



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Sprycel,
(dasatynib)
we wskazaniu:
wznowa ostrej białaczki limfoblastycznej
po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych
komórek macierzystych (ICD-10: C91.0)**

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

Nr: OT.422.130.2020

Data ukończenia: 29.10.2020

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 z późn. zm.) 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 przedsiębiorców (Bristol-Myers Squibb Sp. z o.o.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Bristol-Myers Squibb Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) 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 Sp. z o.o.

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 z późn. zm.) 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 skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
allo-HSCT	allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)
ALL	ostra białaczka limfoblastyczna (ang. acute lymphoblastic leukemia)
ALL Ph+	ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia (ang. Ph-positive acute lymphoblastic leukemia)
BCR-ABL	gen fuzyjny powstały z fragmentu bcr (ang. breakpoint cluster region) chromosomu 22 i genu abl (protoonkogen na chromosomie 9)
CML	przewlekła białaczka szpikowa (ang. chronic myelogenous leukemia, CML)
CML-AP/BC	przewlekła białaczka w fazie akceleracji/kryzy blastycznej (ang. chronic myelogenous /myeloid leukemia in accelerated phase/blast crisis)
CCyR	całkowita odpowiedź cytogenetyczna (ang. complete cytogenetic response)
CHR	całkowita odpowiedź hematologiczna (ang. complete hematologic response)
CR	remisja całkowita (ang. complete remission)
CML-LB/ LBC	limfoblastyczna postać przełomu blastycznego CML
DAZ	dazatynib
DIL	przetoczenie limfocytów dawcy
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
MaHR	duża odpowiedź hematologiczna (ang. major hematologic response)
MMR	większa odpowiedź molekularna (ang. major molecular response)
MCyR	duża odpowiedź cytogenetyczną (ang. major cytogenetic response)
MiHR	mniejsza odpowiedź hematologiczna (ang. minor hematologic response)
MRD	minimalna choroba resztkowa (MRD, minimal residual disease)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PALG	Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, Polish Adult Leukemia Group).
PCyR	częściowa odpowiedź cytogenetyczna (ang. partial cytogenetic response)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
URD BCT	transplantacja od dawców niespokrewnionych
RPA	rekommendacja Prezesa Agencji
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 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.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	10
2.3. Oceniana technologia.....	10
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	12
3.1. Przegląd Agencji	12
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	12
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	13
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	14
3.2. Dodatkowe informacje.....	15
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	17
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna	18
6. Konkurencyjność cenowa	25
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	26
8. Piśmiennictwo	27
9. Załączniki.....	28
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	28
9.2. Kryteria włączenia do programu lekowego B.14 i B.65.....	28
Program lekowy B.65 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)”	28
Program lekowy B.14. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.1)”	29

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Sprycel (dasatynib), we wskazaniu: wznowa ostrej białaczki limfoblastycznej po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (ICD-10: C91.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach.

W ramach dodatkowych informacji dotyczących populacji docelowej wskazano:

„Wznowa ostrej białaczki limfoblastycznej w 9-tym miesiącu po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych z krwi obwodowej od dawcy niespokrewnionego w przebiegu kryzy limfoblastycznej przewlekłej białaczki szpikowej”.

„(...) Wobec nawrotu choroby po alloprzeszczepieniu brak możliwości włączenia pacjenta do programu lekowego. Wystąpiono z wnioskiem do Rejestru Dawców o materiał do DLI. Wydaje się w chwili obecnej bardzo zasadne podanie Dasatinibu i połączenie go z DLI”.

W celu wyjaśnienia przyczyny braku możliwości zakwalifikowania pacjenta do programu lekowego B.65, wysłano prośbę o doprecyzowanie do MZ. W odpowiedzi MZ przesłał informację uzyskaną od lekarza prowadzącego „iż wyjściowym wskazaniem pacjenta była ostra białaczka limfoblastyczna, która przekształciła się w kryzę limfoblastyczną. Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych nastąpiło w przebiegu kryzy limfoblastycznej przewlekłej białaczki szpikowej”.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r., produkt leczniczy Sprycel (dasatynib) jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.14 i B.65.

Produkt leczniczy Sprycel (dasatynib) stosowany w ramach RDTL nie był dotychczas oceniany w Agencji we wnioskowanym wskazaniu.

