



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Sprycel (dazatynib)

we wskazaniu:

przewlekła białaczka

szpikowa Ph+ (ICD-10: C92.1)

**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowych**

Nr: OT.422.61.2020

Data ukończenia: 17.06.2020

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem nie dotyczy o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG.

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Allo-SCT/ allo-HSCT	Allogeniczny przeszczepienie komórek macierzystych
AP	Faza akceleracji
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
BP	Faza przełomu blastycznego (kryza blastyczna)
CCyR	pełna odpowiedź cytogenetyczna (ang. complete cytogenetic response)
CyR	odpowiedź cytogenetyczna (cytogenetic response)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHR	całkowita odpowiedź hematologiczna (complete hematologic response)
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CML	Przewlekła białaczka szp kowa (ang. chronic myeloid leukemia)
CML-AP	Przewlekła białaczka szp kowa w fazie akceleracji (ang. chronic myeloid leukemia – accelerated phase)
CML-BP	Przewlekła białaczka szp kowa w fazie blastycznej (ang. chronic myeloid leukemia – blast phase)
CML-CP	Przewlekła białaczka szp kowa w fazie przewlekłej (ang. chronic myeloid leukemia – chronic phase)
CMR	całkowita odpowiedź molekularna (complete molecular response)
CTH	chemioterapia
CZN	cena zbytu netto
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MCyR	Większa odpowiedź cytogenetyczna (ang. major cytogenetic response)
MMR	Większa odpowiedź molekularna (ang. major molecular response)
MR	odpowiedź molekularna (molecular response)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PALG	Polish Adult Leukemia Group
PCyR	częściowa odpowiedź cytogenetyczna (partial cytogenetic response)
PICOS	populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka (ang. population, intervention, comparison, outcome, study design)
PO	poziom odpłatności
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
SCT	Przeszczepienie komórek macierzystych
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TKI	Inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inhibitor)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	10
2.3. Oceniana technologia.....	10
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	11
3.1. Przegląd Agencji	11
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	11
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	11
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	16
3.2. Dodatkowe informacje.....	27
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	32
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	33
6. Konkurencyjność cenowa	37
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	38
8. Piśmiennictwo	39
9. Załączniki.....	40
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji	40

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Sprycel (dazatynib), we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa Ph+ (ICD10: C92.1) u pacjenta pediatrycznego z obecnością mutacji G250E w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: pacjentka w wieku 12 lat, leczona imatynibem; wykazano oporność na leczenie imatynibem, bosutynibem oraz nilotynibem; mutacja G250E domeny kinazowej BCR-ABL; leczenie dazatynibem od 18.10.2019 z dobrym efektem (bardzo dobra reakcja molekularna i cytogenetyczna).

Problem zdrowotny

Przewlekła białaczka szpikowa (ang. chronic myeloid leukemia, CML) to nowotwór mieloproliferacyjny, którego istotą jest klonalny rozrost nowotworowo zmienionej wielopotencjalnej komórki macierzystej szpiku wskutek obecności genu fuzyjnego BCR-ABL1 zlokalizowanego na chromosomie Philadelphia.

Roczna zapadalność na przewlekłą białaczkę szpikową wynosi około 1-1,5/100 000 osób z populacji ogólnej. Stanowi ona ~15% białaczek u dorosłych. Chorobę częściej rozpoznaje się u mężczyzn niż u kobiet (1,3:1). Szczyt zachorowań przypada na 5. dekadę życia, ale może wystąpić w każdym wieku; dzieci chorują rzadko.

Po 7 latach leczenia imatynibem odsetek całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej wynosi 82%, natomiast odsetek przeżyć wolnych od progresji choroby do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego odpowiednio 81% i 94% (dane z badania). Odsetek chorych, u których występuje progresja do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego jest największy w 2. roku terapii (2,8%), a następnie się zmniejsza i w 7. roku terapii wynosi 0,4%.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, przewlekła białaczka szpikowa w przypadku leczenia nieskutecznymi lekami doprowadzi do zaburzeń zagrażających zdrowiu i życiu pacjenta (niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba czy obniżenie jakości życia).

Efektywność kliniczna i praktyczna

Do niniejszego opracowania włączono 3 badania otwarte, nierandomizowane – CA180-226 (faza II), CA180-018 (faza I), CA180-038 (faza I) oraz 1 retrospektywne badanie Kurosawa 2018, które uwzględniały populacje dzieci i młodzieży z CML otrzymujące dazatynib po wcześniejszym leczeniu imatynibem (II linia leczenia TKI). Należy podkreślić, iż nie odnaleziono danych na temat efektywności klinicznej i praktycznej dazatynibu w populacji pediatrycznej odpornej na imatynib i inne TKI (bosutynib i nilotynib), z mutacją G250E. W związku z powyższym, populacja analizowana w niniejszym opracowaniu nie odpowiada w pełni populacji wnioskowanej.

- **CA180-226** – badanie nierandomizowane II fazy (N=29, <18 r.ż., okres obserwacji: ≥24 miesiące);
 - Wskaźnik większej odpowiedzi cytogenetycznej **MCyR** (pierwszorzędowy punkt końcowy): 89,7% (95% CI: 72,6-97,8).
 - **Mediana czasu do MCyR**: 3,1 miesiąca (95% CI, 2,8 do 4,1);
 - **Mediana czasu do całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR)**: 3,9 miesiąca (95% CI, 2,8 do 5,6);
 - **Mediana czasu trwania odpowiedzi cytogenetycznych**: nie została osiągnięta w okresie analizy;
 - **MCyR** wzrósł między 3 i 12 miesiącem i utrzymał się do 24 miesiąca obserwacji. Odnotowano stały wzrost **CCyR** w czasie (3-24 miesięcy);
 - Wskaźnik potwierdzonej całkowitej odpowiedzi hematologicznej CHR (**cCHR**) osiągnięty w dowolnym momencie leczenia: 93% (95% CI, 77,2 do 99,2);
 - **Mediana czasu do cCHR**: 0,7 miesiąca (95% CI, 0,5 do 1,8);
 - W 12. miesiącu obserwacji wskaźnik większej odpowiedzi molekularnej (**MMR**) wynosił 41%, a wskaźnik całkowitej odpowiedzi molekularnej (**CMR**) 7%, natomiast w 24 miesiącu odpowiednio 55% i 17%. **Mediana czasu do MMR** nie została oszacowana.

- Mediany przeżycia wolnego od progresji (**PFS**) i przeżycia całkowitego (**OS**) nie zostały osiągnięte. Progresja choroby wystąpiła u siedmiu z 29 pacjentów (24%). Podobne wyniki zaobserwowano dla przeżycia wolnego od choroby (**DFS**). W 48 miesiącu wskaźnik OS wynosił 96%.
- **Zdarzenia niepożądane** dowolnego stopnia stwierdzono u 26 pacjentów (90%), a u 11. (38%) zdarzenia były w stopniu 3. lub 4. Najczęściej raportowane AEs dowolnego stopnia to nudności i/lub wymioty (31%), pozostałe AEs to bóle mięśni lub bóle stawów (17%), zmęczenie (14%), wysypka (14%), biegunka (14%), krwotok (10%), zdarzenia niepożądane związane ze wzrostem kości i rozwojem u dzieci (10%), duszność (10%), obrzęk powierzchnowy (3%), zastoinowa niewydolność serca lub zaburzenia czynności serca (3%). Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono u 5 pacjentów (17%), w tym neutropenię (n=2), anemię, dysfunkcję lewej komory, nieprawidłową czynność wątroby, infekcję, przedawkowanie (po jednym zdarzeniu).
- Odnotowano 1 **zgon** - pacjent zmarł w wyniku krwawienia w obrębie przewodu pokarmowego rok po zakończeniu leczenia dazatynibem.
- CA180-018 – badanie nierandomizowane fazy I (N=17, >1 i <21 r.ż.; okres obserwacji: ≥24 miesiące);
 - Skumulowane wskaźniki odpowiedzi **CHR**, **MCyR** i **CCyR** wyniosły odpowiednio 94%, 88% i 82%, **Mediany czasu trwania CHR i MCyR** nie zostały osiągnięta;
 - W 12. tygodniu obserwacji **MCyR** osiągnięto u 8 pacjentów (47%), a w 24. tygodniu - u 14 (82%);
 - W 12. tygodniu obserwacji 8 pacjentów (47%) osiągnęło **MMR**, z czego 4 (24%) miało **CMR**;
 - Jeden pacjent miał wcześniej istniejącą mutację BCR-ABL **G250E**; w jego przypadkach osiągnięto **CHR** i **CCyR** a leczenie dazatynibem trwało dłużej niż 3 lata;
 - Mediany **PFS** i **OS** nie zostały osiągnięte;
 - Poważne **zdarzenia niepożądane** wystąpiły u jednego pacjenta w każdej grupie (dawka 60 i 80 mg/m²). Zdarzenia niepożądane 3.-4. stopnia wystąpiły u 4 (36,4%) pacjentów w grupie otrzymującej dazatynib w dawce 60 mg, a u dwóch (33,3%) w grupie otrzymującej 80 mg. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądany w grupie otrzymującej dazatynib w dawce 60 mg były nudności i wymioty – 4 pacjentów (36,4%), a w grupie wyższej dawki była to biegunka – 4 pacjentów (66,7%);
 - Brak **zgonów** związanych z leczeniem.
- ChPL Sprycel (wyniki skumulowane CA180-226 i CA180-018, N=46, okres obserwacji: ≥24 miesiące);
 - **CCyR**: 82,6% (95% CI: 68,6; 92,2);
 - **MCyR**: 89,1% (95% CI: 76,4; 96,4);
 - **MMR**: 52,2% (95% CI: 36,9; 67,1).
- CA 180-038 badanie nierandomizowane I fazy (N=9, 1-21 r.ż., mediana liczby cykli: 3 (1-20 cykli));
 - Wszystkich dziewięciu ocenianych pacjentów **uzyskało odpowiedź na leczenie**, u dwóch pacjentów wystąpiło **zmniejszenie blastów w szpiku kostnym i niewielka lub minimalna odpowiedź cytogenetyczna**;
 - Mediana czasu do uzyskania najlepszej odpowiedzi wyniosła trzy cykle (1-3 cykli) u pacjentów, którzy osiągnęli **CCyR**.
- Kurosawa 2018 – badanie retrospektywne (N=15, <20 r.ż., mediana czasu trwania obserwacji wynosił 64 miesiące (zakres: 24–143 miesięcy));
 - Wszyscy pacjenci leczeni dazatynibem osiągnęli lub utrzymywali **CCyR**, dwóch pacjentów przerwało leczenie dazatynibem i przeszło na terapię innym TKI, a trzech otrzymało HSCT (z powodu progresji do fazy blastycznej podczas leczenia imatynibem, słabej odpowiedzi na dazatynib i AE związanym z układem mięśniowo-szkieletowym);
 - Najczęściej raportowano bóle stawów (47%) i bóle mięśni (33%). Odnotowano dwa **zdarzenia niepożądane** stopnia 3-4.: ból stawów i podwyższony poziom kinazy kreatynowej.
 - Brak **zgonów** związanych z leczeniem;

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Europejska Agencja Leków (EMA) uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Sprycel przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w UE.

W związku z powyższym, relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna, można zatem założyć, że pozytywna ocena dotyczy również wskazania ocenianego w niniejszym raporcie.

Opinia Prof. dr hab. Jana Styczyńskiego odnośnie relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii: „Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii lekowej wydaje się być wysoka (...)”.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W przypadku pacjenta wykazano oporność na inne dostępne TKI, tj. imatynib, bosutynib oraz nilotynib. W związku z czym, w danym wskazaniu wyczerpano możliwość zastosowania dostępnych, alternatywnych wobec dazatynibu technologii.

Z potencjalnych komparatorów wykluczono technologie takie jak omacetaksyna, radotinib i ponatynib. Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami, omacetaksyna zarejestrowana jest tylko przez FDA, a radotinib w Korei Południowej. Natomiast ponatynib zalecany jest u pacjentów z mutacją T315I oraz w przypadkach, gdy inne leki TKI nie są wskazane.

Na podstawie ww. informacji oraz opinii ekspertów klinicznych można stwierdzić, że brak jest obecnie, poza finansowanymi ze środków publicznych, alternatywnych opcji leczenia

Konkurencyjność cenowa

Koszt trzech miesięcy terapii lekiem Sprycel dla jednego pacjenta to około [REDAKTOWANE], a koszt rocznej terapii to około [REDAKTOWANE], uwzględniając cenę ze zlecenia MZ.

Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Według opinii ankietowanego przez Agencję eksperta klinicznego, przewidywana roczna liczba pacjentów, u których można zastosować ocenianą technologię lekową, to „pojedynczy pacjenci”. Ze względu na brak danych na temat populacji wnioskowanej, odstąpiono od oszacowania wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców. Opierając się na opinii eksperta, dla populacji wnioskowanej można spodziewać się wydatków około kilkukrotnie wyższych niż koszt terapii dla jednego pacjenta oszacowany w Rozdziale „Konkurencyjność cenowa”.

Uwagi dodatkowe/ograniczenia analizy

- Nie odnaleziono badań zawierających dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dazatynibu w populacji pediatrycznej z mutacją G250E, która determinuje oporność na leczenie bosutynibem oraz nilotynibem (z wyjątkiem jednego pacjenta w badaniu CA180-018). Wnioskowana terapia dotyczy zatem linii leczenia po niepowodzeniu terapii imatynibem w sytuacji stwierdzonej oporności na bosutynib i nilotynib. Wyniki i wnioski niniejszego opracowania opierają się na danych skuteczności i bezpieczeństwa dazatynibu stosowanego w drugiej linii leczenia z zastosowaniem TKI, po uprzednim leczeniu imatynibem, bez danych na temat mutacji G250E.
- Dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa dotyczą zarówno populacji pediatrycznej (<18 r.ż.), jak i populacji w wieku 18-21 r.ż.
- Przedstawione w niniejszym opracowaniu dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa dazatynibu w populacji pediatrycznej z CML-CP oporną na / z nietolerancją imatynibu opierają się na kohortach o relatywnie małej liczbie pacjentów (9-29 pacjentów).
- Dane pochodzą z badań niskiej jakości: otwartych, nierandomizowanych badań fazy I-II i z badania retrospektywnego.

W badaniach uwzględniono pacjentów, którzy przed terapią dazatynibem, oprócz imatynibu, stosowali również inne interwencje, takie jak przeszczep komórek macierzystych, interferon, hydroksymocznik, anagrelid, chemoterapię.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 26 maja 2020 r., znak: PLD.4530.378.2020.1.AK (data wpływu do AOTMiT 26.05.2020 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), zbadanie zasadności finansowania ze środków produktu leczniczego:

- **Sprycel (dazatynib)**, tabletki powlekane a 100 mg,

we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa Ph+ (ICD-10: C92.1) u pacjenta pediatrycznego z obecnością mutacji G250E w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: pacjentka w wieku 12 lat, leczona imatynibem; wykazano oporność na leczenie imatynibem, bosutynibem oraz nilotynibem; mutacja G250E domeny kinazowej BCR-ABL; leczenie dazatynibem od 18.10.2019 z dobrym efektem (bardzo dobra reakcja molekularna i cytogenetyczna).

Produkt leczniczy Tecentriq był dwukrotnie oceniony w Agencji – 2012 r. w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej” oraz 2014 r. w ramach programu lekowego „Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)”.

2.1. Problem zdrowotny

Identyfikacja poprzez kody ICD-10: C92.1 przewlekła białaczka

Definiowanie problemu zdrowotnego

Przewlekła białaczka szpikowa (ang. chronic myeloid leukemia, CML) to nowotwór mieloproliferacyjny, którego istotą jest klonalny rozrost nowotworowo zmienionej wielopotencjalnej komórki macierzystej szpiku wskutek obecności genu fuzyjnego BCR-ABL1 zlokalizowanego na chromosomie Philadelphia.

Etiologia i patogenezę

Przewlekła białaczka szpikowa jest chorobą nabytą. Nie jest chorobą dziedziczną, ponieważ nie stwierdzono jednoczesnego jej występowania u bliźniąt jednojajowych. W większości przypadków przyczyną rozwoju tej choroby jest nieznaną, a jedynym poznanym czynnikiem mogącym mieć wpływ na zachorowanie jest ekspozycja na promieniowanie jonizujące.

W wyniku wzajemnej translokacji ramion długich chromosomów 9 i 22 powstaje chromosom Philadelphia (Ph) – dochodzi do połączenia genów BCR i ABL i powstania zmutowanego genu BCR/ABL. Jego produktem jest białko bcr-abl wykazujące stałą aktywność kinazy tyrozynowej, co wiąże się ze wzmożoną proliferacją klonu macierzystych komórek szpikowych, zahamowaniem apoptozy oraz upośledzeniem przylegania komórek białaczkowych do podścieliska szpiku.

