematu PICO(S) na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla analizy klinicznej (przegląd systematyczny) załączonej do wniosku o refundację produktu leczniczego Sprycel®, przedstawiono poniżej.

Tabela 9.
Definicja pytania badawczego do analizy klinicznej - schemat PICOS

Kryteria włączenia	
Populacja	Dorośli (≥18 lat) chorzy na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) z obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu <i>Philadelphia</i> (Ph+), u których stwierdzono oporność lub nietolerancję wcześniejszej terapii.
Interwencja	Dazatynib stosowany doustnie: <ul style="list-style-type: none"> • w dawce 140 mg raz na dobę (DAZ 140 QD) (w monoterapii) [schemat dawkowania zgodny z wnioskowanym programem lekowym], • w dawce 70 mg dwa razy na dobę (DAZ 70 BID; w monoterapii) [dawkowanie zgodne z wnioskowanym programem lekowym], • w innej dawce, w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią [dane dodatkowe].
Komparatory	Chemioterapia w schemacie FLAM (fludarabina, cytarabina i mitoksantron). Dazatynib podawany ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa, a po jej wycofaniu, w ramach indywidualnego programu dostępu do leków onkologicznych - uwzględniono jedynie w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet płatnika publicznego.
Efekty zdrowotne	Skuteczność <ul style="list-style-type: none"> ▪ odpowiedź hematologiczna; ▪ odpowiedź cytogenetyczna; ▪ brak objawów białaczki; ▪ czas do wystąpienia odpowiedzi; ▪ czas trwania odpowiedzi; ▪ przeżycie wolne od progresji choroby; ▪ przeżycie całkowite.
	Bezpieczeństwo <ul style="list-style-type: none"> ▪ zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenie niepożądane ▪ zgony.
Typ badania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ badania z randomizacją (RCT); ▪ badania z grupą kontrolną bez randomizacji; ▪ badania, w których ocenieną interwencję zastosowano u >5 pacjentów z populacji docelowej; ▪ <u>W przypadku nie odnalezienia</u> badań, w których grupę kontrolną stanowił wybrany komparator do analizy włączano również prospektywne badania jednoramienne
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> ▪ publikacja pełnotekstowa w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim; ▪ doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe (bardziej aktualne) wyniki wcześniej opublikowanych badań, spełniających kryteria włączenia.
Kryteria wykluczenia	
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie I linii, pacjenci nowo zdiagnozowani, populacja pediatryczna, brak informacji o oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii, mieszana populacja (brak możliwości wyodrębnienia wyników uzyskanych w populacji docelowej).

Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> mieszana interwencja (brak możliwości wyodrębnienia wyników, uzyskanych w wyniku zastosowania ocenianej interwencji), inna niż doustna droga podania dazatynibu.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> mieszana lub nieadekwatny schemat chemioterapii.
Efekty zdrowotne	<ul style="list-style-type: none"> wyniki badań I fazy, oceniające wyłącznie farmakokinetykę i farmakodynamikę leku.
Typ badania	<ul style="list-style-type: none"> opis przypadku; opracowania wtórne; inne opracowania nie stanowiące pierwotnych raportów z badań.
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> Publikacje w języku innym niż polski, angielski, francuski i niemiecki.

Ostrą białaczkę limfoblastyczną Ph+ uważa się za szczególnie źle rokujący podtyp białaczki i w większości protokołów klasyfikuje się chorych z ALL Ph+ jako grupę bardzo dużego ryzyka. Do niedawna wyniki leczenia z zastosowaniem konwencjonalnej chemioterapii były złe, z prawdopodobieństwem 5-letniego przeżycia rzędu 10-20%, przy czym wyleczenia obserwowano prawie wyłącznie u chorych poddanych allogenicznemu przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych w czasie w pierwszej całkowitej remisji choroby. Rokowanie chorych na ALL Ph+ uległo zasadniczej poprawie wraz z wprowadzeniem inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI), specyficznie wiążących się z produktem genu fuzyjnego BCR-ABL1 (dazatynib, imatynib). Po transplantacji, którą przeprowadzić należy możliwie najwcześniej, konieczne jest monitorowanie minimalnej choroby resztkowej z zastosowaniem technik ilościowych RQ-PCR, umożliwiających, na poszczególnych etapach leczenia, identyfikację chorych z dużym ryzykiem nawrotu, u których celowa jest zmiana inhibitora kinazy tyrozynowej z imatynibu na dazatynib [8, 9, 16].

Osoby z ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Philadelphia, które doświadczyły oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii nie mają obecnie, poza dazatynibem, dostępu do innej skutecznej terapii pozwalającej na uzyskanie całkowitej remisji, umożliwiającej przeprowadzenie przeszczepu komórek macierzystych. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego dazatynib podawany jest z intencją przeprowadzenia przeszczepu lub zapobiegania wznowie po przeszczepie. W grupie chorych, u których dazatynib podawany jest w celu doprowadzenia do transplantacji komórek macierzystych, u około 30-50% taki przeszczep zostaje przeprowadzony [47].