Problem zdrowotny

Ostrą białaczkę limfoblastyczną Ph+ uważano za szczególnie źle rokujący podtyp białaczki i w większości protokołów klasyfikowano chorych z ALL Ph+ jako grupę bardzo dużego ryzyka. Wyniki leczenia z zastosowaniem konwencjonalnej chemioterapii były złe, z prawdopodobieństwem 5-letniego przeżycia rzędu 10-20%, przy czym wyleczenia obserwowano prawie wyłącznie u chorych poddanych allogenicznemu przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) w pierwszej całkowitej remisji (CR, complete remission).

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Skutkiem następstw ALL i CML w BP jest: przedwczesny zgon i obniżenie jakości życia.

Efektywność kliniczna i praktyczna

Do niniejszego opracowania włączono 1 prospektywne badanie kliniczne (II fazy), w którym dasatynib (w dawce 100 mg raz na dobę) stosowano w skojarzeniu z HyperCVAD (hiperfrakcjonowany cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon) w populacji dorosłych pacjentów ALL Ph+ oraz CML w fazie blastycznej w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii imatynibem (*Benjamini 2014*). Do badania włączono 34 pacjentów, w tym 19 z Ph+ ALL i 15 z CML-LB. Mediana wieku dla 19 pacjentów z ALL wyniosła 52 lata (zakres: 21–77), natomiast dla 15 pacjentów z CML-LB mediana wieku wyniosła 47 lat (zakres 26-71).

Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 1, obejmowała następujące technologie: hiperCVAD z imatynibem (n = 11), przeszczep w pierwszym CR (n=4), chemioterapia inna niż hiperCVAD (n = 12), monoterapia TKI innym niż dasatynib (n = 9) oraz leki badane (n = 2) .

Wyniki dla subpopulacji ALL Ph+

W prospektywnym jednoramiennym badaniu *Benjamini 2014* wykazano, że stosowanie dasatynibu w skojarzeniu z HyperCVAD pozwoliło na uzyskanie 68% odsetka odpowiedzi w zakresie całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR), 94% pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CCyR), u 47% odnotowano całkowitą odpowiedź molekularną (CMR) a u 35% dużą odpowiedź molekularną (MMR).

Analiza przeżycia całkowitego (OS) wykazała, że mediana czasu przeżycia wyniosła 9 miesięcy. W 52-

miesięcznym okresie obserwacji przeżyło 2 pacjentów (11%), natomiast 26% z ALL Ph+ przeżyło okres 3 lat.

Wyniki dla subpopulacji CML-LB

W związku z informacją dotyczącą aktualnego rozpoznania (CML w fazie kryzy limfoblastycznej) przekazaną przez MZ (rozdział „2 Problem decyzyjny”) poniżej przedstawiono wyniki badania *Benjamimi 2014* dla subpopulacji pacjentów z CML-LB. W prospektywnym jednoramiennym badaniu *Benjamimi 2014* wykazano, że stosowanie dasatynibu w skojarzeniu z HyperCVAD pozwoliło na uzyskanie 73% odsetka odpowiedzi w zakresie całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR), 71% pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CCyR), u 36% odnotowano całkowitą odpowiedź molekularną (CMR) a u 36% dużą odpowiedź molekularną (MMR).

W analizowanym badaniu *Benjamimi 2014* wykazano, że mediana CR i OS nie została osiągnięta. W 37,6 miesięcznym okresie obserwacji przeżyło 11 pacjentów, natomiast 68% z CML-LB przeżyło okres 3 lat.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W związku z tym, że oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym produktu leczniczego Sprycel (patrz rozdział 2.3. niniejszego opracowania), można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Należy jednak podkreślić, że dawkowanie we wniosku (DAZ 100 mg na dobę) jest niższe niż zalecane dawkowanie w ChPL (DAZ 140 mg na dobę).

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w dB. anym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii wynosi: ████████ PLN brutto i jest on zgodny z kosztem oszacowanym na podstawie Obwieszczenia MZ.

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Natomiast, koszt ocenianej technologii lekowej, wynikający ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w ramach konkurencyjności cenowej.