Rozpoznanie i obraz kliniczny

W chwili rozpoznania u około 30% pacjentów przebieg choroby jest bezobjawowy. U około 40% chorych przewlekłą białaczkę szpikową rozpoznaje się przypadkowo podczas przeprowadzania okresowych badań morfologii krwi.

Badania pomocnicze to morfologia krwi obwodowej, biopsja aspiracyjna i trepanobiopsja szpiku, badania cytogenetyczne, badania molekularne oraz inne badania laboratoryjne. W obrazie klinicznym występują objawy związane z dużą leukocytozą, tzn. > 200 000-300 000/μl (u 10 % chorych), utrata masy ciała związana z przyspieszonym metabolizmem, leukostaza, czyli zaburzenia przepływu krwi w mikrokrażeniu związane z dużą liczbą leukocytów, powiększenie śledziony i wątroby (u 30-40% chorych w chwili rozpoznania) oraz ból w lewym podżebrzu, uczucie pełności w jamie brzusznej (spowodowane powiększeniem śledziony) – późny objaw.

Faza przewlekła choroby, determinująca długość przeżycia chorego, przechodzi nagle w fazę przełomu blastycznego (przebieg 2-fazowy) lub częściej stopniowo poprzez fazę akceleracji (przebieg 3 fazowy). W fazie przełomu blastycznego dochodzi do wzrostu liczby komórek blastycznych, co przypomina ostrą białaczkę. W 70-80% przypadków komórki blastyczne mają fenotyp mieloblastów, w 20-30% limfoblastów. Niekiedy (u ok. 10% chorych) dochodzi do ekspresji markerów charakterystycznych dla megakarioblastów. W pozostałych przypadkach transformacja może mieć charakter włóknienia szpiku. Akceleracja i przełom blastyczny CML charakteryzują się nagromadzeniem aberracji cytogenetycznych, opornością na leczenie i złym rokowaniem.

Epidemiologia

Roczna zapadalność na przewlekłą białaczkę szpikową wynosi około 1-1,5/100 000 osób z populacji ogólnej. Stanowi ona ~15% białaczek u dorosłych. Chorobę częściej rozpoznaje się u mężczyzn niż u kobiet (1,3:1). Szczyt zachorowań przypada na 5. dekadę życia, ale może wystąpić w każdym wieku; dzieci chorują rzadko.

Rokowanie

Po 7 latach leczenia imatynibem odsetek całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej wynosi 82%, natomiast odsetek przeżyć wolnych od progresji choroby do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego odpowiednio 81% i 94% (dane z badania). Odsetek chorych, u których występuje progresja do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego jest największy w 2. roku terapii (2,8%), a następnie się zmniejsza i w 7. roku terapii wynosi 0,4%.

Źródło: OT.422.58.2019

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

W poniższej tabeli przedstawiono informacje z opinii ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję. Przedstawione w niniejszym opracowaniu opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Wystąpiono z prośbą o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano jedną opinię – Prof. dr hab. Jana Styczyńskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej.

Tabela 1. Skutki następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowia według eksperta klinicznego.

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego	Prof. dr hab. Jan Styczyński
Przedwczesny zgon	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X
Niezdolność do pracy	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X
Obniżenie jakości życia	X
Uzasadnienie opinii	Przewlekła białaczka szpikowa w przypadku leczenia nieskutecznymi lekami doprowadzi do w/w zaburzeń zagrażających zdrowiu i życiu pacjenta

2.3. Oceniana technologia

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Sprycel]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Sprycel (dazatynib) tabl. powł., 100 mg, kod EAN: 05909990671601
Wnioskowane wskazanie	Przewlekła białaczka szpikowa Ph+ (ICD10: C92.1) u pacjenta pediatrycznego z obecnością mutacji G250E
Wskazania zarejestrowane	<p>SPRYCEL jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z:</p> <ul style="list-style-type: none"> nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (ang. chronic myelogenous leukemia, CML) z chromosomem Philadelphia (ang. Philadelphia chromosome positive, Ph+) w fazie przewlekłej (ang. chronic phase, CP), 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 imatynibem, 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. <p>SPRYCEL jest wskazany do leczenia <u>dzieci i młodzieży</u> z:</p> <ul style="list-style-type: none"> nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej (ang. Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukaemia in chronic phase, Ph+ CML CP) lub Ph+ CML CP w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie imatynibem. nowo rozpoznaną Ph+ ALL w skojarzeniu z chemioterapią.
Wnioskowane dawkowanie	1x dziennie 100 mg
Droga podania	Doustna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dazatynibu w populacji pediatrycznej z przewlekłą białaczką szpikową Ph+ i opornością na lub nietolerancją imatynibu wykonano przeszukanie w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 10.06.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Pacjenci pediatryczni z przewlekłą białaczką szpikową Ph+ / BCR-ABL1+ z nietolerancją lub opornością na imatynib. Dopuszczano włączanie badań obejmujących populacje dzieci i młodzieży starszej niż 18 lat, jeśli nie było stratyfikacji względem wieku < 18 r.ż.	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	Dazatynib	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	dowolny	niezgodny z tym wskazanym w kryteriach włączenia
Punkty końcowe (O)	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	Oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne
Rodzaj badania (S)	<ul style="list-style-type: none"> przeglądy systematyczne; badania RCT z grupą kontrolną, badania nierandomizowane, doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe/uaktualnione wyniki badań opublikowanych pełnotekstowych włączonych do przeglądu. 	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście, publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu, publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

Selekcję badań wykonywało 2 analityków pracujących niezależnie. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu (100% zgodności).

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono 3 badania otwarte, nierandomizowane – **CA180-226** (faza II), **CA180-018** (faza I), **CA180-038** (faza I) oraz 1 retrospektywne badanie **Kurosawa 2018**, które uwzględniały populacje pediatryczne otrzymujące dazatynib po wcześniejszym leczeniu imatynibem.

Celem badania CA180-226 była ocena bezpieczeństwa oraz skuteczności dazatynibu w tabletkach i proszku do sporządzania zawiesiny doustnej (PFOS) w populacji pediatrycznej z białaczką (CML i ALL).

Celem badania CA 180-018 było ustalenie zalecanej dawki dobowej dazatynibu (QD) oraz ocena skuteczności badanego leku w przypadku nawrotowej lub odpornej na wcześniejsze leczenie białaczki (CML i ALL) u dzieci i młodzieży (1-21 r.ż.). W badaniu zwrócono również uwagę na: skutki uboczne leku oraz parametry farmakokinetyczne

Celem badania CA180-038, oprócz oceny toksyczności i maksymalnej tolerowanej dawki dazatynibu w populacji pediatrycznej z białaczką (CML i ALL), była również wstępna ocena aktywności przeciwnowotworowej leku.

W badaniu Kurosawa 2018 przeanalizowano odpowiedzi kliniczne i działania niepożądane stosowania TKI drugiej generacji (w tym dazatynibu), po leczeniu imatynibem w populacji pediatrycznej w fazie przewlekłej (CP) przewlekłej białaczki szpikowej (CML).

Należy podkreślić, że włączone do niniejszego opracowania badania obejmowały populację szerszą niż oceniana, dlatego na potrzeby niniejszego opracowania przedstawiono wyniki dotyczące wyłącznie populacji/kohort leczonych dazatynibem z przewlekłą białaczką szpikową i opornością na lub nietolerancją imatynibu.

Poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę włączonych badań.

Tabela 4. Skrócowa charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>CA180-226 / NCT00777036</p> <p>Gore 2018, Patterson 2019, ChPL Sprycel, dane z clinicaltrials.gov</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb</p>	<p>Wieloośrodkowe, otwarte, nierandomizowane, prospektywne badanie fazy II</p> <p>Interwencje:</p> <p><u>Grupa A:</u> Pacjenci z CML-CP z opornością lub nietolerancją na imatynib, którzy otrzymali dazatynibu w tabletkach w dawce 60 mg / m² raz na dobę</p> <p><u>Grupa B:</u> Pacjenci z CML w fazie akceleracji (CML-AP) lub w fazie blastycznej (CML-BP) lub z ostrą białaczką limfoblastyczną Ph+ (ALL) oporni na lub z nietolerancją imatynibu, którzy otrzymali dazatynib w tabletkach w dawce 80 mg / m² raz na dobę.</p> <p><u>Grupa C:</u> Pacjenci z nowo rozpoznaną CML-CP, którzy otrzymywali dazatynib w tabletkach w dawce 60 mg / m² raz na dobę lub w proszku do sporządzania zawiesiny doustnej (PFOS) do 72 mg / m² raz dziennie przez 12 miesięcy; następnie pacjenci mogli przejść na tabletki. Dawka PFOS została zwiększona o 20% (do 72 mg / m²), aby dopasować do ekspozycji na lek podany w tabletkach 60 mg / m² na podstawie danych dotyczących biodostępności u dorosłych.</p> <p>Okres obserwacji: ≥24 ms. [miesiące, mediana (zakres)] Grupa A: 62,4 (8,0-90,9) Grupa B: 54,3 (16,0-76,6) Grupa C: 32,5 (5,2-42,4) Grupa B+C: 48,4 (5,2-76,6)</p> <p>Czas trwania terapii: [miesiące, mediana (zakres)] Grupa A: 49,91 (1,9-90,2) Grupa B: 52,24 (7,6-75,2) Grupa C: 27,40 (0,1-42,0) Grupa B+C: 42,30 (0,1-75,2).</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek <18 r.ż. CML-CP, która wykazuje oporność lub nietolerancję na imatynib (kohorta 1), CML-CP: <15% blastów we krwi obwodowej i szpiku kostnym, <20% bazofili we krwi obwodowej, <30% blastów + promielocytów we krwi obwodowej i szpiku kostnym, ≥100 × 10⁹ płytek krwi / L, chyba że małopłytkowość wtórna z powodu ostatniego leczenia, brak zajęcia regionu pozaszpikowego innego niż wątroba i / lub śledziona oraz dodatni chromosom Philadelphia (Ph +) (z translokacją 9; 22) wykazany przez cytogenetykę szpiku kostnego; Ph + ALL, CML-AP lub CML-BP, które wykazują oporność lub nietolerancję lub nawrót po terapii imatynibem (kohorta 2); CML-AP: ≥15%, ale <30% blastów we krwi obwodowej lub szpiku kostnym, ≥30% blastów + promielocytów we krwi obwodowej i szpiku kostnym (ale samych blastów lub promielocytów <30%), ≥ 20% bazofili we krwi obwodowej lub szpiku kostnym, lub <100 x 10⁹ / L płytek krwi niezwiązanych z terapią; CML-BP: ≥30% blastów we krwi obwodowej lub szpiku kostnym lub obecność choroby pozaszpikowej innej niż w obrębie węzłów chłonnych, wątrobie lub śledzionie; Nowo zdiagnozowana, wcześniej nieleczona CML-CP (kohorta 3) Skala Lansky'ego lub Karnofsky'ego >50 Oczekiwana długość życia: ≥12 tygodni Odpowiednia czynność wątroby i nerek Pismenna zgoda na udział w badaniu <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Natychmiastowa dostępność do leczenia przyczynowego, w tym do przeszczepu komórek krwiotwórczych; Objawowe zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (inne niż objawy przedmiotowe i 	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> większa odpowiedź cytogenetyczna (MCyR) w odniesieniu do CML-CP, która wykazuje oporność lub nietolerancję na imatynib (kohorta 1); całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR) w odniesieniu do Ph + ALL, CML-AP lub CML-BP, które wykazują oporność lub nietolerancję lub nawrót po terapii imatynibem (kohorta 2); całkowita odpowiedź cytogenetyczna (CCyR) w odniesieniu do nowo zdiagnozowanej, wcześniej nieleczonej CML-CP (kohorta 3). <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena bezpieczeństwa ocena najlepszej odpowiedzi cytogenetycznej i hematologicznej, czas do odpowiedzi czas trwania odpowiedzi, przeżycie bez choroby, przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie całkowite (OS), całkowita odpowiedź molekularna (CMR) większa odpowiedź molekularna (MMR) opis mutacji BCR-ABL1 na początku badania progresja, niepowodzenie leczenia koniec leczenia badanie roli mutacji jako predyktorów odpowiedzi.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>podmiotowe spowodowane nowotworowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych);</p> <ul style="list-style-type: none"> Izolowana choroba pozaszpowa (<5% blastów w szpiku kostnym); Wcześniejsza terapia dazatynibem; Kobiety, które były w ciąży lub karmiły piersią lub które mogły zajść w ciążę; poważne niekontrolowane zaburzenia przyśrodkowe; podanie dowolnej substancji badanej lub innego leku przeciwnowotworowego w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia oraz wcześniejszą chemioterapię, immunoterapię lub radioterapię CML, z wyjątkiem hydroksymocznika (dotyczy tylko nowo zdiagnozowanych pacjentów). <p>Liczba pacjentów: Grupa A: 29 Grupa B: 51 Grupa C: 33 Grupa B+C: 84 Łącznie: 113</p>	
<p>CA180-018 / NCT00306202</p> <p>Zwaan 2013, ChPL Sprycel</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb</p>	<p>Wieloośrodkowe badanie fazy I fazy, otwarte, nierandomizowane</p> <p>Okres obserwacji: ≥24 ms.</p> <p>Mediana czasu trwania terapii:</p> <p>Grupa 1: 24,11 msc (2,27-50,63)</p> <p>Grupa 2/3: 3,02 msc (0,53-37,72)</p> <p>Grupa 4: 1,14 msc (0,03-3,38)</p> <p>N=58</p> <p>Dawkowanie:</p> <p>Dazatynib podawano doustnie (tabletki) raz dziennie tak długo, jak długo przynosiło to korzyści kliniczne. Dawka początkowa to 60 mg / m² raz dziennie lub 80 mg / m² raz dziennie.</p> <p>Dazatynib był kontynuowany aż do wystąpienia oporności/progresji, nieakceptowalnych działań niepożądanych, podjęcia decyzji pacjent-lekarz lub do momentu dostępności opcji przeszczepu komórek macierzystych</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową (CML) Ph+ w fazie przewlekłej, akceleracji lub blastycznej lub z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z opornością lub nietolerancją na leczenie imatynibem; pacjenci z ostrą białaczką Ph- w drugim lub kolejnym nawrocie; wiek >1 i <21 lat; >60 pkt w skali Lansky'ego lub Karnofsky'ego; Oczekiwana długość życia > 3 tygodnie; Odpowiednie funkcjonowanie wątroby i nerek; Pisemna zgoda <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci, dla których dostępna była potencjalnie lecznicza terapia, w tym wybór przeszczepienia komórek macierzystych; Pacjenci z objawową chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN); Pacjenci, którzy nie wyzdrowiali z ostrej toksyczności poprzedniej terapii; Klinicznie istotne zaburzenie funkcji płytek krwi (np. Choroba von Willebranda) lub trwające krwawienie z przewodu pokarmowego; Poważne niekontrolowane zaburzenie medyczne lub aktywne zakażenie; Niekontrolowana lub znacząca choroba sercowo-naczyniowa; 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ustalenie zalecanej dawki dazatynibu u dzieci i młodzieży z nawrotową lub oporną na leczenie białaczką <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> bezpieczeństwo (zgony, poważne zdarzenia niepożądane SAEs, zdarzenia niepożądane AEs); toksyczność dawki; nieprawidłowości hematologiczne wg NCI CTCAE v.3.0; MCyR (w dowolnym czasie, w ciągu pierwszych 12 i 24 tygodni); CyR; parametry farmakokinetyczne.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> Zastosowanie dowolnego badanego produktu lub innego leku przeciwnowotworowego w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia; Wcześniejsza terapia dazatynibem; Osoby przyjmujące leki, które nieodwracalnie hamują czynność płytek krwi lub leki przeciwzakrzepowe; Pacjenci przyjmujący leki, które mogą powodować przedłużenie odstępu QTc; Kobiety w wieku rozrodczym z pozytywnym testem ciążowym przed podaniem badanego leku; Brak możliwości regularnych kontroli z powodów psychologicznych, społecznych, rodzinnych lub geograficznych; Pacjenci, którzy zostali przymusowo aresztowani ze względów prawnych lub leczenia choroby psychiatrycznej lub fizycznej (np. choroby zakaźnej). <p>Grupa 1: Pacjenci z CML-CP Ph+ z opornością lub nietolerancją leczenia imatynibem; N=17</p> <p>Grupa 2/3: Pacjenci z zaawansowaną białaczką Ph+; N=17</p> <p>AP-CML oporność/nietolerancja imatynibu; N =2</p> <p>LBP-CML oporność/nietolerancja imatynibu; N=1</p> <p>Nawrót/progresja ALL po leczeniu imatynibem; N=14</p> <p>Grupa 4: Ph- ALL/AML; N=24</p>	
<p>CA180-038 / NCT00316953</p> <p>Aplenc 2011</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Meyers Squibb</p>	<p>Badanie I fazy, otwarte, wieloośrodkowe, zwiększania dawki dazatynibu. Pacjenci byli stratyfikowani według choroby (guzy lite vs białaczka).</p> <p><u>Grupa 1</u> (guzy lite): Pacjenci otrzymują doustny dazatynib dwa razy dziennie w dniach 1-28. Leczenie powtarza się co 28 dni przez max. 24 cykle przy braku progresji choroby lub nietolerowanej toksyczności. Kohorty składają się z 3-6 pacjentów i otrzymują coraz większe dawki dazatynibu, aż do ustalenia max. dawki tolerowanej (MTD). MTD definiuje się jako dawkę poprzedzającą dawkę, przy której ≥ 2 z 6 pacjentów doświadcza toksyczności ograniczającej dawkę (DLT).</p> <p><u>Grupa 2 (białaczka)</u>: pacjenci z ALL Ph+ oporną na imatynib lub CML Ph+ oporną na imatynib. Pacjenci otrzymują</p>	<p>Wybrane kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 1-21 lat; Histologicznie potwierdzona diagnoza 1 z wymienionych (Złośliwy wewnątrzczaszkowy guz lity; Ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia (Ph +) (ALL) oporna na imatynib; Przewlekła białaczka szpikowa Ph+ oporna na imatynib); choroba musi być mierzalna (np. badania hematologiczne, cytogenetyczne i molekularne dla CML) brak znanej terapii leczniczej lub terapii przedłużającej przeżycie z akceptowalną jakością życia; Stan sprawności wg skali Karnofsky'ego $\geq 50\%$ (dla pacjentów >10 lat); Stan sprawności wg skali Lansky'ego $\geq 50\%$ (dla pacjentów ≤ 10 lat); odpowiednie wartości dla poszczególnych parametrów laboratoryjnych; inne. 	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Maksymalna tolerowana dawka zdefiniowana jako maksymalna dawka, przy której mniej niż 1/3 pacjentów doświadcza toksyczności ograniczającej dawkę (DLT) klasyfikowanej zgodnie z CTCAE (28 dni); Czas do progresji choroby (przedział czasu od włączenia do badania do progresji choroby, śmierci, wystąpienia drugiego nowotworu złośliwego lub ostatniego kontaktu z pacjentem, oceniany do miesiąca). Oszacowany osobno dla pacjentów z guzem litym i oporną białaczką Ph+ metodą Kaplana-Meiera.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>dazatynib jak w grupie 1. Kohorty składają się z 3-12 pacjentów i otrzymują zwiększające się lub zmniejszające dawki dazatynibu. MTD definiuje się jako dawkę poprzedzającą dawkę, przy której 7 z 12 pacjentów doświadcza DLT.</p> <p>Po zakończeniu leczenia pacjentów monitoruje się przez miesiąc.</p> <p>Mediana liczby cykli: 3 (1-20 cykli)</p> <p>Dawkowanie: Dazatynib podawano doustnie dwa razy dziennie w postaci tabletek lub rozpuszczono w roztworze soku. Początkowa dawka wynosiła 50 mg/m²/dawkę podawana dwa razy dziennie z planowanymi zwiększeniami do 65, 85 i 110 mg/m²/dawkę. Cykle trwały 28 dni bez przerwy między kolejnymi cyklami.</p>	<p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciąża lub laktacja u kobiet w wieku rozrodczym; • niekontrolowana infekcja; • przyjmowanie jednocześnie leków przeciwdrgawkowych, przeciwzakrzepowych lub przeciwplatekcyjnych indukujących enzymy; • przyjmowanie kilku inhibitorów CYP3A (itakonazol, ketokonazol); • Pacjenci zakażeni HIV, których wysoce aktywny schemat leczenia przeciwretrowirusowego może wchodzić w interakcje z dazatynibem; • jednoczesne stosowanie innych środków eksperymentalnych. <p>Łączna liczba pacjentów: 39 Pacjenci z CML (grupa 2): 9 Pacjenci z ALL (grupa 2): 2 Pacjenci z guzami litymi (grupa 1): 28</p>	
Kurosawa 2018	<p>Wieloośrodkowe badanie retrospektywne, Japonia</p> <p>Mediana czasu obserwacji: 64 miesiące (24–143 miesiące)</p> <p>Mediana dawki dazatynibu: 61 mg/m² (42–70 mg/m²) dziennie</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnoza CML; • Wiek <20 lat; <p>N=256, w tym faza blastyczna (n=18), faza akceleracji (n=10), faza przewlekła (n=228)</p> <p>Faza przewlekła (n=228), w tym wykluczeni ze względu na wcześniejszą terapię interferonami lub HSCT (n=152), kontynuacja leczenia imatynibem (n=71), zmiana na TKI drugiej generacji (n=31), HSCR (n=44), interferon i/lub chemioterapia (n=6)</p> <p>Zmiana na TKI drugiej generacji (n=31), w tym HSCT (n=5), kontynuacja TKI (n=26), leczenie dazatynibem (n=15), leczenie nilotynibem (n=16)</p>	<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź hematologiczna (CHR); • Odpowiedź cytogenetyczna (PCyR, CCyR); • Odpowiedź molekularna (MMR, CMR); • Bezpieczeństwo.