W 2011 roku Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, wydał pozytywną rekomendację dla dazatynibu we wskazaniu „leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii”, w ramach programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej. W uzasadnieniu rekomendacji Prezes Agencji podkreślił iż „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**”. Odnosząc się do wyników analiz farmakoekonomicznych, Prezes Agencji zaznaczył, iż wnioskowanie o efektywności klinicznej w analizowanej populacji oparte jest o badania, w których uzyskano remisję hematologiczną, po zastosowaniu dazatynibu a jego profil bezpieczeństwa jest akceptowalny. W związku z małą

liczebnością populacji docelowej wydatki z budżetu płatnika publicznego w przypadku dalszego finansowania dazatynibu są niewielkie [39, 40].

Dazatynib w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej otrzymał również pozytywne rekomendacje refundacyjne zagranicznych agencji HTA: HAS (Francja), CVZ (Holandia), FICF (Hiszpania), PBAC (Australia) oraz CED (Kanada).

W Polsce dazatynib aktualnie finansowany jest z budżetu NFZ we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa (CML) w ramach programu lekowego: Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej [43] oraz w indywidualnych przypadkach we wskazaniu ostro białaczka limfoblastyczna z obecnością chromosomu Philadelphia (ALL Ph+, w ramach chemioterapii niestandardowej („Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” [42]).

Dazatynib jest wymieniany jako skuteczna opcja leczenia dorosłych pacjentów z ALL Ph+ w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii w wytycznych klinicznych, zarówno polskich jak i zagranicznych. Obecnie w warunkach polskich brak innych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii, aniżeli dazatynib [47, 5]. Ponadto, w przypadku zajęcia OUN u pacjentów z ALL Ph+ lekiem z wyboru jest dazatynib, który po podaniu doustnym przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego [17, 18].

Choroby rzadkie, jako poważny problem zdrowotny dla społeczeństwa, uznane zostały za priorytetowy obszar działań w zakresie zdrowia publicznego Unii Europejskiej i uzyskały podstawowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących ochrony zdrowia i badań naukowych. Dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych jest zagadnieniem trudnym z uwagi na częsty brak badań porównawczych oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach.

Dane epidemiologiczne, wskazują na to, iż ostro białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia jest chorobą ultrarzadką. W Polsce obowiązująca definicja choroby ultrarzadkiej została sprecyzowana między innymi w załączniku 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Zgodnie z tym dokumentem choroba rzadka występuje z częstością przypadków na 50 000 osób [28].

Podsumowując, należy podkreślić, iż dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych dedykowanych do leczenia chorób rzadkich i ultrarzadkich związane jest z istotnymi ograniczeniami, do których należy niewątpliwie trudność wykazania aktywnego komparatora oraz brak badań klinicznych pozwalających na przeprowadzenie analiz porównawczych. Jednocześnie podkreślić należy, iż przy podejmowaniu decyzji refundacyjnej w odniesieniu do leków sierocych nie należy kierować się wyłącznie tradycyjnie stosowanymi kryteriami (skuteczność, bezpieczeństwo, kosztowa efektywność, dane oparte na dowodach – *evidence based data*, dostarczenie efektywnej terapii możliwie największej grupie pacjentów) [78]. Konieczne jest zorientowanie na dobro pacjenta, jego dostęp do wszystkich możliwych metod

leczenia [78], stan zdrowia oraz ponoszone przez niego koszty w przypadku leków nier refundowanych [79]. Osoby z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia, które doświadczyły oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii nie mają obecnie, poza dazatynibem, dostępu do innej skutecznej terapii pozwalającej na uzyskanie całkowitej remisji, umożliwiającej przeprowadzenie przeszczepu komórek macierzystych. W związku z powyższym, metoda leczenia, dająca szansę na lepszą przyszłość pacjentów ze źle rokującą postacią ALL, którą niewątpliwie jest obecność immunofenotypu z obecnością chromosomu Philadelphia, powinna nadal stanowić standardową terapią refundowaną z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia. Powyższe stwierdzenie znajduje uzasadnienie w ustawodawstwie unijnym: **„Pacjenci cierpiący na rzadkie stany chorobowe powinni być uprawnieni do takiej samej jakości leczenia jak inni pacjenci”** [79, 80, 81]. Biorąc pod uwagę częsty brak alternatywnego sposobu leczenia, decyzja dotycząca refundacji leku sierociego powinna przede wszystkim zależeć od ciężkości przebiegu choroby, obecności zagrożenia życia oraz korzyści zdrowotnych wynikających ze stosowania takiej terapii [79].