Uwagi dodatkowe

-

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 04.10.2020 r., znak PLD.4530.2898.2020.1.SG, Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Sprycel (dasatynib), tabletki powlekane á 100 mg, 3 opakowania po 30 tabletek, we wskazaniu: wznowa ostrej białaczki limfoblastycznej po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (ICD-10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Produkt leczniczy Sprycel (dasatynib) stosowany w ramach RDTL nie był dotychczas oceniany w Agencji we wnioskowanym wskazaniu. W 2014 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy w ramach programu lekowego: „Leczenie dasatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)” (wniosek refundacyjny). W obu przypadkach, zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne [REK 221/2014, SRP 291-295/2014].

Treść opinii konsultanta dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii, załączona do wniosku:

„Wniosek przedłożony przez [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE], dotyczący terapii dasatinibem u chorego (...), PESEL: 58(...), chorującego na oporną/nawrotową postać przewlekłej białaczki szpikowej opiniuje pozytywnie. Pacjent od czerwca 2019r leczony jest z powodu przewlekłej białaczki szpikowej BCR-ABL p210(+), rozpoznanej w fazie kryzy limfoblastycznej. Stosowano intensywną chemioterapię indukującą, imatynib, transplantację szpiku allogenicznego. Obecnie wystąpiła wznowa białaczki. Leczenie dasatinibem oraz zastosowanie DLI jest uzasadnione medycznie. Zastosowanie dasatinibu jest zgodne z ChPL tego leku. Stan kliniczny chorego ECOG 1 pozwala na prowadzenie tej terapii.”

Dodatkowe informacje ze zlecenia MZ

Jednocześnie we wniosku dołączonym do przedmiotowego zlecenia zawarto następujące szczegóły dotyczące pacjenta:

„Wznowa ostrej białaczki limfoblastycznej w 9-tym miesiącu po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych z krwi obwodowej od dawcy niespokrewnionego w przebiegu kryzy limfoblastycznej przewlekłej białaczki szpikowej.

Pacjent l.62 pozostaje w stałej kontroli [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych z krwi obwodowej od dawcy niespokrewnionego wykonanym dnia 19.11.2019. Aktualny stan kliniczny chorego bardzo dobry, ECOG 1, bez żadnych dolegliwości, wydolny krążeniowo-oddechowo. Choroby towarzyszące: Cukrzyca typu 2. Nadciśnienie tętnicze. Hyperurykemia.

Dgn: (C91.0) Kryza limfoblastyczna B-komórkowa CML, dgn: 03.06.2019. BCR-ABL p190(-). BCR-ABL p210(+), Ph(+), MLL/AFF1(-). Kariotyp: 46,XY,t(9;22)(q34;q11)[11]/ 47,XY,t(9;22)(q34;q11),+10[2]/49,XY,t(9;22)(q34;q11),+10,+21, +der(22)t(9;22)(q34;q11)[3]/46,XY[1]. CRMRD(-): 26.07.2019. CR MRD(-) bcr/abl p210(+): 05.09.2019, 31.10.2019.

***31.05-01.07.2019:** przyjęty do diagnostyki hyperleukocytozy; od 3 tygodni osłabienie, gorączki do 38,4C, poty. W morfologii krwi WBC 233,8 G/l. Hb 9,9g/dl, PLT 64 G/l, LDH 2027 U/l. We krwi obwodowej 61% komórek blastycznych, w szpiku 70-90% blastów, bcr/abl p210 dodatni.

I leczenie indukujące PALG ALL7>55r.ż., dołączono Imatynib a la longue 600mg/d. Wykonano punkcję łądźwiową z leczeniem dwulekowym i.t./Mtx,Dex/. Płyn mózgowo rdzeniowy czysty.

***25.07-12.08.2019:** CR MRD/-/.

I konsolidacja wg PALG ALL& Ph/+>55r.ż. Ix punkcja łądźwiowa leczenie trójlekowe it.

***04.09-26.09.2019:**CR MRD/-/ bcr/ablp210: 0,027%

II konsolidacja wg PALG ALL7 Ph+ />55r.ż. Ix punkcja łądzwiowa leczenie trójlekowe it.