Definicje i charakterystyka badanych punktów końcowych:

Oporność na imatynib w przypadku pacjentów z CML-CP - brak osiągnięcia lub utrata pełnej odpowiedzi hematologicznej (CHR) po ≥ 3 miesiącach, brak osiągnięcia większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR) po ≥ 6 miesiącach, brak osiągnięcia pełnej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR) po ≥ 12 miesiącach lub bezwzględny wzrost o $\geq 30\%$ odsetka metafaz Ph⁺ po wcześniejszym MCyR.

Nietolerancja imatynibu - występowanie dowolnego stopnia zdarzenia niepożądanego (AE) ≥ 3 , uważanego za co najmniej prawdopodobnie związane z imatynibem, które prowadziło do przerwania leczenia.

Całkowita odpowiedź hematologiczna - potwierdzona co najmniej 4 tygodnie po pierwszej dokumentacji;

- *pacjenci z CML-CP* - liczba białych krwinek $<10\ 000 / \text{mm}^3$, liczba płytek krwi $<450\ 000 / \text{mm}^3$, $<5\%$ bazofilów krwi obwodowej, brak blastów lub promielocytów we krwi obwodowej, $<5\%$ mielocytów plus metamyelocyty we krwi obwodowej i brak zajęcia rejonów pozaszpikowych (w tym brak powiększenia śledziony lub powiększenia wątroby).
- *pacjenci z CML-AP / BP lub Ph⁺ ALL* - $<5\%$ blastów w aspiracie szpiku kostnego, liczba białych krwinek mniejsza lub równa górnej granicy normy bez niedojrzałych komórek (tj. blasty, promielocyty, mielocyty ,

metamyelocyty) we krwi obwodowej, bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1000 / \text{mm}^3$, liczba płytek krwi $\geq 100\ 000 / \text{mm}^3$ i $\leq 450\ 000 / \text{mm}^3$ oraz brak dowodów na białaczkę pozaszpikową, w tym brak powiększenia wątroby lub śledziony, ale z wyłączeniem izolowanej białaczki torbielowatej.

Odpowiedzi cytogenetyczne oparto na odsetku metafaz Ph+ wśród ≥ 20 metafaz w aspiracie szpiku kostnego w następujący sposób: CCyR = 0% i MCyR = 0% do 35%.

Całkowita odpowiedź molekularna - stosunek BCR-ABL1 / ABL1 $\leq 10-4,5$ lub 0,00316% skali międzynarodowej (IS).

Większa odpowiedź molekularna - stosunek BCR-ABL1 / ABL1 $\leq 10-3$ lub 0,1% IS.

Progresja - progresja do CML-AP / BP na podstawie: Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al: Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 108:1809-1820, 2006.

Istotność kliniczna:

- MCyR >30% w przypadku CML-CP, która wykazuje oporność lub nietolerancję na imatynib;
- CHR >15% w przypadku CML-AP / BP lub Ph + ALL, która wykazuje oporność lub nietolerancję na imatynib;
- CCyR >55% w przypadku nowo zdiagnozowanego CML-CP.

Czas do odpowiedzi - czas od pierwszej dawki dazatynibu do pierwszego dnia, gdy kryteria odpowiedzi zostały spełnione, a w przypadku odpowiedzi hematologicznej, pod warunkiem, że zostały potwierdzone później.

Czas trwania odpowiedzi - czas od pierwszego dnia, w którym wszystkie kryteria tej odpowiedzi zostały spełnione do daty progresji (na podstawie oceny badacza) lub śmierci pacjenta.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

SKUTECZNOŚĆ

CA180-226 – badanie nierandomizowane II fazy

Odpowiedź hematologiczna

W populacji pediatrycznej z CML-CP ze stwierdzoną opornością na/nietolerancją imatynibu **wskaźnik potwierdzonej całkowitej odpowiedzi hematologicznej CHR (cCHR)** osiągnięty w dowolnym momencie leczenia wyniósł 93% (95% CI, 77,2 do 99,2); mediana czasu do cCHR wyniosła 0,7 miesiąca (95% CI, 0,5 do 1,8).

Odpowiedź cytogenetyczna (pierwszorzędowy punkt końcowy)

W populacji pediatrycznej z CML-CP ze stwierdzoną opornością na/nietolerancją imatynibu, **skumulowany wskaźnik odpowiedzi cytogenetycznej MCyR >30%** (pierwszorzędowy punkt końcowy dla analizowanej kohorty) został osiągnięty po 3 miesiącach. Wyniki dla czasu do odpowiedzi na leczenie oraz czasu trwania odpowiedzi cytogenetycznej u pacjentów leczonych dazatynibem przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Czas do i czas trwania odpowiedzi cytogenetycznej u pacjentów leczonych dazatynibem (populacja pediatryczna z CML-CP ze stwierdzoną opornością na/nietolerancją imatynibu; N=29).

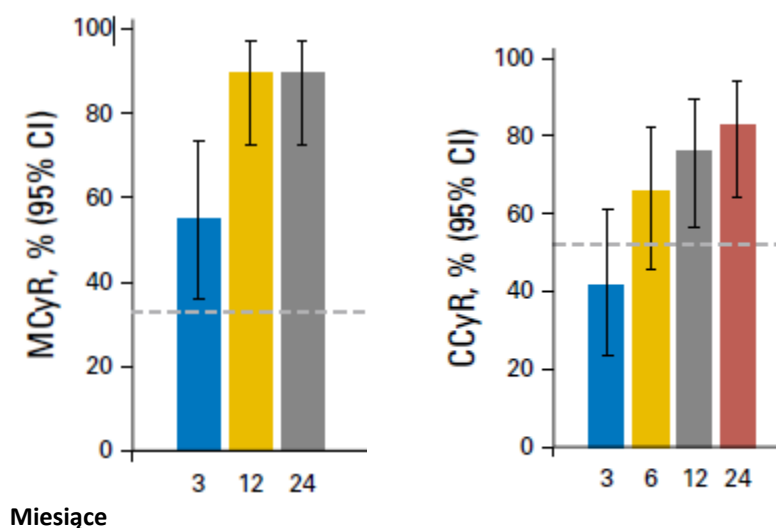
Mediana czasu do odpowiedzi*		Mediana czasu trwania odpowiedzi*	
MCyR	CCyR	MCyR	CCyR
3,1 (2,8 to 4,1)	3,9 (2,8 to 5,6)	NE (54,9 to NE)	NE (54,9 to NE)

NE – niemożliwe do oszacowania

*Dla pacjentów, którzy mieli najlepszą odpowiedź CCyR lub MCyR

Jak wskazano w powyższej tabeli, w badanej populacji **mediana czasu do większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR)** wyniosła 3,1 miesiąca (95% CI, 2,8 do 4,1), a **mediana czasu do całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR)** - 3,9 miesiąca (95% CI, 2,8 do 5,6).

Poniżej przedstawiono wykresy z publikacji **Gore 2018** przedstawiające zmianę wskaźników **odpowiedzi cytogenetycznej w czasie** dla wszystkich leczonych pacjentów z CML-CP z opornością na lub nietolerancją imatynibu.



Rysunek 1. Odpowiedzi cytogenetyczne w czasie dla pacjentów z CML-CP opornych na lub z nietolerancją imatynibu (n=29) [Gore 2018]. Na wykresach przerywaną linią oznaczono poziom istotności klinicznej: dla MCyR >30%, a dla CCyR > 55%.

Zwiększone skumulowane wskaźniki odpowiedzi cytogenetycznej wzrastały z biegiem czasu przez 24 miesiące (minimalny okres follow-up analizy). Wskaźnik MCyR wzrósł między 3 i 12 miesiącem i utrzymał się do 24 miesiąca. Obserwowano stały wzrost wskaźnika CCyR w czasie. **Mediana czasu trwania odpowiedzi cytogenetycznych** nie została osiągnięta w okresie analizy.

Wskaźnik odpowiedzi cytogenetycznej MCyR (pierwszorzędowy punkt końcowy) dla populacji pediatrycznej z CML-CP ze stwierdzoną opornością na/nietolerancją imatynibu wynosił 89,7% (95% CI: 72,6-97,8).

Przeprowadzono dodatkowe oceny w celu ustalenia **odsetka odpowiedzi cytogenetycznych w dowolnym momencie**, z wyłączeniem pacjentów z CCyR lub o nieznanym statusie cytogenetycznym na początku badania (tabela poniżej).

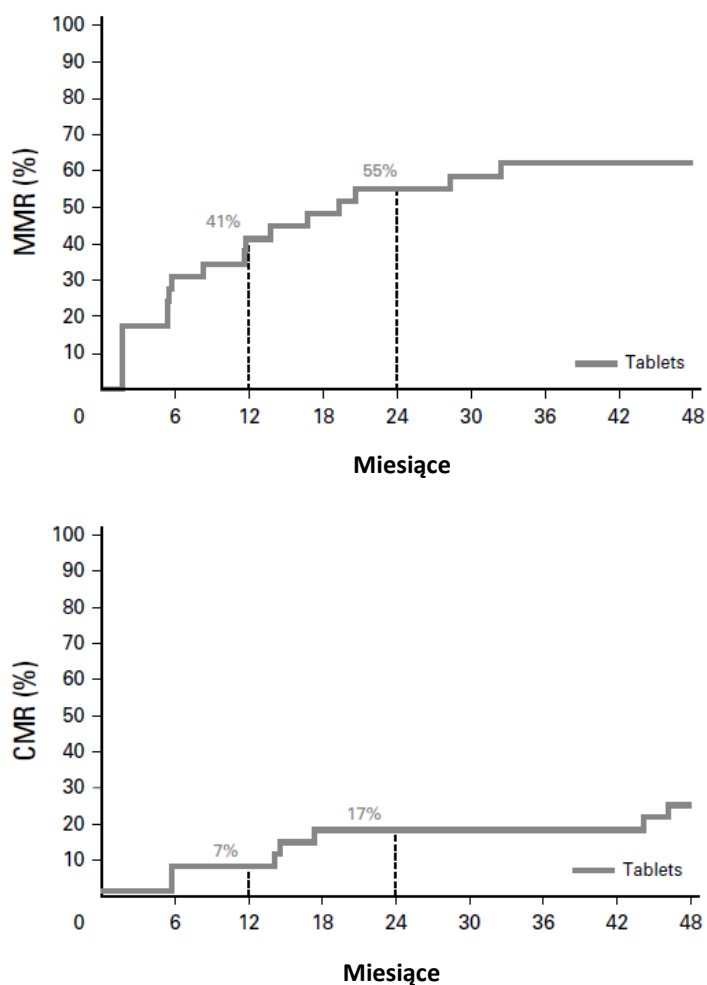
Tabela 6. MCyR w dowolnym momencie na podstawie wyjściowej odpowiedzi cytogenetycznej dla populacji pediatrycznej z CML-CP ze stwierdzoną opornością na/nietolerancją imatynibu (N=29) [Gore 2018].

Wskaźnik odpowiedzi cytogenetycznej MCyR w dowolnym momencie [% (95% CI)]	
Wyłączenie pacjentów z MCyR lub o nieznanym statusie cytogenetycznym na początku badania	Wszyscy leczeni pacjenci
90,0 (68,3-98,8)	89,7 (72,6-97,8)

Wyniki dla wskaźnika MCyR w dowolnym momencie na podstawie wyjściowej odpowiedzi cytogenetycznej były podobne do wyników dla całkowitej liczby pacjentów w analizowanej kohorcie.

Odpowiedź molekularna

Na poniższych wykresach przedstawiono **skumulowane wskaźniki odpowiedzi molekularnych w czasie** dla populacji pediatrycznej z CML-CP ze stwierdzoną opornością na/nietolerancją imatynibu.