Mając na uwadze rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. (Dz. U. Nr 137, poz. 1126) w sprawie priorytetów zdrowotnych, wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli oraz zapewnienie uzyskania efektów zdrowotnych o wysokiej wartości efektywności kosztowej, należy oczekiwać, że udostępnienie **terapii dazatynibem w populacji chorych, którzy wykazali oporność lub nietolerancję wcześniejszego leczenia, charakteryzującej się wysoką śmiertelnością, wniesie istotną korzyść dla osób o ogromnych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie innej skutecznej metody leczenia.** Dla tej specyficznej grupy chorych dazatynib, jako lek o charakterze terapii ratunkowej, stosowanej w ciężkim stadium choroby, wpisuje się w ustanowione priorytety zdrowotne zmniejszania przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych [82].

18. Porkka K., Koskenvesa P., Lundán T. i wsp. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia.; *Blood* 2008; 112: 1005–1012.
19. O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, Jia T, Manley PW, Mestan J, Cowan-Jacob SW, Lee FY, Heinrich MC, Deininger MW, Druker B.J., In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants, *Cancer Res.* 2005 Jun 1;65(11):4500-5.
20. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes, *Blood*, July 2009, Vol. 114 No. 5.
21. Krzakowski R red., *Onkologia Kliniczna*, wydanie II rozszerzone, tom II, Brogis, Warszawa 2006.
22. American Society of Clinical Oncology 2012 <http://www.cancer.net/cancer-types/leukemia-acute-lymphocytic-all/risk-factors>
23. *American Society of Clinical Oncology*, Leukemia - Acute Lymphocytic - ALL, 2013; <http://www.cancer.net/cancer-types/leukemia-acute-lymphocytic-all/treatment-options>
24. *National Cancer Institute at the National Institutes of Health*, Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment, <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultALL/HealthProfessional/page1>
25. Walker I, Kouroukis C.T, Haynes A.E., Imrie K, The Use of Imatinib Mesylate (Gleevec™) in Patients with Philadelphia Chromosome-positive Acute Lymphoblastic Leukemia, Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2008 Sep 29 [Archived 2012]. Program in Evidence-based Care CED-CCO Special Advice Report No.: 10 Archived
26. NCCN, Acute Lymphoblastic Leukemia – guidelines, Version 3. 2013
27. Leukemia&Lymphoma Society, Acute Lymphoblastic Leukemia, 2012, <http://www.lls.org/resourcecenter/freeeducationmaterials/leukemia/all>
28. Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
29. Committee for Orphan Medicinal Products – Public Summary of Positive Opinion for Orphan Designation of dasatinib for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia, 2007, doc.ref.: EMEA/COMP/386781/2005 rev.1.
30. Krzakowski red., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, PTOK 2011, rozdział Gorczyńska E, Chybicka A, Pierwsza wznowa ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci.
31. National Cancer Institute, General Information About Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL), 2013 <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childALL/HealthProfessional/page1>
32. Szczepański T, Pituch-Noworolska A, Mazur B, Wykrywanie minimalnej choroby resztkowej w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci, *Postępy Biologii Komórki*, 2008, tom 35, suplement nr 24, 141-146.
33. Piątkowska-Jakubas B, Skotnicki AB, , Znaczenie badania minimalnej choroby resztkowej w nowoczesnym leczeniu chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, *Acta Haematologica Polonica* 2011, 42, Nr 2, 103–107.

34. COMP, Orphan desigantion,
http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp&mid=WC0b01ac05800240ce
35. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009, wprowadzone zarządzeniem prezesa AOTM z dnia 4.01.2010.
36. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
37. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
38. Rekomendacja nr 91/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie dasatynibu we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii”.
39. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 111/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie zmiany poziomu/sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Podanie dasatynibu we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego CML w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii”.
40. Rekomendacja nr 19/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie nilotynibu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.0, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.
41. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r.
42. Zarządzenie Nr 28/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.
43. Zarządzenie Nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
44. *Katalog świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia; substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP* - Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 41/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 sierpnia 2013 r. Załącznik nr 1t do zarządzenia Nr 26/2012/DGL Prezesa NFZ.
45. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 41/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 sierpnia 2013 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia („Katalog świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia. Część A”).

46. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2014 (stan na 22.05.2014 r.): <http://www.nfz.gov.pl/>
47. Opinia eksperta medycznego – [REDACTED]
48. <http://www.aotm.gov.pl>
49. <http://www.nice.org.uk>
50. <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>
51. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home>
52. <http://www.health.gov.au/>
53. <http://www.cadth.ca>
54. <http://www.has-sante.fr>
55. <http://www.wales.nhs.uk>
56. <http://www.awmsg.org>
57. http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/how_drugs_approv/funding_ced.aspx
58. <https://www.cvz.nl/>
59. <http://www.icf.uab.es/ca/index.html>
60. <http://www.bil.aptek.pl>
61. <http://www.pharmac.govt.nz/patients/Schedule>
62. <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>
63. <http://www.tlv.se/beslut/sok/lakemedel/>
64. <http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?lng=2>
65. <http://www.medicijnkosten.nl/>
66. http://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en
67. <http://ch.oddb.org/en/gcc/home/>
68. <http://www.cbip.be/ggr/index.cfm?ggrWelk=MAIN>
69. <http://www.agenziafarmaco.it/en/>
70. <http://www.msps.es/profesionales/farmacia/frmNomenclator.jsp>
71. http://recherche-search.gc.ca/s_r?s5t34d=health&t3mpl1t34d=1&l7c1l3=eng&S_08D4T.1ct57n=form
72. Charakterystyka produktu leczniczego – preparat Cytarabine Kabi, <http://www.urpl.gov.pl/drugs>
73. Charakterystyka produktu leczniczego – preparat Cytosar, <http://www.urpl.gov.pl/drugs>
74. Charakterystyka produktu leczniczego – preparat Fludalym, <http://www.urpl.gov.pl/drugs>
75. Charakterystyka produktu leczniczego – preparat Fludarabine Teva, <http://www.urpl.gov.pl/drugs>
76. Charakterystyka produktu leczniczego – preparat Mitoxantron AP, <http://www.urpl.gov.pl/drugs>
77. Giebel S, Krawczyk-Kulis M, Adamczyk-Cioch M, Fludarabine, cytarabine, and mitoxantrone (FLAM) for the treatment of relapsed and refractory adult acute lymphoblastic leukemia. A phase II study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG), *Ann Hematol* (2006) 85: 717–722.

78. Stolk P, Willemen MJC, Leufkens HGM. "Rare essentials": drugs for rare diseases as essential medicines. *Bulletin of the World Health Organization* 2006, 84(9); pp:745-751.
79. Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, Ubel P, Rovira J. *Assessing the economic challenges posed by orphan drugs*. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2007, 23(1); pp: 36-42.
80. McCabe C, Claxton K, Tsuchiya A. *Orphan drugs and the NHS: should we value rarity?* *BMJ* 2005; 331; pp: 1016-1019.
81. Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 w sprawie sierocych produktów leczniczych
82. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 21 sierpnia 2009 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych (Dz.U.2009.137.1126).
83. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), *Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics*, May 2007, Clincial/Medical.
84. McCain Jr JA, *The Ongoing Evolution of Endpoints In Oncology, Managed Care*, May 2010, , Vol. 19, No. 5, Supplement 1.
85. Lee L, Wang L, Crump M, *Identification of potential surrogate end points in randomized clinical trials of aggressive and indolent non-Hodgkin's lymphoma: correlation of complete response, time-to-event and overall survival end points*, *Annals of Oncology*, 2011, Jun;22(6):1392-403.
86. Hales RK, Banchereau J, Ribas A, Tarhini AA, Weber JS, Fox BA, Drake CG, *Assessing oncologic benefit in clinical trials of immunotherapy agents*, *Annals of Oncology* 2010; 21(10):1944-51.
87. Appelbaum FR, Rosenblum D, Arceci RJ, Carroll WL, Breitfeld PP, Forman SJ, Larson RA, Lee SJ, Murphy SB, O'Brien S, Radich J, Scher NS, Smith FO, Stone RM, Tallman MS, *End points to establish the efficacy of new agents in the treatment of acute leukemia*. *Blood*. 2007 Mar 1;109(5):1810-6

7. SPIS TABEL

Tabela 1. Klasyfikacja nowotworów z prekursorów limfocytów wg WHO 2008 [8, 18].....	13
Tabela 2. Czynniki ryzyka zachorowania na białaczkę (w tym ALL) [21, 22]	14
Tabela 3. Dostosowanie dawki w przypadku granulocytopenii i trombocytopenii.....	26
Tabela 4. Podstawowe informacje rejestracyjne – produkt leczniczy Sprycel®	27
Tabela 5. Polskie i zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące dazatynibu (produkt leczniczy Sprycel®) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia	30
Tabela 6. Zalecane dawkowania mitoksantronu w monoterapii [75]	39
Tabela 7 Podstawowe informacje dotyczące stopnia i poziomu finansowania refundowanych technologii opcjonalnej [41].....	41
Tabela 8 Koszty jednostkowe substancji mitoksantron	42
Tabela 9. Definicja pytania badawczego do analizy klinicznej - schemat PICOS	45

8. SPIS WYKRESÓW

Rysunek 1. Algorytm postępowania w ALL Ph+ u pacjentów <55 r.ż. (wg protokołu PALG ALL6) [5]	
.....	20
Rysunek 2. Algorytm postępowania w ALL Ph+ u pacjentów >55 r.ż. (wg protokołu PALG ALL6) [5]	
.....	21