URDBCT: 19.11.2019 kondycjonowanie: TBI 6Gy+Fludarabina +Melfalan +ATG mg

Doba/data	Cytologicznie	MRD	Bcr/abl p210	Chimeryzm
Przed allo	CR	(-)	0,25%	-
+27d (16.12.2019)	CR	(-)	Nie wykryto	100,00%
+59 d (17.01.2020)	CR	(-)	IS:0,0057	100,00%
+101d (28.02.2020)	CR	(-)	Nie wykryto	100,00%
6 m-cy (15.05.2020)	CR	(-)	IS:0,044%	100,00%
+9 m-cy (07.08.2020)	Wznowa (12% blastów)	(+) wznowa	IS: 29,3%	83,00%

****Poradnia Transplantacji Szpiku.

Pacjent miał objawy aGvHD z górnego odcinka p. pokarmowego II st. MAGIC. Immunosupresję tj. Mykofenolan Mofetilu odstawiono 04.04.2020 oraz Metypred w 06.2020. **Wobec nawrotu choroby po alloprzeszczepieniu brak możliwości włączenia pacjenta do programu lekowego.** Wystąpiono z wnioskiem do Rejestru Dawców o materiał do DLI. Wydaje się w chwili obecnej bardzo zasadne podanie **Dasatinibu i połączenie go z DLI.**"

W celu wyjaśnienia przyczyny braku możliwości zakwalifikowania pacjenta do programu lekowego, wysłano prośbę o doprecyzowanie do MZ. W odpowiedzi MZ przesłał informację uzyskaną od lekarza prowadzącego „iż wyjściowym wskazaniem pacjenta była ostra białaczka limfoblastyczna, która przekształciła się w kryzę limfoblastyczną. **Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych nastąpiło w przebiegu kryzy limfoblastycznej przewlekłej białaczki szpikowej**".

2.1. Problem zdrowotny

Definicja ALL

C91.0 – Ostra białaczka limfoblastyczna Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, acute lymphoblastic leukemia) i chłoniaki limfoblastyczne (LBL, lymphoblastic lymphoma) są określane wspólnym mianem nowotworów z komórek prekursorowych limfocytów. Ostre białaczki limfoblastyczne stanowią heterogenną pod względem cech morfologicznych, immunologicznych, cytogenetycznych i molekularnych grupę złośliwych nowotworowych chorób krwi, które charakteryzują się klonalną proliferacją komórek progenitorowych pochodzących z linii limfocytów B lub T w szpiku kostnym, krwi i innych organach. Transformacja nowotworowa może nastąpić na każdym etapie kolejnych stadiów różnicowania prawidłowej linii limfoidalnej. Według WHO kodu C91.0 należy wykorzystywać wyłącznie w odniesieniu do białaczki z prekursorowych komórek T (T-ALL) i B (B-ALL). U dorosłych najczęściej występuje B-ALL inaczej nieokreślona, następnie podtyp z t(9;22), B-ALL z hiperdiploidią (ok. 25% wszystkich typów białaczek) i kolejno białaczka z rearanżacją genu MLL, t(4;11) (ok. 6%). Pozostałe typy ALL u dorosłych występują rzadko, zwykle z częstością ok. 1%. Białaczki limfoblastyczne T-komórkowe stanowią do 25% ALL. Z praktycznego punktu widzenia najważniejsze jest wyróżnienie ALL Ph+ z obecnością translokacji, zwanej chromosomem Philadelphia, której odpowiada obecność fuzji genowej BCR-ABL. Pozostałe podtypy są określane jako ALL Ph-. ALL Ph+ Podtyp ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia powstaje na skutek translokacji na długich ramionach chromosomów 9 i 22, t(9; 22)(q34; q11). W wyniku połączenia fragmentów 2 genów: ABL z chromosomu 9 oraz BCR z chromosomu 22, powstaje fuzyjny gen BCR-ABL. Produktem jego niekontrolowanej ekspresji jest kinaza tyrozynowa. Odpowiada ona za przenoszenie sygnału od błonowych receptorów cytokin do jądra komórkowego. Stała obecność białka fuzyjnego w cytoplazmie imituje sygnał do rozmnażania komórki. Chromosom Ph występuje tylko w ALL z komórek prekuorsorowych B (pre-B ALL) i najczęściej w komórkach o podtypie immunologicznym common, na których występuje ekspresja antygenu CD10.

Źródło: OT.422.64.2019

Definicja CML

Przewlekła białaczka szpikowa (CML, chronic myelogenous leukemia) jest jednym z przewlekłych nowotworów mieloproliferacyjnych układu krwiotwórczego. Jego istotą jest klonalny rozrost wielopotencjalnej, nowotworowo zmienionej komórki macierzystej, zawierającej nieprawidłowy gen fuzyjny BCR/ABL1, powstający na

chromosomie 22. (tzw. chromosom Filadelfia [Ph, Philadelphia]) w rezultacie wzajemnej translokacji między chromosomami 9. i 22. pary.