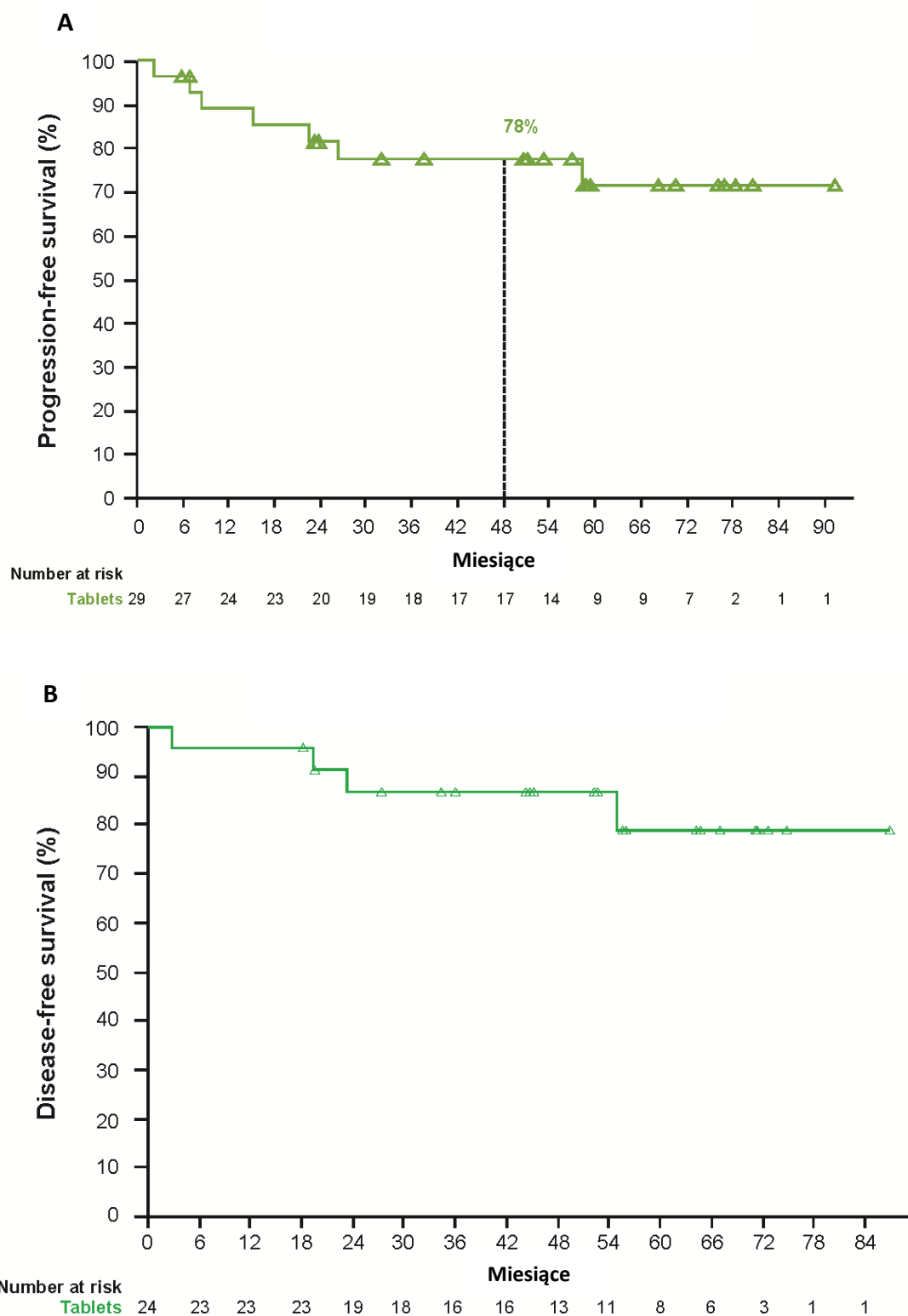


Rysunek 2. Skumulowane wskaźniki odpowiedzi molekularnych w czasie dla populacji pediatrycznej z CML-CP ze stwierdzoną opornością na/nietolerancją imatynibu [Gore 2018]

Wskaźniki **większej odpowiedzi molekularnej (MMR)** oraz **całkowitej odpowiedzi molekularnej (CMR)** nie były pierwszorzędowymi punktami końcowymi badania. Zaobserwowano jednak, że wartości tych parametrów wzrastały w czasie. W 12. miesiącu obserwacji MMR wynosił 41%, a CMR 7%, natomiast w 24 miesiącu odpowiednio 55% i 17%. Mediana czasu do MMR nie została oszacowana.

Przeżycie wolne od progresji i Przeżycie wolne od choroby

Poniżej przedstawiono krzywe przeżycia Kaplana-Meiera w odniesieniu do **przeżycia wolnego od progresji (PFS)** i **przeżycia wolnego od choroby (DFS)** dla populacji pediatrycznej z CML-CP ze stwierdzoną opornością na/nietolerancją imatynibu.



Rysunek 3. Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera w odniesieniu do (A) przeżycia wolnego od progresji (PFS), (B) przeżycia wolnego od choroby (DFS) [Gore 2018] dla populacji pediatrycznej z CML-CP ze stwierdzoną opornością na/nietolerancją imatynibu.

Mediany PFS i OS nie zostały osiągnięte. W okresie analizy progresja choroby wystąpiła u siedmiu z 29 pacjentów (24%). Określonymi w protokole przyczynami progresji były utrata MCyR (n = 3), utrata CHR (n = 2) i rozwój CML-BP (n = 2). W 48 miesiącu PFS wyniósł 78%. Podobne wyniki zaobserwowano dla DFS. Odnotowano jeden

zgon - pacjent zmarł w wyniku krwawienia w obrębie przewodu pokarmowego rok po zakończeniu leczenia dazatynibem (utrata MCyR przed śmiercią). W 48 miesiącu wskaźnik OS wyniósł 96%

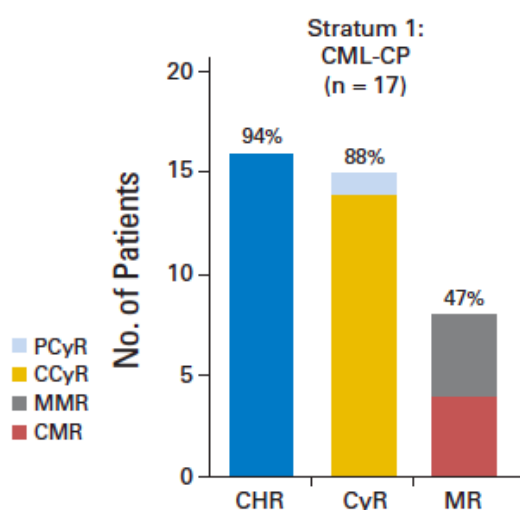
Mutacje BCR-ABL1

Mutacje BCR-ABL1 oceniano zarówno na początku badania, jak i w czasie progresji choroby, niepowodzenia leczenia lub zakończenia leczenia. Sześciu spośród 27 pacjentów (22%) ocenianych na początku miało mutacje (E255K, F317L, F359V [n = 2], V379I, Y253H); pięciu miało cCHR. Spośród dziewięciu pacjentów z ocenionych pod koniec leczenia u trzech stwierdzono mutacje (E255K, F317L, T315A). Pacjenci z mutacjami E255K i F317L mieli takie same mutacje na początku i na końcu leczenia. Nie było pacjenta z więcej niż jedną mutacją. Mutacje w BCR-ABL1, takie jak T315, F317 i V299, są obecnie uważane za związane z opornością na dazatynib.

CA180-018 – badanie nierandomizowane fazy I

Skumulowane wskaźniki odpowiedzi cytogenetycznej, molekularnej i hematologicznej

Na poniższym wykresie przedstawiono skumulowane wskaźniki odpowiedzi cytogenetycznej, molekularnej i hematologicznej dla populacji dzieci i młodzieży (1-21 r.ż.) z CML-CP Ph+ i opornością na lub nietolerancją imatynibu na podstawie publikacji Zwaan 2013.



Rysunek 4. Skumulowane wskaźniki odpowiedzi na dazatynib dla populacji dzieci i młodzieży (1-21 r.ż.) z CML-CP Ph+ i opornością na lub nietolerancją imatynibu na podstawie publikacji Zwaan 2013. PCyR – częściowa odpowiedź cytogenetyczna (partial cytogenetic response); CCyR - całkowita odpowiedź cytogenetyczna (complete cytogenetic response); CMR - całkowita odpowiedź molekularna (complete molecular response); CyR – odpowiedź cytogenetyczna (cytogenetic response); MMR – większa odpowiedź molekularna (major molecular response); MR – odpowiedź molekularna (molecular response); CHR całkowitej odpowiedzi hematologicznej (complete hematologic response)

Jak wynika z powyższego wykresu, skumulowane wskaźniki odpowiedzi CHR, MCyR i CCyR wyniosły odpowiednio 94%, 88% i 82%.

W poniższej tabeli przedstawiono skumulowane wskaźniki odpowiedzi cytogenetycznej, molekularnej i hematologicznej w zależności od dawki dazatynibu, dla populacji dzieci i młodzieży (1-21 r.ż.) z CML-CP Ph+ i opornością na lub nietolerancją imatynibu na podstawie publikacji Zwaan 2013.

Tabela 7. Skuteczność na podstawie badania CA180-018 dla populacji dzieci i młodzieży (1-21 r.ż.) z CML-CP Ph+ i opornością na lub nietolerancją imatynibu na podstawie publikacji Zwaan 2013

Parametry skuteczności	Liczba pacjentów n (%)		
	Wszystkie dawki (N=17)	60 mg/m ² (n=11)	80 mg/m ² (n=6)
Skumulowana odpowiedź cytogenetyczna			
MCyR w trakcie pierwszych 12 tygodni	8 (47,1)	6 (54,5)	2 (33,3)
MCyR w trakcie pierwszych 24 tygodni	14 (82,4)	9 (81,8)	5 (83,3)
MCyR ogólnie	15 (88,2)	9 (81,8)	6 (100)
CCyR ogólnie	14 (82,4)	8 (72,2)	6 (100)
Mediana trwania MCyR	Nie osiągnięto	-	-
Skumulowana potwierdzona odpowiedź hematologiczna			

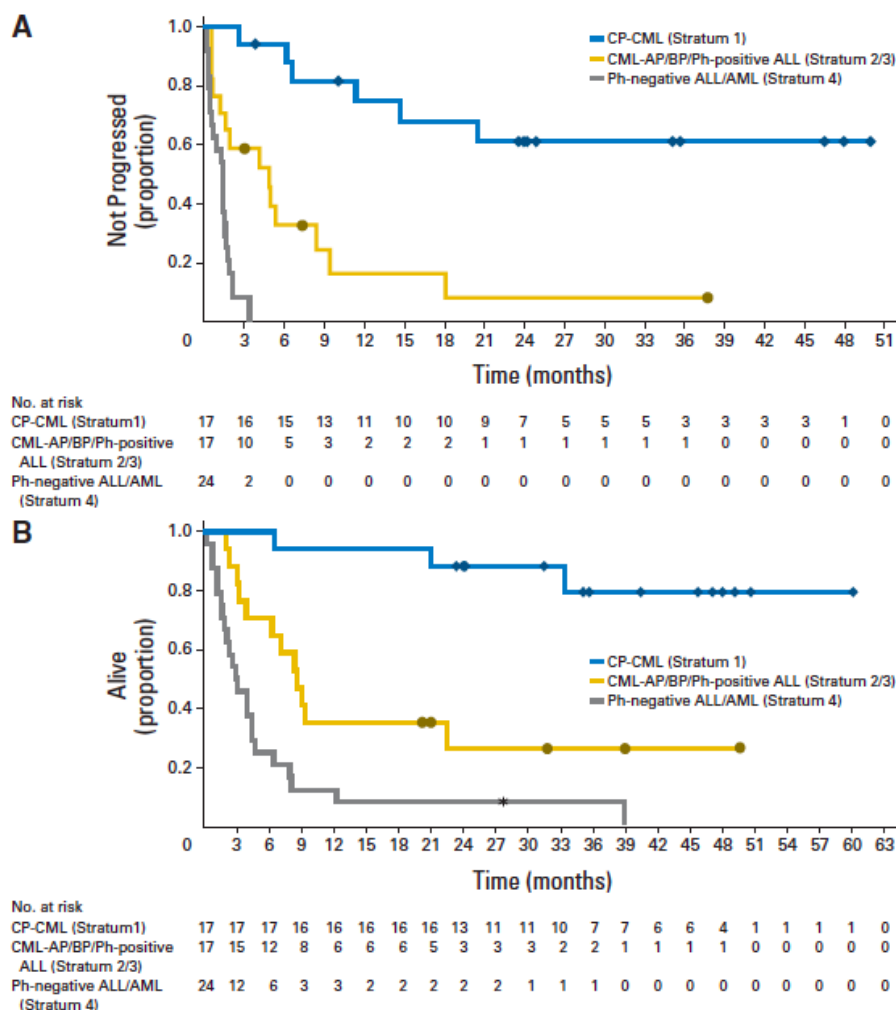
MaHR w trakcie pierwszych 6 tygodni	NA	NA	NA
MaHR w trakcie pierwszych 24 tygodni	NA	NA	NA
MaHR ogólnie	NA	NA	NA
Potwierdzone CHR ogólnie	16 (94,1)	10 (90,1)	6 (100)
Mediana trwania CHR	Nie osiągnięto	-	-
Skumulowany niepotwierdzony CHR ogólnie	16 (94,1)	10 (90,1)	6 (100)
Skumulowana odpowiedź molekularna			
MMR	8 (47,1)	6 (54,5)	2 (33,3)
CMRII	4 (23,5)	3 (27,3)	1 (16,7)
Mediana PFS	Nie osiągnięto	-	-
Mediana OS	Nie osiągnięto	-	-

CCyR - całkowita odpowiedź cytogenetyczna (complete cytogenetic response); CMR - całkowita odpowiedź molekularna (complete molecular response); MMR – większa odpowiedź molekularna (major molecular response); CHR całkowitej odpowiedzi hematologicznej (complete hematologic response); MaHR -większa odpowiedź hematologiczna (major hematologic response); MCyR - większa odpowiedź cytogenetyczna (major cytogenetic response)

W 12. tygodniu MCyR osiągnięto u 8 pacjentów (47%), a w 24. tygodniu u 14 (82%). Wszyscy pacjenci w tej grupie byli oceniani pod kątem skumulowanej odpowiedzi molekularnej, 8 pacjentów (47%) osiągnęło MMR, z czego 4 (24%) miało CMR. Mediana czasu trwania CHR i MCyR nie została osiągnięta. Pacjenci leczeni dazatynibem w dawce 60 mg/m² raz na dobę, mieli niższe wskaźniki skumulowanego całkowitego CCyR (72,7% vs 100%), skumulowanego potwierdzonego ogólnego CHR (90,9% vs 100%), ale wyższe wskaźniki skumulowanego MMR (54,5% vs 33,3%) i skumulowanego CMR (27,3% vs 16,7%) w porównaniu z pacjentami, którzy rozpoczęli leczenie od dawki 80 mg/m² raz na dobę. Jeden pacjent miał wcześniej istniejącą mutację BCR-ABL G250E; w jego przypadkach osiągnięto CHR i CCyR a leczenie dazatynibem trwało dłużej niż 3 lata.

Przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS)

Jak wynika z poniższych krzywych Kaplana-Meiera dla populacji dzieci i młodzieży (1-21 r.ż.) z CML-CP Ph+ i opornością na lub nietolerancją imatynibu, zarówno w odniesieniu do PFS, jak i OS, mediany nie zostały osiągnięte.



Rysunek 5. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS (A) oraz OS (B) dla populacji dzieci i młodzieży (1-21 r.ż.) z CML-CP Ph+ i opornością na lub nietolerancją imatynibu na podstawie badania Zwaan 2013

ChPL Sprycel

(skumulowane wyniki badań CA180-018 i CA180-226)

W ChPL Sprycel przedstawiono analizę obejmującą łączną populację CML-CP z nietolerancją lub opornością na wcześniejsze leczenie imatynibem, która liczyła 46 pacjentów (17 z badania I fazy i 29 z badania II fazy). Wyniki skuteczności produktu Sprycel u dzieci i młodzieży z CML CP na podstawie ChPL przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Wyniki skuteczności produktu Sprycel u dzieci i młodzieży z CML CP leczonych wcześniej imatynibem.