Etiologia CML nie jest znana. Jedynym poznanym czynnikiem etiologicznym zwiększającym ryzyko zachorowania jest promieniowanie jonizujące. Brak jednoczesnego występowania tego schorzenia u bliźnięt monozygotycznych wskazuje, że jest to choroba nabyta. U jej podłoża leży powstanie chromosomu Ph (skrótowy chromosom 22q-) zawierającego gen BCR/ABL1, który powstaje w wyniku wzajemnej translokacji między fragmentami długich ramion chromosomu 9. pary (9q34), zawierającego protoonkogen białaczki mysiej Abelsona (ABL1), oraz chromosomu 22. pary, który pęka w miejscu zwanym BCR (breakpoint cluster region). (...). Na matrycy fuzyjnego genu BCR/ABL1 powstaje białko enzymatyczne p210, p190 lub p230 bcr/abl o nadmiernej aktywności kinazy tyrozynowej. Pełni ono główną rolę w procesie transformacji białaczkowej i autonomicznej proliferacji nowotworowych komórek hematopoetycznych. Kinaza tyrozynowa BCR/ABL przyłącza lub fosforyluje ponad 20 innych białek regulujących różne funkcje komórkowe, co skutkuje między innymi upośledzeniem adhezji komórek białaczkowych do komórek podścieliska szpiku i naciekaniem narządów pozaszpikowych, zablokowaniem apoptozy i utratą kontroli nad cyklem komórkowym. W bardziej zaawansowanych fazach choroby obserwuje się nasilenie się niestabilności genetycznej, która prowadzi do ewolucji klonalnej, czyli pojawiania się nowych, nieobecnych wcześniej zaburzeń cytogenetycznych w klonie komórek białaczkowych Ph(+). (...). Skutkiem tych aberracji genetycznych jest narastanie zaburzeń procesów proliferacji, różnicowania, apoptozy i adhezji, co wpływa na rozwój fazy akceleracji (AP, acceleration phase) i kryzy blastycznej (BP, blastic phase).

Źródło: PTOK 2019

Epidemiologia

Częstość występowania nowych przypadków ALL wynosi 2/100 000 osób rocznie, z czego dorośli stanowią 20-25%. Szczyt zachorowań występuje u dzieci między 2 a 5 rokiem życia, sięgając 6,2 przypadków/100 000 ludności rocznie w USA. Po 20 roku życia współczynnik zachorowalności spada do wartości <1/100 000 i na tym poziomie utrzymuje się u osób w średnim wieku. W grupie wiekowej >60 lat współczynnik zwiększa się, osiągając dla osób >80 lat wartość 2,4 /100 000. Według danych amerykańskich średni wiek pacjenta, u którego rozpoznano ALL, to 14 lat. 60% przypadków ALL wykrywanych jest u osób w wieku <20 lat, 24% w wieku ≥45 lat, 11% w wieku ≥65 lat. U osób starszych ALL pozostaje chorobą rzadko występującą, aczkolwiek odnotowuje się wzrost częstości zachorowań w tej grupie wiekowej – odsetek pacjentów w wieku ≥55 lat (17%) jest zbliżony do odsetka pacjentów w wieku 21-54 lat (22%).

Częstość występowania podtypu ALL Ph+ zwiększa się wraz z wiekiem pacjentów. Wariant ten występuje u około 20% dorosłej populacji chorych, a u osób >60 roku życia częstość zwiększa się do 35-54%. U dzieci częstość występowania chromosomu Ph wynosi około 3%.

Szczegółowe dane dotyczące liczebności chorych z ALL Ph+ na terenie Polski są niedostępne. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2011 na terenie Polski roku wystąpiło 1555 przypadków nowych zachorowań na białaczkę limfoblastyczną (rozpoznanie C91), a z ich powodu zmarło 1301 osób. Zgodnie z danymi Rejestru Zachorowań na Ostre Białaczki u Osób Dorosłych powstałemu z inicjatywy Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG) w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii (IHT) w 2003 roku, w latach 2004-2006 zgłoszono odpowiednio: 690, 670 i 749 nowych zachorowań na ostre białaczki.