Wskaźnik odpowiedzi cytogenetycznej/molekularnej	% (95% CI)			
	3 miesiące	6 miesięcy	12 miesięcy	24 miesiące
CCyR	45,7% (30,9; 61,0)	71,7% (56,5; 84,0)	78,3% (63,6; 89,1)	82,6% (68,6; 92,2)
MCyR	60,9% (45,4; 74,9)	82,6% (68,6; 92,2)	89,1% (76,4; 96,4)	89,1% (76,4; 96,4)
MMR	15,2% (6,3; 28,9)	26,1% (14,3; 41,1)	39,1% (25,1; 54,6)	52,2% (36,9; 67,1)

CA180-038 – badanie nierandomizowane fazy I

W poniższej tabeli przedstawiono odpowiedzi 9 pacjentów (w wieku <21 lat) z CML na terapię dazatynibem zastosowanym w II linii leczenia po poprzedniej terapii imatynibem na podstawie publikacji Aplenc 2011.

Tabela. 9. Odpowiedź na leczenie dazatynibem u pacjentów z CML na podstawie publikacji Aplenc 2011

Nr pacjenta	Dawka (mg/m ²)	Wcześniejsze SCT	Status choroby przy wejściu do badania	Najlepsza odpowiedź	Liczba cykli do uzyskania najlepszej odpowiedzi	Całkowita liczba cykli
3	50	Nie	-	-	nd	2
10	50	Nie	Nawrót cytogenetyczny	Cytogenetyczna CR	3	3
17	65	Tak	Nawrót cytogenetyczny	Cytogenetyczna CR	3	22
20	65	Nie	Nawrót cytogenetyczny	Cytogenetyczna PR	1	2
24	85	Nie	Nawrót cytogenetyczny	Cytogenetyczna PR	1	2
25	85	Nie	Nawrót hematologiczny	Hematologiczna CR i cytogenetyczna PR	1	3
37	85	Nie	Nawrót cytogenetyczny	Cytogenetyczna CR	3	9
39	85	Nie	Nawrót cytogenetyczny	Minimalna odpowiedź cytogenetyczna	1	6
40	85	Nie	Nawrót cytogenetyczny	Niewielka odpowiedź cytogenetyczna	1	1

CR – całkowita odpowiedź

PR – częściowa odpowiedź

Wszystkich dziewięciu ocenianych pacjentów uzyskało odpowiedź na leczenie, u dwóch pacjentów wystąpiło zmniejszenie blastów w szpiku kostnym i niewielka lub minimalna odpowiedź cytogenetyczna. Mediana liczby cykli wyniosła trzy (1-20 cykli). Mediana czasu do uzyskania najlepszej odpowiedzi wyniosła trzy cykle (1-3 cykli) u pacjentów, którzy osiągnęli CR cytogenetyczny. U pięciu pacjentów z CML wykonano przeszczepienie komórek macierzystych po leczeniu dazatynibem. Dwóch pacjentów, którzy zakończyli badanie z powodu nietolerowanej toksyczności, leczono niższymi dawkami dazatynibu, a dwóch pacjentów nie miało dostępnych danych dotyczących późniejszego leczenia.

Kurosawa 2018 – badanie retrospektywne

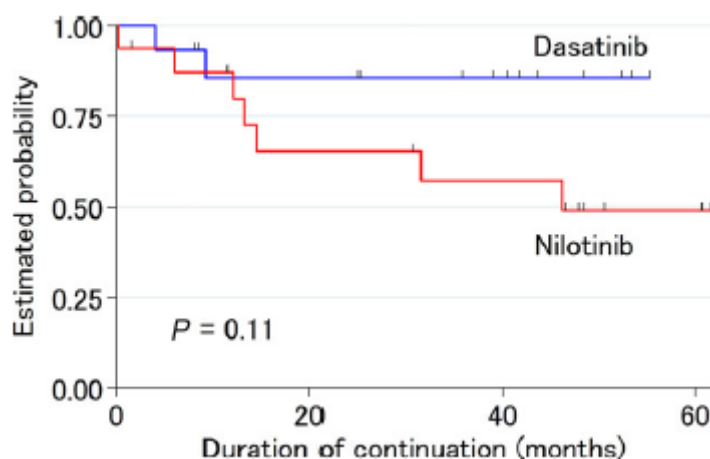
W badaniu przeprowadzono retrospektywną analizę 256 pacjentów w wieku <20 lat z diagnozą CML w latach 1996–2011 w Japonii, w tym łącznie 152 przypadki pacjentów, którzy otrzymali imatynib jako leczenie pierwszego rzutu. Z włączonych do analizy 152 pacjentów 31 zmieniło terapię z imatynibu na TKI drugiej generacji, przy czym 5 pacjentów otrzymało HSCT, a 26 kontynuowało terapię TKI. Łącznie w badaniu 15 pacjentów otrzymało dazatynib po terapii imatynibem. Mediana dawki dla dazatynibu wynosiła 61 mg/m² dziennie (zakres: 42–70 mg/m²). Wszyscy pacjenci leczeni dazatynibem osiągnęli lub utrzymywali CCyR, dwóch pacjentów przerwało leczenie dazatynibem i przeszło na terapię innym TKI, a trzech otrzymało HSCT (z powodu progresji do fazy blastycznej podczas leczenia imatynibem, słabej odpowiedzi na dazatynib i AE związanym z układem mięśniowo-szkieletowym). Nie stwierdzono progresji do fazy blastycznej i zaawansowanej na terapii dazatynibem. Jeden pacjent leczony dazatynibem zmarł z powodu powikłań po HSCT.

W poniższej tabeli przedstawiono odpowiedzi 15 pacjentów (w wieku <20 lat) na terapię dazatynibem zastosowanym w II linii leczenia po poprzedniej terapii imatynibem w ostatnim punkcie czasowym obserwacji (data ostatniej wizyty mieściła się w przedziale od marca 2012 r. do września 2014 r., a mediana czasu trwania obserwacji wynosił 64 miesiące (zakres: 24–143 miesiące), na podstawie publikacji Kurosawa 2018.

Tabela 10. W poniższej tabeli przedstawiono odpowiedzi 15 pacjentów (w wieku <20 lat) na terapię dazatynibem zastosowanym w II linii leczenia po uprzedniej terapii imatynibem w ostatnim punkcie czasowym obserwacji (data ostatniej wizyty mieściła się w przedziale od marca 2012 r. do września 2014 r., a mediana czasu trwania obserwacji wynosił 64 miesiące (zakres: 24–143 miesiące) [Kurosawa 2018].

Odpowiedź pacjenta w momencie rozpoczęcia terapii dazatynibem (N=15)	Odpowiedź na terapię dazatynibem zastosowanym w II linii leczenia po uprzedniej terapii imatynibem w ostatnim punkcie czasowym obserwacji (N=15)
BP	CCyR
CHR	CCyR
CHR	CMR
CHR	Nieznana
PCyR	CCyR
PCyR	MMR
PCyR	CMR (n = 2)
CCyR	CCyR (n = 2)
CCyR	MMR(n = 2)
MMR	MMR
MMR	CMR
Nieznany	MMR

Poniżej przedstawiono wykres z oszacowanymi prawdopodobieństwami kontynuacji leczenia dazatynibem i nilotynibem po terapii imatynibem bazujący na metodzie krzywych Kaplana-Meiera. Należy jednak podkreślić, że nilotynib nie stanowi komparatora dla dazatynibu w warunkach rozważanego RDTL.



Rysunek 6 Oszacowane prawdopodobieństwo kontynuacji leczenia dazatynibem i nilotynibem (metoda Kaplana-Meiera). Pacjenci, którzy przerwali leczenie w celu przeprowadzenia HSCT zostali ocenzeni

Zdaniem autorów publikacji, pod względem zapewnienia płynnego i szybkiego leczenia konieczne może być kontynuowanie leczenia dazatynibem jako drugiej linii TKI dla pacjentów opornych na lub nietolerujących imatynibu.

BEZPIECZEŃSTWO

CA180-226 – badanie nierandomizowane II fazy

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane związane z dazatynibem w populacji pediatrycznej z CML-CP ze stwierdzoną opornością na/nietolerancją imatynibu, na podstawie publikacji Gore 2018.

Tabela 11. Zdarzenia niepożądane związane z dazatynibem w populacji pediatrycznej z CML-CP ze stwierdzoną opornością na/nietolerancją imatynibu na podstawie publikacji Gore 2018 (N=29).

Zdarzenie niepożądane związane z dazatynibem	Dowolnego stopnia n (%)	Stopnia 3. lub 4. n (%)
Zdarzenie niepożądane (AEs)		
Ogółem	26 (90)	11 (38)
Nudności i/lub wymioty	9 (31)	0
Bóle mięśni lub bóle stawów	5 (17)	1 (3)
Zmęczenie	4 (14)	0
Wysypka	4 (14)	0
Biegunka	4 (14)	0
Krwotok	3 (10)	0
Wzrost kości i rozwój u dzieci	3 (10)	0
Duszność	3 (10)	0
Obrzęk powierzchowny	1 (3)	0
Zastoinowa niewydolność serca lub zaburzenia czynności serca	1 (3)	0
Obrzęk uogólniony	0	0
Choroby serca	0	0
Ból klatki piersiowej	0	0
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)		
Ogółem	5 (17)	5 (17)
Neutropenia	2 (7)	2 (7)
Anemia	1 (3)	1 (3)
Dysfunkcja lewej komory	1 (3)	0
Nieprawidłowa czynność wątroby	1 (3)	1 (3)
Infekcja	1 (3)	1 (3)
Przedawkowanie	1 (3)	0

W populacji pediatrycznej z CML-CP ze stwierdzoną opornością na/nietolerancją imatynibu zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia stwierdzono u 26 pacjentów (90%), a u 11. (38%) zdarzenia były w stopniu 3. lub 4. Najczęściej raportowane AEs dowolnego stopnia to nudności i/lub wymioty (31%), pozostałe AEs to bóle mięśni lub bóle stawów (17%), zmęczenie (14%), wysypka (14%), biegunka (14%), krwotok (10%), zdarzenia niepożądane związane ze wzrostem kości i rozwojem u dzieci (10%), duszność (10%), obrzęk powierzchowny (3%), zastoinowa niewydolność serca lub zaburzenia czynności serca (3%). Ciężkie zdarzenia niepożądane zgłoszono u 5 pacjentów (17%), w tym neutropenię (n=2), anemię, dysfunkcję lewej komory, nieprawidłową czynność wątroby, infekcję, przedawkowanie (po jednym zdarzeniu). Nie stwierdzono żadnego przypadku wysięku opłucnowego, wysięk osierdziowego, obrzęku płuc, nadciśnienia płucnego lub tętniczego nadciśnienia płucnego. Związane z dazatynibem zdarzenia niepożądane w zakresie wzrostu kości i rozwoju dzieci zostały zgrupowane razem i mają status danych niedojrzałych.

Zdarzenia w stopniu 1/2 odnotowano u pięciu na 113 pacjentów (4%) z CML-CP (populacja ogólna badania, w tym pacjenci nowo zdiagnozowani). Poważne zdarzenia niepożądane związane z dazatynibem zgłoszono u pięciu pacjentów (17%). Nie raportowano żadnych podejrzewanych, nieoczekiwanych poważnych działań niepożądanych. Stwierdzono jedno zdarzenie niepożądane związane z dazatynibem prowadzące do przerwania leczenia. (nadwrażliwość na lek 3. stopnia, która ustąpiła po odstawieniu leku).

W abstrakcie konferencyjnym **Patterson 2019** retrospektywnie oceniono wpływ dazatynibu na rozwój i funkcje endokryne populacji pediatrycznej z CML-CP ze stwierdzoną opornością na/nietolerancją imatynibu włączonej do próby CA180-226. Autorzy pracy wnioskują, że dazatynib nie wpływa lub ma minimalny wpływ na **BMI i densytometrię kości**.

CA180-018 – badanie nierandomizowane fazy I

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa dla populacji dzieci i młodzieży (1-21 r.) z CML-CP Ph+ i opornością na lub nietolerancją imatynibu na podstawie badania Zwaan 2013.

Tabela 92. Bezpieczeństwo na podstawie badania CA180-018 dla pacjentów CML w zależności od dawkowania, na podstawie badania Zwaan 2013.

	Liczba pacjentów (%)	
	60 mg/m ² (n=11)	80 mg/m ² (n=6)
Zdarzenia niepożądane (AEs)		
Poważne AEs	1 (9,1)	1 (16,7)
AEs prowadzące do zaprzestania leczenia	0	0
AEs 3-4 stopnia	4 (36,4)	2 (33,3)
Toksyczność ograniczająca dawkę	0	0
Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu		
Zatrzymanie płynów	1 (9,1)	1 (16,7)
Powierzchnowy obrzęk	1 (9,1)	1 (16,7)
Płyn w jamie opłucnej	0	0
Schorzenia kardiologiczne	0	1 (16,7)
Biegunka	0	4 (66,7)
Nudności / wymioty	4 (36,4)	3 (50)
Wysypka	2 (18,2)	3 (50)
Krwotok	1 (9,1)	0
Nieprawidłowości laboratoryjne 3-4 stopnia		
Neutropenia	1 (9,1)	3 (50)
Anemia	0	0
Trombocytopenia	2 (18,2)	0

Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u jednego pacjenta w każdej grupie. Zdarzenia niepożądane 3.-4. stopnia wystąpiły u 4 (36,4%) pacjentów w grupie otrzymującej dazatynib w dawce 60 mg, a u dwóch (33,3%) w grupie otrzymującej 80 mg. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym w grupie otrzymującej dazatynib w dawce 60 mg były nudności i wymioty – 4 pacjentów (36,4%), a w grupie wyższej dawki była to biegunka – 4 pacjentów (66,7%).

Kurosawa 2018 – badanie retrospektywne

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane u dzieci i młodzieży z CML (w wieku <20 lat) na terapię dazatynibem zastosowanym w II linii leczenia po uprzedniej terapii imatynibem raportowane w badaniu Kurosawa 2018

Tabela 13. Zdarzenia niepożądane u dzieci i młodzieży z CML (w wieku <20 lat) na terapię dazatynibem zastosowanym w II linii leczenia po uprzedniej terapii imatynibem na podstawie publikacji Kurosawa 2018

Zdarzenia niepożądane	Dazatynib (n=15)	
	Ogólne n(%)	3-4 stopnia n(%)
Toksyczność niehematologiczna		
Nudności/wymioty	3 (20)	0 (0)
Brak apetytu	2 (13)	0 (0)
Zmęczenie	3 (20)	0 (0)
Zdarzenia mięśniowo-szkieletowe		
Bóle mięśni	5 (33)	0 (0)
Ból stawów	7 (47)	1 ((6,7))
Ból głowy	2 (13)	0 (0)
Obrzęk	2 (13)	0 (0)
Wysypka/ łuszczenie skóry	3 (20)	0 (0)
Krwawienie z przewodu pokarmowego	2 (13)	0 (0)
Podwyższenie poziomu AST / ALT	2 (13)	0 (0)
Hiperbilirubinemia	0 (0)	0 (0)
Podwyższenie poziomu amylazy	2 (13)	0 (0)

Podwyższenie poziomu kinazy kreatynowej	3 (20)	1 (6,7)
Hipokaliemia	1 (6,7)	0 (0)
Podwyższenie poziomu lipazy	0 (0)	0 (0)
Podwyższenie poziomu trójglicerydów	0 (0)	0 (0)
Hipokalcemia	1 (6,7)	0 (0)
Hipofosfatemia	1 (6,7)	0 (0)
Wydłużenie interwału QTc	0 (0)	0 (0)
Toksyczność hematologiczna		
Anemia	2 (13)	0 (0)
Neutropenia	2 (13)	0 (0)
Trombocytopenia	3 (20)	0 (0)

Z powyższych danych wynika, że w grupie dzieci i młodzieży z CML (w wieku <20 lat) stosujących dazatynib w II linii leczenia po uprzedniej terapii imatynibem najczęściej raportowano bóle stawów (47%) i bóle mięśni (33%). Odnotowano dwa zdarzenia niepożądane stopnia 3-4.: ból stawów i podwyższony poziom kinazy kreatynowej.

3.2. Dodatkowe informacje

Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

Wystąpiono z prośbą o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano jedną opinię – Prof. dr hab. Jana Styczyńskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej.

Opinia Prof. dr hab. Jana Styczyńskiego: „Dostępna wiedza kliniczna jest ograniczona, natomiast badania in vitro pokazują wysoka skuteczność dazatynibu”.

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL):

- Najczęstsze zdarzenia niepożądane wg. ChPL

Występujące bardzo często ($\geq 1/10$): zakażenia (w tym bakteryjne, wirusowe, grzybicze, niespecyficzne), mielosupresja (w tym niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość), bóle głowy, krwotok, wysięk w jamie opłucnej, duszność, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, wysypka skórna, bóle kostno-mięśniowe, obrzęk obwodowy, zmęczenie, gorączka, obrzęk twarzy.

Występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): zapalenie płuc (w tym bakteryjne, wirusowe oraz grzybicze), zakażenia/zapalenie górnych dróg oddechowych, zakażenia wirusem Herpes (w tym cytomegalowirusem - CMV), zakażenia przewodu pokarmowego, posocznica/sepsa (w tym niezbyt częste przypadki zakończone zgonem), neutropenią z gorączką, zaburzenia łaknienia, hiperurykemia, depresja, bezsenność, neuropatia (w tym neuropatia obwodowa), zawroty głowy, zaburzenia smaku, senność, zaburzenia widzenia (w tym zaburzenia widzenia, zamglone widzenie i zmniejszenie ostrości wzroku), suchość oczu, szumy uszne, zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca, wysięk osierdziowy, zaburzenia rytmu serca (w tym tachykardia), kołatanie serca, nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienia twarzy, obrzęk płuc, nadciśnienie płucne, nacieki w płucach, zapalenie płuc, kaszel, krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie okrężnicy (w tym agranulocytowe zapalenie okrężnicy), zapalenie żołądka, zapalenie błony śluzowej (w tym zapalenie śluzówki/zapalenie jamy ustnej), niestrawność, wzdęcia, zaparcia, zaburzenia tkanek miękkich jamy ustnej, łysienie, zapalenie skóry (w tym wyprysk), świąd, trądzik, suchość skóry, pokrzywka, nadmierne pocenie się, bóle stawów, bóle mięśni, osłabienie mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa, skurcz mięśni, osłabienie, ból, ból w klatce piersiowej, obrzęk uogólniony, dreszcze, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, stłuczenia.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane opisane poniżej dotyczą ekspozycji na SPRYCEL stosowany w monoterapii, we wszystkich dawkach ocenianych w badaniach klinicznych (N=2900), w tym u 324 dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej, 2388 dorosłych pacjentów z opornością lub nietolerancją imatynibu z CML w fazie przewlekłej lub zaawansowanej, lub z Ph+ ALL oraz 188 dzieci i młodzieży.

U 2712 dorosłych pacjentów z CML w fazie przewlekłej, CML w fazie zaawansowanej lub z Ph+ ALL, mediana czasu leczenia wynosiła 19,2 miesiąca (zakres 0 do 93,2 miesiąca). W randomizowanym badaniu obejmującym

pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej mediana czasu leczenia wynosiła około 60 miesięcy. U 1618 dorosłych pacjentów z CML w fazie przewlekłej mediana czasu leczenia wynosiła 29 miesięcy (zakres 0 do 92,9 miesiąca). U 1094 dorosłych pacjentów z CML w fazie zaawansowanej lub Ph+ ALL mediana czasu leczenia wynosiła 6,2 miesiąca (zakres 0 do 93,2 miesiąca). Spośród 188 pacjentów w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży mediana czasu leczenia wynosiła 26,3 miesiąca (zakres 0 do 99,6 miesiąca). W podgrupie obejmującej 130 dzieci i młodzieży z CML w fazie przewlekłej leczonych produktem SPRYCEL mediana czasu leczenia wynosiła 42,3 miesiąca (zakres 0,1 do 99,6 miesiąca).

U większości pacjentów leczonych produktem SPRYCEL w pewnym okresie leczenia występowały działania niepożądane. W ogólnej populacji 2712 pacjentów leczonych produktem SPRYCEL, u 520 (19%) pacjentów wystąpiły działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu SPRYCEL u dzieci i młodzieży z Ph+ CML CP był podobny do profilu bezpieczeństwa w populacji dorosłych, bez względu na postać farmaceutyczną, z wyjątkiem braku opisanych przypadków wysięku osierdziowego, wysięku opłucnowego, obrzęku płuc czy nadciśnienia płucnego u dzieci i młodzieży. Ze 130 dzieci i młodzieży z CML CP leczonych produktem SPRYCEL u 2 (1,5%) wystąpiły działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

- Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL

Klinicznie istotne interakcje

Dazatynib jest substratem i inhibitorem cytochromu P450 (CYP3A4). Dlatego istnieje możliwość wystąpienia interakcji z innymi równocześnie stosowanymi produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie przez CYP3A4 lub takimi, które wpływają na jego aktywność.

Jednoczesne stosowanie dazatynibu i innych produktów leczniczych lub substancji, które silnie hamują CYP3A4 (np. ketokonazolu, itraconazolu, erytromycyny, klarytromycyny, rytonawiru, telitromycyny, soku grejpfrutowego) może zwiększać ekspozycję na dazatynib. Dlatego, nie zaleca się stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 u pacjentów przyjmujących dazatynib,

Jednoczesne stosowanie dazatynibu i leków, które indukują CYP3A4 (np. deksametazonu, fenytoiny, karbamazepiny, ryfampicyny, fenobarbitalu lub produktów roślinnych zawierających ziela dziurawca [*Hypericum perforatum*]) może znacznie zmniejszyć ekspozycję na dazatynib, zwiększając potencjalnie ryzyko niepowodzenia terapeutycznego. Dlatego u pacjentów otrzymujących dazatynib należy stosować inne, alternatywne produkty lecznicze, o słabszym działaniu indukującym CYP3A4.

Jednoczesne stosowanie dazatynibu i substratów CYP3A4 może zwiększyć ekspozycję na substrat CYP3A4. Dlatego, należy zachować ostrożność stosując dazatynib równocześnie z substratami CYP3A4 o wąskim zakresie terapeutycznym, takimi jak astemizol, terfenadyna, cisapryd, pimozyd, chinidyna, beprydyl lub alkaloidy sporyszu (ergotamina, dihydroergotamina).

Jednoczesne stosowanie dazatynibu i antagonistów receptora H₂ (np. famotydyny), inhibitorów pompy protonowej (np. omeprazolu), lub wodorotlenku aluminium/wodorotlenku magnezu może zmniejszyć ekspozycję na dazatynib. Dlatego, nie zaleca się stosowania antagonistów receptora H₂ i inhibitorów pompy protonowej, a leki zawierające wodorotlenek aluminium/wodorotlenek magnezu powinny być podawane do 2 godzin przed lub w 2 godziny po podaniu dazatynibu.

Szczególne populacje

Na podstawie wyników badań farmakokinetycznych, po jednorazowym podaniu, pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim mogą otrzymywać zalecaną dawkę początkową (patrz punkt 5.2). Ze względu na ograniczenia tego badania, zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania dazatynibu pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

Stosowanie dazatynibu wiąże się z wystąpieniem niedokrwistości, neutropenii oraz małopłytkowości. Do ich wystąpienia dochodzi wcześniej i częściej u pacjentów z CML w fazie zaawansowanej lub z Ph+ ALL, niż u pacjentów z CML w fazie przewlekłej. U dorosłych pacjentów z CML w fazie zaawansowanej lub z Ph+ ALL leczonych dazatynibem w monoterapii badanie morfologii krwi z rozmazem (ang. complete blood counts, CBCs) należy wykonywać co tydzień w trakcie pierwszych 2 miesięcy leczenia, a następnie co miesiąc lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. U dorosłych oraz u dzieci i młodzieży z CML w fazie przewlekłej badanie morfologii krwi z rozmazem należy wykonywać co 2 tygodnie przez 12 tygodni, a następnie co 3 miesiące lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. U dzieci i młodzieży z Ph+ ALL leczonych dazatynibem w skojarzeniu z chemioterapią badanie CBC należy wykonywać przed rozpoczęciem każdego bloku chemioterapii, a także zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W trakcie konsolidacyjnych bloków chemioterapii badanie CBC

należy wykonywać co 2 dni aż do czasu ustąpienia objawów. Zahamowanie czynności szpiku kostnego jest zasadniczo odwracalne i ustępowało po tymczasowym wstrzymaniu podawania dazatynibu lub po zmniejszeniu dawki.

Krwawienie

U pacjentów z CML w fazie przewlekłej (n=548), krwawienie stopnia 3. lub 4. wystąpiło u 5 pacjentów (1%) otrzymujących dazatynib. W badaniach klinicznych u pacjentów z CML w fazie zaawansowanej, otrzymujących zalecaną dawkę leku SPRYCEL (n=304), ciężkie krwawienie w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) wystąpiło u 1% pacjentów. W jednym przypadku zakończyło się ono zgonem, a związane było z małopłytkowością stopnia 4. według kryteriów CTC (ang. Common Toxicity Criteria). Krwawienie z przewodu pokarmowego stopnia 3. lub 4. wystąpiło u 6% pacjentów z CML w fazie zaawansowanej i w większości przypadków konieczne było przerwanie leczenia i podanie preparatów krwi. Inne krwawienia stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 2% pacjentów z CML w fazie zaawansowanej. Większość działań niepożądanych związanych z krwawieniem u tych pacjentów związanych było zazwyczaj z małopłytkowością stopnia 3. lub 4.

Ponadto, badania z zastosowaniem płytek krwi w warunkach in vitro i in vivo sugerują, że stosowanie produktu SPRYCEL wpływa w odwracalny sposób na aktywację płytek.

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których konieczne jest stosowanie produktów leczniczych hamujących czynność płytek krwi lub przeciwzakrzepowych.

Retencja płynów

Dazatynib powoduje retencję płynów. W badaniu III fazy u pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej, retencję płynów stopnia 3. lub 4. obserwowano u 13 pacjentów (5%) w badanej grupie stosującej dazatynib i u 2 pacjentów (1%) w badanej grupie stosującej imatynib po co najmniej 60 miesiącach obserwacji (patrz punkt 4.8). Spośród wszystkich pacjentów z CML w fazie zaawansowanej leczonych lekiem SPRYCEL ciężka retencja płynów wystąpiła u 32 pacjentów (6%) otrzymujących SPRYCEL w zalecanej dawce (n=548). W badaniach klinicznych u pacjentów z CML w fazie zaawansowanej lub Ph+ ALL otrzymujących SPRYCEL w zalecanej dawce (n=304), retencję płynów stopnia 3. lub 4. obserwowano u 8% pacjentów, włącznie z wysiękiem w jamie opłucnej stopnia 3. lub 4. u 7% oraz do osierdzia u 1% pacjentów. Wśród tych pacjentów, niekardiogeny obrzęk płuc stopnia 3. lub 4. i nadciśnienie płucne obserwowano u 1% pacjentów.

U pacjentów z objawami przypominającymi wysięk w jamie opłucnej, takimi jak duszność oraz suchy kaszel, należy wykonać zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej. W przypadku wysięku w jamie opłucnej stopnia 3. lub 4. konieczny może być drenaż jamy opłucnej i podanie tlenu. Działania niepożądane związane z retencją płynów były zazwyczaj leczone objawowo, lekami moczopędnymi i krótkimi kursami glikokortykosteroidów. U pacjentów w wieku 65 lat i starszych wystąpienie wysięku opłucnowego, duszności, kaszlu, wysięku osierdziowego i zastoinowej niewydolności serca jest bardziej prawdopodobne niż u młodszych pacjentów i dlatego należy ich dokładnie monitorować.

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP)

TNP (przedwłośniczkowe tętnicze nadciśnienie płucne potwierdzone poprzez cewnikowanie prawej komory i przedsionka serca) zgłaszano w związku z leczeniem dazatynibem. W tych przypadkach TNP było zgłaszane po rozpoczęciu leczenia dazatynibem, w tym po ponad roku leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia dazatynibem należy ocenić, czy u pacjentów nie występują objawy podstawowej choroby sercowo-płucnej. U każdego pacjenta z objawami choroby serca należy wykonać badanie echokardiograficzne na początku leczenia oraz rozważyć jego wykonanie u pacjentów z czynnikami ryzyka choroby serca lub płuc. U pacjentów, u których po rozpoczęciu leczenia wystąpiła duszność i zmęczenie, należy ocenić czynniki etiologiczne, w tym wysięk w jamie opłucnej, obrzęk płuc, niedokrwistość lub nacieki w płucach. Zgodnie z zaleceniami dotyczącymi postępowania w przypadku niehematologicznych działań niepożądanych, należy zmniejszyć dawkę dazatynibu lub przerwać leczenie podczas przeprowadzania oceny. W przypadku niestwierdzenia innej przyczyny albo braku poprawy po przerwaniu leczenia lub zmniejszeniu dawki leku należy rozważyć rozpoznanie TNP. Sposób diagnozowania powinien być zgodny z wytycznymi dotyczącymi standardowego postępowania. W przypadku potwierdzenia TNP, należy na stałe zaprzestać leczenia dazatynibem. Dalszą obserwację należy przeprowadzać zgodnie z wytycznymi dotyczącymi standardowego postępowania. U pacjentów z TNP leczonych dazatynibem obserwowano poprawę parametrów hemodynamicznych i klinicznych po zaprzestaniu leczenia tym lekiem.

Wydłużenie odstępu QT

Z badań in vitro wynika, że dazatynib może wydłużać czas repolaryzacji komórek serca (odstęp QT). W badaniu III fazy u pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej, obejmującym 258 pacjentów leczonych

dazatynibem i 258 pacjentów leczonych imatynibem z co najmniej 60-miesięczną obserwacją, wydłużenie odcinka QTc jako działanie niepożądane stwierdzono u 1 pacjenta (<1%) w każdej z grup. Mediana zmian QTcF w porównaniu z wartościami wyjściowymi wynosiła 3,0 msec u pacjentów leczonych dazatynibem w porównaniu do 8,2 msec u pacjentów leczonych imatynibem. U jednego pacjenta (<1%) w każdej z grup stwierdzono QTcF > 500 msec. W badaniach klinicznych II fazy przeprowadzonych u 865 chorych na białaczkę, leczonych dazatynibem, średnia zmiana odcinka QTc w porównaniu z wartościami wyjściowymi, obliczonego zgodnie z wzorem Fridericia'a (QTcF) wynosiła 4 - 6 msec; górne 95% przedziału ufności dla wszystkich średnich zmian w porównaniu z wartościami wyjściowymi wynosił < 7 msec. U 15 (1%) z 2182 pacjentów z opornością lub nietolerancją na wcześniejsze leczenie imatynibem, którzy otrzymywali dazatynib w badaniach klinicznych zgłoszono wydłużenie QTc jako działanie niepożądane. U dwudziestu jeden z tych pacjentów (1%) obserwowano wydłużenie QTcF > 500 msec.

U pacjentów, którzy mają wydłużony odstęp QTc lub, u których może dojść do jego wydłużenia należy stosować dazatynib z ostrożnością. Pacjenci ci to osoby z hipokalemią lub hipomagnezemią, z wrodzonym wydłużeniem odstępu QT, pacjenci przyjmujący produkty lecznicze przeciwartymiczne lub inne produkty lecznicze, które powodują wydłużenie odstępu QT, a także osoby leczone dużą dawką skumulowaną antracykliny. Przed podaniem dazatynibu należy uzupełnić niedobór potasu oraz magnezu.

Działania niepożądane związane z sercem

Dazatynib badano w randomizowanym badaniu klinicznym u 519 pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej, obejmującym pacjentów z chorobami serca w wywiadzie. U pacjentów otrzymujących dazatynib stwierdzono działania niepożądane związane z sercem, takie jak zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca, wysięk osierdziowy, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, wydłużenie odstępu QT i zawał serca (w tym zakończony zgonem). Działania niepożądane związane z sercem występowały dużo częściej u pacjentów z czynnikami ryzyka lub chorobą serca w wywiadzie. Pacjentów z czynnikami ryzyka (np. nadciśnienie, hiperlipidemia, cukrzyca) lub z chorobą serca w wywiadzie (np. wcześniejsza przeszczepiona interwencja wieńcowa, udokumentowana choroba naczyń wieńcowych) należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych związanych z niewydolnością serca, takich jak ból w piersiach, skrócenie oddechu i obfite pocenie się.

Jeśli wystąpią ww. objawy podmiotowe i przedmiotowe, zaleca się aby lekarz przerwał podawanie dazatynibu i rozważył konieczność zastosowania alternatywnego, swoistego leczenia CML. Po powrocie do zdrowia, przed wznowieniem podawania dazatynibu, należy wykonać ocenę czynnościową. Dazatynib można podać w niezmienionej dawce w przypadku działań niepożądanych łagodnych do umiarkowanych (\leq stopnia 2.), a w przypadku ciężkich działań niepożądanych (\geq stopnia 3.) w zmniejszonej dawce. Pacjentów kontynuujących leczenie należy okresowo badać.

Pacjenci z niewyrównaną lub poważną chorobą układu sercowo-naczyniowego nie byli włączani do badań klinicznych.

Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. thrombotic microangiopathy, TMA)

Inhibitory kinazy tyrozynowej BCR-ABL związane były z mikroangiopatią zakrzepową (TMA), w tym zgłoszenia pojedynczych przypadków dla produktu SPRYCEL. Jeśli u pacjenta stosującego produkt SPRYCEL wyniki badań laboratoryjnych lub klinicznych wskazują na wystąpienie TMA, należy przerwać leczenie produktem SPRYCEL i przeprowadzić dokładną ocenę TMA, w tym oznaczenie aktywności ADAMTS13 (ang. a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motif) i przeciwciał przeciwko ADAMTS13. Nie należy wznowiać leczenia produktem SPRYCEL w przypadku zwiększonego miana przeciwciał przeciwko ADAMTS13 w połączeniu z niską aktywnością ADAMTS13.

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

U pacjentów będących przewlekłymi nosicielami wirusa zapalenia wątroby typu B dochodziło do reaktywacji zapalenia wątroby po otrzymaniu przez nich inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta. U pacjentów należy wykonać badania pod kątem zakażenia wirusem HBV przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym SPRYCEL. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z dodatnim wynikiem badania serologicznego w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B (w tym u pacjentów z aktywną chorobą) i w przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia wirusem HBV w trakcie leczenia należy skonsultować się z ekspertami ds. chorób wątroby i leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B. Nosiciele wirusa HBV, którzy wymagają leczenia produktem leczniczym SPRYCEL, powinni być poddawani ścisłej obserwacji pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia wirusem HBV w trakcie całego okresu leczenia i przez kilka miesięcy po jego zakończeniu.

Wpływ na wzrost i rozwój dzieci i młodzieży

W badaniach z udziałem dzieci i młodzieży oceniających stosowanie produktu SPRYCEL u pacjentów z Ph+ CML CP z opornością lub nietolerancją imatynibu oraz u dzieci i młodzieży z Ph+ CML CP dotychczas nieleczonych, po co najmniej 2 latach leczenia zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, dotyczące wzrostu kości i rozwoju, zgłoszono u 6 (4,6%) pacjentów, przy czym jedno z nich miało nasilenie ciężkie (opóźnienie wzrostu stopnia 3). Te 6 przypadków obejmowało opóźnienie zrastania się nasad kości, osteopenię, opóźnienie wzrostu i ginekomastię. Wyniki te są trudne do zinterpretowania w kontekście chorób przewlekłych, takich jak CML i wymagają długotrwałej obserwacji.

W badaniach z udziałem dzieci i młodzieży oceniających stosowanie produktu SPRYCEL w skojarzeniu z chemioterapią u dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną Ph+ ALL, po maksymalnie 2 latach leczenia zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, dotyczące wzrostu kości i rozwoju, zgłoszono u 1 (0,6%) pacjenta. Była to osteopenia stopnia 1.

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

URPL

Komunikat z 29.07.2011 r. do pracowników ochrony zdrowia dotyczący związku pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego Sprycel (dazatynib) a występowaniem tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP).

W okresie od czerwca 2006 r. do grudnia 2010 r. zidentyfikowano 51 przypadków nadciśnienia płucnego, w tym 12 przedwłośniczkowego TNP. Aby zminimalizować ryzyko wystąpienia TNP należy zastosować postępowanie diagnostyczne w zakresie chorób serca, a w przypadku wystąpienia duszności i zmęczenia przerwać leczenie dazatynibem lub zmniejszyć jego dawkę. W przypadku potwierdzenia TNP, należy na stałe zaprzestać leczenia dazatynibem.

EMA

Informacje przedstawione przez EMA z 29.07.2011 r.:

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

FDA

Komunikat z 10.11.2011 r. o możliwości wystąpienia tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z leczeniem dazatynibem. W związku z tym przed rozpoczęciem leczenia oraz w jego trakcie rekomendowana jest ocena objawów wskazujących na istnienie choroby sercowo-płucnej. W przypadku wystąpienia tętniczego nadciśnienia płucnego leczenie dazatynibem powinno zostać przerwane.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Sprycel jest zarejestrowany m.in. w leczeniu dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia w fazie przewlekłej (ang. Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukaemia in chronic phase, Ph+ CML CP) lub Ph+ CML CP w przypadku oporności lub nietolerancji na poprzednie leczenie, w tym leczenie imatynibem.

Wnioskowane wskazanie to przewlekła białaczka szpikowa Ph+ (ICD10: C92.1) u pacjenta pediatrycznego z obecnością mutacji G250E, w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: pacjentka w wieku 12 lat, leczona imatynibem; wykazano oporność na leczenie imatynibem, bosutynibem oraz nilotynibem; mutacja G250E domeny kinazowej BCR-ABL; leczenie dazatynibem od 18.10.2019 z dobrym efektem (bardzo dobra reakcja molekularna i cytogenetyczna).

Europejska Agencja Leków (EMA) uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Sprycel przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w UE.

W związku z powyższym, relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna, można zatem założyć, że pozytywna ocena dotyczy również wskazania ocenianego w niniejszym raporcie.

Wystąpiono z prośbą o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano jedną opinię –Prof. dr hab. Jana Styczyńskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej.

Opinia Prof. dr hab. Jana Styczyńskiego odnośnie relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii: „Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii lekowej wydaje się być wysoka (...)”.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

Rekomendacje kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia na przewlekłą białaczkę szpikową Ph+, w dniu 9 czerwca 2020 r. przeszukano strony internetowe następujących organizacji:

- polskie: PTOK - <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>; PBS - <https://spbs.com.pl/>
- ogólnoeuropejskie: ESMO - <https://www.esmo.org/guidelines/>
- amerykańskie: NCCN - <https://www.nccn.org/>

Przeprowadzono również wyszukiwanie niesystematyczne przy użyciu wyszukiwarki internetowej, z zastosowaniem słów kluczowych w języku polskim i angielskim: przewlekła białaczka szpikowa oraz zalecenia/rekomendacje/standardy/wytyczne/konsensus; chronic myleoid leukemia oraz european/international/world, guideline/recommendation/management/consensus.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 wytycznych: polskie PTOK z 2020 r., polskie PALG z 2013 r., europejskie EuropeanLeukemia Net 2020, europejskie ESMO z 2017 r., amerykańskie NCCN z 2020 r. oraz Children's Oncology Group (COG) CML Working Group z 2019 r. Jedynie ostatnia rekomendacja odnosiła się do populacji pediatrycznej.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w przewlekłej białaczce szpikowej

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	
PTOK 2020 Polska	Zalecenia dotyczące terapii przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej (kategoria zaleceń: IA)	
	Typ/faza choroby	Rekomendacja
	<i>Leczenie pierwszej linii</i>	
	Wszyscy pacjenci	Imatynib 400 mg/d. lub dazatynib 100 mg/d. albo nilotynib 2 × 300 mg/d.
	<i>Leczenie drugiej linii</i>	
	Nietolerancja lub niepowodzenie* Imatynibu Dazatynibu Nilotynibu Niepowodzenie — wszyscy pacjenci	Dazatynib 100 mg/d. lub nilotynib 2 × 400 mg/d. a bo bosutynib 500 mg/d. Nilotynib 2 × 400 mg/d. lub bosutynib 500 mg/d. Dazatynib 100 mg/d. lub bosutynib 500 mg/d. allo-HSCT u chorych z progresją do fazy akceleracji albo kryzy blastycznej lub z mutacją T315I**
	<i>Leczenie trzeciej linii</i>	
	Nietolerancja lub niepowodzenie* Dazatynibu Nilotynibu Bosutynibu Niepowodzenie — wszyscy pacjenci	Ponatynib 45 mg/d., nilotynib 2 × 400 mg/d. lub bosutynib 500 mg/d. Ponatynib 45 mg/d., dazatynib 100 mg/d. lub bosutynib 500 mg/d. Ponatynib 45 mg/d., dazatynib 100 mg/d. lub nilotynib 2 × 400 mg/d. allo-HSCT**
	*Jeżeli przyczyną niepowodzenia jest wykryta mutacja ABL1, to w wyborze leku należy wziąć pod uwagę jej wrażliwość. Potwierdzoną w badaniach klinicznych oporność na dazatynib wykazują mutacje T315I/A, F317L i V299L, na nilotynib oporne są mutacje T315I, Y253H/F, E255V/K oraz F359V, a na bosutynib — mutacje T315I/A, V299L i E255V/K. Jeżeli przyczyną niepowodzenia jest obniżenie poziomu transkryptu po pierwszych 3 miesiącach do ≥ 10%, to zmiany leczenia należy dokonać po potwierdzeniu tego wyniku, najpóźniej w 6. miesiącu terapii; **u chorych niekwalifikujących się do przeszczepiania allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplant) należy rozważyć leczenie ponatynibem	
	Aktualne cele leczenia CML obejmują zapobieganie progresji do bardziej zaawansowanych faz choroby, eliminację ryzyka zgonu z powodu CML, osiągnięcie przeżycia o długości charakteryzującej zdrową populację oraz zapewnienie chorym optymalnej jakości życia, porównywalnej z osobami zdrowymi	
Wybrane leczenie należy kontynuować, jeśli po 3 miesiącach uzyska się przynajmniej minimalną odpowiedź cytogenetyczną (minCyR, minimal cytogenetic response), po 6 miesiącach CCyR, a po 12 miesiącach MMR. W przypadku niepowodzenia należy rozważyć allo-HSCT, które można poprzedzić próbą leczenia ponatynibem.		
Zastosowanie ponatynibu w III linii leczenia (po niepowodzeniu terapii imatynibem i jednym z TKI II generacji) (IA) stwarza istotnie większą szansę na uzyskanie CCyR niż podawanie kolejnego TKI II generacji.		
W przypadku wykrycia mutacji genu ABL: Y253H/F, E255V/K oraz F359V preferowany jest dazatynib , w przypadku mutacji genu ABL: T315A, F317L i V299L zaś — nilotynib. Bosutynib jest skuteczny u chorych z		

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje										
	<p>mutacją F317L (oporną na dazatynib) i F359V (oporną na nilotyn b), mała wrażliwość na ten lek charakteryzuje komórki z mutacją E255K/V, T315I/A oraz V299L(IIA). Ponatyn b (Iclusig) (TKI III generacji) może być skuteczny u chorych z mutacją T315I, a także u pacjentów bez tej mutacji, u których stwierdzono oporność lub nietolerancję leczenia dazatynibem albo nilotynibem i dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest optymalną opcją leczenia. Jeżeli mutacja ABL nie zostanie wykryta, wybór leku powinien uwzględniać profil działań niepożądanych najczęściej się pojawiających oraz niosących ze sobą istotne zagrożenie życia.</p>										
<p>NCCN 2020 USA</p>	<p>Rekomendacje oparte na mutacji BCR-ABL1: Pacjenci z opornością na pierwszą terapię imatynibem powinni być leczeni w II linii bozutyn bem, dazatyn bem lub nilotyn bem, biorąc pod uwagę mutację BCR-ABL1. Pacjenci z opornością na pierwszą terapię z bozutynibem, dazatyn bem lub nilotynibem powinni być leczeni w II linii alternatywnymi lekami TKI (inny niż imatynib), biorąc pod uwagę mutację BCR-ABL1. Trwałość tych odpowiedzi jest często ograniczona. Ponatynib powinno się rozważyć u pacjentów z CML i mutacją T315I oraz w przypadkach, kiedy inne leki TKI nie są wskazane. Tabela poniżej przedstawia mutacje BCR-ABL1, które nie powinny być leczone: bozutynibem, dazatynibem lub nilotyn bem w II linii terapii.</p> <table border="1" data-bbox="391 656 1445 808"> <thead> <tr> <th data-bbox="391 656 914 683">Terapia</th> <th data-bbox="914 656 1445 683">Przeciwwskazane mutacje</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="391 683 914 710">Bosutynib</td> <td data-bbox="914 683 1445 710">T315I, V299L, G250E lub F317L</td> </tr> <tr> <td data-bbox="391 710 914 736">Dazatynib</td> <td data-bbox="914 710 1445 736">T315I/A, V299L lub F317L/V/I/C</td> </tr> <tr> <td data-bbox="391 736 914 763">Nilotyn b</td> <td data-bbox="914 736 1445 763">T315I, Y253H, E255K/V, F359V/C/I lub G250E</td> </tr> <tr> <td data-bbox="391 763 914 808">Ponatynib, omacetaxine, allo-HCT lub badania kliniczne</td> <td data-bbox="914 763 1445 808">Żadna</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wszystkie zalecenia 2A, o ile nie wskazano inaczej. 2A. Zalecenie na podstawie niższej jakości dowodów naukowych, szeroki konsensus NCCN ws. stosowania interwencji.</p>	Terapia	Przeciwwskazane mutacje	Bosutynib	T315I, V299L, G250E lub F317L	Dazatynib	T315I/A, V299L lub F317L/V/I/C	Nilotyn b	T315I, Y253H, E255K/V, F359V/C/I lub G250E	Ponatynib, omacetaxine, allo-HCT lub badania kliniczne	Żadna
Terapia	Przeciwwskazane mutacje										
Bosutynib	T315I, V299L, G250E lub F317L										
Dazatynib	T315I/A, V299L lub F317L/V/I/C										
Nilotyn b	T315I, Y253H, E255K/V, F359V/C/I lub G250E										
Ponatynib, omacetaxine, allo-HCT lub badania kliniczne	Żadna										
<p>EuropeanLeukemia Net 2020 (Europa)</p>	<p>I linia leczenia Aktualnie dostępne są 4 TKI, które zostały zarejestrowane w I linii CML przez FDA i EMA: imatynib, dazatyn b, nilotyn b i bozutynib. Kolejnym TKI jest radotin b, jednak jest on zatwierdzony jedynie w Korei Południowej. II linia leczenia Wszystkie leki TKI stosowane w pierwszej linii leczenia są możliwe do zastosowania także w ramach II linii, W przypadku braku mutacji KD BCR-ABL1 brak jest wyraźnych rekomendacji dla konkretnego TKI drugiej generacji: wszystkie TKI w drugiej linii są skuteczne, ale nie ma badań porównujących ich ze sobą. Kryteria w wyborze TKI w drugiej linii są prawie całkowicie zależne od pacjenta, w kontekście wieku, chorób współistniejących, toksyczności pierwszego TKI itp. Leczenie >2 linii Brak jest badań porównawczych dot. leków TKI i w wyborze leku w III linii i kolejnych należy kierować się, jeśli to możliwe profilem wrażliwości określonych mutacji KD BCRABL1, w szczególności mutacja T315I, gdzie ty ko ponatynib jest skuteczny. Allo-SCT jest ważną opcją dla pacjentów opornych lub nietolerujących dwa lub więcej TKI i dla ok. 6% pacjentów, którzy nadal przechodzą na BP. PEG-IFNα w połączeniu z TKI może przyspieszyć lub pogłębić odpowiedź molekularną, ale obecnie pozostaje badany. Rekomendowane TKI w zależności od mutacji BCRABL1</p> <table border="1" data-bbox="391 1467 1061 1610"> <tbody> <tr> <td data-bbox="391 1467 742 1500">Ponatynib</td> <td data-bbox="742 1467 1061 1500">T315I</td> </tr> <tr> <td data-bbox="391 1500 742 1534">Nilotyn b, bosutynib, ponatynib</td> <td data-bbox="742 1500 1061 1534">F317L/V/I/C, T315A</td> </tr> <tr> <td data-bbox="391 1534 742 1568">Nilotyn b, ponatynib</td> <td data-bbox="742 1534 1061 1568">V299L</td> </tr> <tr> <td data-bbox="391 1568 742 1610">Dazatynib, bosutynib, ponatynib</td> <td data-bbox="742 1568 1061 1610">Y253H, E255V/K, F359V/I/C</td> </tr> </tbody> </table> <p>Nie określono siły rekomendacji.</p>	Ponatynib	T315I	Nilotyn b, bosutynib, ponatynib	F317L/V/I/C, T315A	Nilotyn b, ponatynib	V299L	Dazatynib, bosutynib, ponatynib	Y253H, E255V/K, F359V/I/C		
Ponatynib	T315I										
Nilotyn b, bosutynib, ponatynib	F317L/V/I/C, T315A										
Nilotyn b, ponatynib	V299L										
Dazatynib, bosutynib, ponatynib	Y253H, E255V/K, F359V/I/C										

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p>COG CML Working Group 2019 Kanada, USA</p>	<p>Nie zaleca się stosowania skali Sokala, Hasforda i EUTOS do oceny ryzyka lub do podejmowania decyzji terapeutycznych u dzieci z CML.</p> <p>W zależności od dostępności, w I linii można zastosować imatynib (340 mg/m²/dobę, max. dawka 600 mg), dazatynib (60 mg/m² raz na dobę, max. dawka 100 mg) lub nilotynib (460 mg/m²/dobę w dwóch podzielonych dawkach). Dawka TKI powinna być dostosowana do powierzchni ciała, ale nie należy przekraczać maksymalnej dawki.</p> <p>Odpowiedź na leczenie TKI jest określana przez pomiar odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej oraz molekularnej.</p> <p>W razie niepowodzenia leczenia (utrata wcześniejszej odpowiedzi lub progresja do AP lub BP) zaleca się wykonanie analizy mutacji, w celu osiągnięcia kamieni milowych terapii (odpowiedź suboptymalna).</p> <p>Zaleca się przejście na inny TKI w przypadku nietolerancji, toksyczności, oporności lub niepowodzenia terapii na inny TKI.</p> <p>U pacjentów pediatrycznych zaleca się w przypadku progresji do BP lub AP, wykonanie SCT. Zabieg można rozważyć także u pacjentów, u których terapia dwoma TKI się nie powiodła lub wystąpiła nietolerowana toksyczność na TKI.</p> <p>Nie określono siły rekomendacji.</p>
<p>ESMO 2017 Europa</p>	<p><u>Pierwsza linia</u> w fazie przewlekłej – imatynib, nilotyn b, dazatynib.</p> <p><u>Druga linia</u>, w przypadku nietolerancji TKI z pierwszej linii – imatyn b, nilotynib, dazatynib, bosutyn b.</p> <p><u>Druga linia</u>, w przypadku niepowodzenia imatynibu – nilotynib, dazatynib, bosutynib, ponatynib.</p> <p><u>Druga linia</u>, po niepowodzeniu nilotynibu lub dazatynibu – nilotynib, dazatynib, bosutynib, ponatynib.</p> <p><u>Trzecia linia</u> (niepowodzenie lub nietolerancja TKI w drugiej linii) – dowolny z pozostałych TKI.</p> <p>W przypadku mutacji T315I – ponatynib.</p> <p>Wytyczne wymieniają również wysokie dawki imatyn bu lub stosowanie TKI w skojarzeniu (np. z interferonem alfa) w pierwszej linii leczenia. Allo-HSCT do rozważenia na każdym etapie leczenia. W pierwszej linii i w przypadku nietolerancji pierwszego TKI przeprowadzenie allo-HSCT opisano jako „investigation warranted”, w kolejnych liniach jako „consideration in many cases”. Allo-HSCT stanowi jedyną opcję mogącą doprowadzić do wyleczenia w fazie przełomu blastycznego.</p> <p>Dostępne opcje leczenia to: imatynib, nilotynib, dazatynib, bosutyn b lub ponatynib [V, A]. Ponatynib powinno się rozważyć u pacjentów z CML i mutacją T315I oraz w przypadkach, kiedy inne leki TKI nie są wskazane.</p> <p>Siła zaleceń opisana w rekomendacji odnosi się do wyboru pomiędzy TKI lub do zaleceń szczegółowych</p>
<p>PALG 2013 Polska</p>	<p>W pierwszej linii imatynib, dazatynib lub nilotyn b. Leczenie za pomocą hydroksymocznika jest dopuszczalne jedynie przez krótki czas, a także u chorych, u których leczenie TKI nie jest zalecane. Podawanie interferonu alfa jest opcją leczenia dla kobiet w ciąży.</p> <p><u>W drugiej linii</u> leczenia dazatynib, nilotynib lub bosutynib. Allo-HSCT u chorych z progresją do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej, lub z mutacją T315I.</p> <p><u>W trzeciej linii</u> nilotynib, bosutynib lub dazatynib, allo-HSCT.</p> <p>W fazie akceleracji imatynib, dazatynib i nilotynib, następnie allo-HSCT.</p> <p>W fazie kryzy blastycznej imatynib, dazatynib, następnie polichemioterapia przewidziana dla ostrych białaczek mieloblastycznych (AML) lub limfoblastycznych (ALL).</p> <p>Nie określono siły rekomendacji.</p>

Eksperci

Zgodnie z opinią eksperta ankietowanego przez Agencję, Prof. dr hab. Jana Styczyńskiego, obecnie stosowane są następujące technologie medyczne we wnioskowanym wskazaniu:

„Nie ma innej metody. Teoretyczną opcją może być zastosowanie innego inhibitora kinazy tyrozynowej: ponatynibu.”

Istnienie alternatywnych technologii możliwych do zastosowania w danym wskazaniu

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych – zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach.

W przypadku pacjenta wykazano oporność na inne dostępne TKI, tj. imatynib, bosutynib oraz nilotynibem. W związku z czym, w danym wskazaniu wyczerpano możliwość zastosowania dostępnych alternatywnych wobec dazatynibu technologii.

Wykluczono alternatywne technologie takie jak omacetaksyna, radotinib i ponatynib. Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami, omacetaksyna zarejestrowana jest tylko przez FDA, a radotinib w Korei Południowej. Natomiast ponatynib zalecany jest u pacjentów z mutacją T315I oraz w przypadkach, kiedy inne leki TKI nie są wskazane.

Na podstawie ww. informacji oraz opinii ekspertów klinicznych można stwierdzić, że brak jest obecnie, poza finansowanymi ze środków publicznych, alternatywnych opcji leczenia.

6. Konkurencyjność cenowa

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych – zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach.

Na podstawie analizy wytycznych klinicznych oraz opinii ekspertów klinicznych można stwierdzić, że brak jest obecnie, poza finansowanymi ze środków publicznych, alternatywnych opcji leczenia.

Aktualny stan finansowania produktu Sprycel

Zgodnie z załącznikiem do **Obwieszczenia Ministra Zdrowia** z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. produkty lecznicze Sprycel, tabl. powl.:

20 mg, 60 szt., EAN: 05909990621323;

50 mg, 60 szt., EAN: 05909990621354;

80 mg, 30 szt., EAN: 05909990818631;

100 mg, 30 szt., EAN: 05909990671601;

140 mg, 30 szt., EAN: 05909990818655;

są aktualnie refundowane w ramach programów lekowych B.14. „LECZENIE CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ SZPIKOWĄ (ICD-10 C 92.1)” oraz B65 „LECZENIE CHORYCH NA OSTRĄ BIAŁACZKĘ LIMFOBLASTYCZNĄ (ICD-10 C91.0)”, ceny hurtowe brutto (ceny zbytu netto) za opakowanie wynoszą odpowiednio 5 884,06 PLN (5 188,77 PLN), 14 710,16 PLN (12 971,93 PLN), 11 768,13 PLN (10 377,54 PLN), 14 710,16 PLN (12 971,93 PLN), 20 594,24 PLN (18 160,70 PLN).

W załączniku do zlecenia MZ podano, że koszt netto jednego opakowania wynosi [REDAKTOWANO] (100 mg, 30 szt., EAN: 05909990671601), a koszt netto wnioskowanej terapii to [REDAKTOWANO] (3 opakowania leku).

Zgodnie z ChPL Sprycel dawkowanie u dzieci i młodzieży ustala się w zależności od masy ciała. Dazatynib jest podawany doustnie raz na dobę w postaci produktu SPRYCEL tabletki powlekane albo w postaci produktu SPRYCEL proszek do sporządzania zawiesiny doustnej. Dawkę należy przeliczać co 3 miesiące z uwzględnieniem zmian masy ciała lub częściej, o ile jest to konieczne. Nie zaleca się stosowania tabletek u pacjentów ważących mniej niż 10 kg; u tych pacjentów należy stosować proszek do sporządzania zawiesiny doustnej. Zaleca się zwiększenie lub zmniejszenie dawki w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie i tolerancji. Nie ma doświadczenia w leczeniu produktem SPRYCEL dzieci w wieku poniżej 1 roku.

Na podstawie informacji zawartych w zleceniu, dawkowanie w przypadku Pacjenta wynosi 1x dziennie 100 mg, co zgodnie z ChPL Sprycel jest dawkowaniem zalecanym dla dzieci o masie równej lub większej niż 45 kg.

Poniżej zamieszczono dane o kosztach wnioskowanej technologii (zgodnie z art. 47 e ust. 1 pkt 12 ustawy o świadczeniach), tj. wartość wnioskowanej terapii albo cykli leczenia, wskazane we wniosku świadczeniodawcy.

Tabela 15. Planowany okres i koszt terapii

Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	Koszt netto wnioskowanej terapii (ze zlecenie MZ)	Koszt netto wnioskowanej terapii (Obwieszczenie MZ)
3 miesiące (3 opakowania a 100 mg)	[REDAKTOWANO] (CHB: [REDAKTOWANO])	38 915,79 PLN (CHB: 44 130,48 PLN)
1 rok terapii (12 opakowań a 100 mg)	[REDAKTOWANO] (CHB: [REDAKTOWANO])	155 663,16 PLN (CHB: 176 521,92 PLN)

Koszt trzech miesięcy terapii lekiem Sprycel dla jednego pacjenta to [REDAKTOWANO] (CHB: [REDAKTOWANO]), a koszt rocznej terapii to [REDAKTOWANO] (CHB: [REDAKTOWANO]), uwzględniając cenę ze zlecenia MZ.

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych – zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach.

Na podstawie analizy wytycznych klinicznych oraz opinii ekspertów klinicznych można stwierdzić, że brak jest obecnie, poza finansowanymi ze środków publicznych, alternatywnych opcji leczenia.

Według opinii ankietowanego przez Agencję eksperta klinicznego, przewidywana roczna liczba pacjentów, u których można zastosować ocenianą technologię lekową, to „pojedynczy pacjenci”. Ze względu na brak dostępnych precyzyjnych danych na temat populacji wnioskowanej, odstąpiono od oszacowania wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców. **Opierając się na opinii eksperta, dla populacji wnioskowanej można spodziewać się wydatków około kilkukrotnie wyższych niż oszacowano w Rozdziale 6 (Konkurencyjność cenowa).**

8. Piśmiennictwo

ChPL Sprycel	Charakterystyka produktu leczniczego Sprycel, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sprycel-epar-product-information_pl.pdf
Aplenc 2011	Aplenc, Richard, et al. "Pediatric phase I trial and pharmacokinetic study of dasatinib: a report from the children's oncology group phase I consortium." <i>Journal of clinical oncology</i> 29.7 (2011): 839.
AWA Sprycel	AOTM-OT-4351-12/2012 AWA Sprycel, leczenie nowo rozpoznanej przewlekłej białaczki szpikowej
EMA 2011	https://www.ema.europa.eu/en/documents/committee-report/committee-medicinal-products-human-use-chmp-july-2011-plenary-meeting-monthly-report_en.pdf
ESMO 2017	https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)42147-9/pdf
EuropeanLeukemia Net 2020	https://www.nature.com/articles/s41375-020-0776-2.pdf
FDA 2011	https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-sprycel-dasatinib-and-risk-pulmonary-arterial-hypertension
Gore 2018	Gore, Lia, Pamela R. Kearns, and Maria Lucia de Martino. "Dasatinib in pediatric patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from a phase II trial." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 36.13 (2018): 1330.
Kurosawa 2018	Kurosawa H, Tanizawa A, Muramatsu H, et al. Sequential use of second-generation tyrosine kinase inhibitors following imatinib therapy in pediatric chronic myeloid leukemia: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. <i>Pediatr Blood Cancer</i> . 2018;e27368. https://doi.org/10.1002/pbc.27368
NCCN 2020	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Chronic Myeloid Leukemia, version 3.2020 - January 30, 2020, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf
OT.422.58.2019	Raport Mylotarg we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa, RDTL
PALG 2013	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001581413000777
Patterson 2019	Patterson, B., et al. "GROWTH RATE AND ENDOCRINE EFFECTS OF DASATINIB THERAPY OBSERVED IN A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF A PHASE 2 CLINICAL TRIAL FOR PEDIATRIC PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN CHRONIC PHASE (CML-CP): PF416." <i>HemaSphere</i> 3 (2019): 161.
PTOK 2020	http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_1.3.Przewlekla_bialaczka_szpikowa_200520.pdf
URPL 2011	http://urpl.gov.pl/sites/default/files/2011-07-29_DHPC_letter-Sprycel_PL_Final.pdf
Zwaan 2013	Zwaan, C. Michel, et al. "Dasatinib in children and adolescents with relapsed or refractory leukemia: results of the CA180-018 phase I dose-escalation study of the Innovative Therapies for Children with Cancer Consortium." <i>Journal of clinical oncology</i> 31.19 (2013): 2460-2468.

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 10.06.2020)

Nr	Kwerendy	Rekordy
#1	chronic myelogenous leukemia*[Title/Abstract]	7 892
#2	CML[Title/Abstract]	17 180
#3	chronic myeloid leukemia*[Title/Abstract]	12 860
#4	chronic granulocytic leukemia*[Title/Abstract]	801
#5	CGL[Title/Abstract]	779
#6	chronic myelocytic leukemia*[Title/Abstract]	1 219
#7	Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive[MeSH Terms]	19 717
#8	((((((chronic myelogenous leukemia*[Title/Abstract]) OR (CML[Title/Abstract])) OR (chronic myeloid leukemia*[Title/Abstract])) OR (chronic granulocytic leukemia*[Title/Abstract])) OR (CGL[Title/Abstract])) OR (chronic myelocytic leukemia*[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive[MeSH Terms])	33 898
#9	Sprycel[Title/Abstract]	51
#10	dasatinib[Title/Abstract]	3 175
#11	BMS 354825 OR BMS354825 OR BMS-354825	94
#12	((Sprycel[Title/Abstract]) OR (dasatinib[Title/Abstract]) OR (BMS 354825[Title/Abstract] OR BMS354825[Title/Abstract] OR BMS-354825[Title/Abstract]))	3 195
#13	(((((((chronic myelogenous leukemia*[Title/Abstract]) OR (CML[Title/Abstract])) OR (chronic myeloid leukemia*[Title/Abstract])) OR (chronic granulocytic leukemia*[Title/Abstract])) OR (CGL[Title/Abstract])) OR (chronic myelocytic leukemia*[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive[MeSH Terms])) AND (((Sprycel[Title/Abstract]) OR (dasatinib[Title/Abstract]) OR (BMS 354825[Title/Abstract]))	1 641
#14	((((((((((chronic myelogenous leukemia*[Title/Abstract]) OR (CML[Title/Abstract])) OR (chronic myeloid leukemia*[Title/Abstract])) OR (chronic granulocytic leukemia*[Title/Abstract])) OR (CGL[Title/Abstract])) OR (chronic myelocytic leukemia*[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive[MeSH Terms])) AND (((Sprycel[Title/Abstract]) OR (dasatinib[Title/Abstract]) OR (BMS 354825[Title/Abstract])) AND ((Infan* OR newborn* OR new-born* OR perinat* OR neonat* OR baby OR baby* OR babies OR toddler* OR minors OR minors* OR boy OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR child OR child* OR children* OR schoolchild* OR schoolchild OR school child[tiab] OR school child*[tiab] OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatrics[mh] OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school[tiab] OR school*[tiab] OR prematur* OR preterm*))	252

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 10.06.2020)

Nr	Kwerendy	Rekordy
#1	chronic granulocytic leuk?emia*.tw.	340
#2	cgl.tw.	596
#3	chronic granulocytic leuk?emia*.tw.	0
#4	chronic myeloid leuk?emia*.tw.	21720
#5	cml.tw.	26146
#6	chronic myeloid leuk?emia*.tw.	9
#7	chronic myelocytic leuk?emia*.tw.	765
#8	chronic myelocytic leuk?emia*.tw.	0
#9	chronic myeloleuk?emia*.tw.	66
#10	chronic myeloleuk?emia*.tw.	0
#11	chronic myelogenous leuk?emia*.tw.	9084
#12	chronic myelogenous leuk?emia*.tw.	4
#13	chronic myeloid leukemia/	39672
#14	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 9 or 11 or 12 or 13	51575
#15	dasatinib/	13330
#16	dasatinib.tw.	7046
#17	sprycel.tw.	1132

Nr	Kwerendy	Rekordy
#18	bms 354825.tw.	731
#19	"bms 354825 03".tw.	0
#20	bms 35482503.tw.	0
#21	bms354825.tw.	18
#22	"bms354825 03".tw.	0
#23	bms35482503.tw.	0
#24	dasatinib hydrate.tw	1
#25	15 or 16 or 17 or 18 or 21 or 24	13710
#26	14 and 25	6 895
#27	exp adolescent/ or exp child/ or exp infant/ or (infant disease* or childhood disease*).ti,ab,kw. or (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or girlfriend or girlhood or child* or girl? or infan* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or neo-nat* or newborn* or new-born* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kw. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).jn,jw. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).in.	4 528 408
#28	26 and 27	673

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 10.06.2020)

Nr	Kwerendy	Rekordy
#1	MeSH descriptor: [Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive] explode all trees	485
#2	chronic myelogenous leukemia*	687
#3	CML	1727
#4	chronic myeloid leukemia*	1649
#5	chronic granulocytic leukemia*	76
#6	CGL	33
#7	chronic myelocytic leukemia*	33
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	2694
#9	Sprycel	53
#10	dasatinib	434
#11	BMS 354825	35
#12	BMS-354825	34
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	436
#14	#8 AND #15	271
#15	(Infan* OR newborn* OR new-born* OR perinat* OR neonat* OR baby OR baby* OR babies OR toddler* OR minors OR minors* OR boy OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR child OR child* OR children* OR schoolchild* OR schoolchild OR school child OR school child* OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatrics OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school OR school* OR prematur* OR preterm*)	386713
#16	#14 AND #15	36