Źródło: OT.422.64.2019

Rokowanie ALL

Ostrą białaczkę limfoblastyczną Ph+ uważano za szczególnie źle rokujący podtyp białaczki i w większości protokołów klasyfikowano chorych z ALL Ph+ jako grupę bardzo dużego ryzyka. Wyniki leczenia z zastosowaniem konwencjonalnej chemioterapii były złe, z prawdopodobieństwem 5-letniego przeżycia rzędu 10-20%, przy czym wyleczenia obserwowano prawie wyłącznie u chorych poddanych allogenicznemu przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) w pierwszej całkowitej remisji (CR, complete remission).

Rokowanie chorych na ALL Ph+ uległo zasadniczej poprawie wraz z wprowadzeniem TKI, specyficznie wiążących się z produktem genu fuzyjnego BCR-ABL1. Według PTOK 2013, prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby po 5 latach u dorosłych chorych w wieku poniżej 55 lat wynosi 35–60%. U starszych pacjentów jest ono mniejsze i wynosi około 20%. W dobie stosowania TKI i allo-HSCT wyniki leczenia chorych na ALL Ph+ i ALL

Ph– są porównywalne. Główną przyczyną niepowodzeń są nawroty, występujące najczęściej do 2 lat od uzyskania CR.

Źródło: OT.422.64.2019

Jednocześnie zgodnie z wytycznymi NCCN 2020 rokowanie w przypadku pacjentów po nawrocie choroby wiąże się z bardzo złymi prognozami. Dodatkowo, wystąpienie oporności na przynajmniej jeden lek z grupy TKI w trakcie leczenia (lub oporność istniejąca przed terapią) również skutkuje szczególnie złym rokowaniem.

Źródło: Fielding 2013

Rokowanie CML

W chwili rozpoznania CML najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest faza choroby. Faza akceleracji i kryzy blastycznej charakteryzują się dużą opornością na leczenie (...).

Podobnie jak w przypadku AP celem leczenia BP jest przywrócenie CP i uzyskanie odpowiedzi hematologicznej, jednak nawet jeśli osiągnięta zostanie odpowiedź cytogenetyczną — co zdarza się bardzo rzadko — u wszystkich chorych (o ile to możliwe), to należy niezwłocznie dokonać kwalifikacji do allo-HSCT i przeprowadzić tę procedurę. W nowo rozpoznanej BP można zastosować imatynib w dawce 800 mg/dobę (IIIB). Całkowitą odpowiedzią hematologiczną (CHR, complete hematologic response) uzyskuje 25% chorych, a 3-letnie PFS — 10% pacjentów lub dasatynib w dawce 140 mg/dobę. Jeżeli BP wystąpiła w trakcie terapii imatynibem lub nilotynibem, to należy zastosować dasatynib w dawce 140 mg/dobę, bosutynib 500 mg/dobę lub ponatynib 45 mg/dobę.

Źródło: PTOK 2019

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek

Skutkiem następstw ALL i CML w BP jest: przedwczesny zgon i obniżenie jakości życia (źródło: PTOK 2013/2020).

2.3. Oceniana technologia

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Sprycel]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Sprycel (dasatynib) tab. powł., 100 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990671601*
Wnioskowane wskazanie	Wznowa ostrej białaczki limfoblastycznej po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (ICD-10: C91.0)
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.
Wnioskowane dawkowanie	1 x 100 mg na dobę
Droga podania	Podanie doustne
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

Źródło: ChPL Sprycel (dostęp 08.10.2020 r.), zlecenie MZ; *Na podstawie ChPL produkt leczniczy Sprycel jest również w postaci tab. powł., 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 140 mg, 30 tabl.

Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia dasatynibem w dawce 100 mg na dobę pacjenta ze wznową ostrą białaczką limfoblastyczną po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych w przebiegu kryzy limfoblastycznej przewlekłej białaczki szpikowej, natomiast wskazanie zarejestrowane dla produktu

lecniczego Sprycel dotyczy między innymi leczenia dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii. Wnioskowane wskazanie jest zgodne z rejestracją produktu Sprycel.

Zgodnie z ChPL zalecana dawka początkowa dazatynibu w fazie przewlekłej CML wynosi 100 mg raz na dobę. Natomiast zalecana dawka początkowa dazatynibu w fazie akceleracji, mieloblastycznej lub limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego (faza zaawansowana) CML, lub w ostrej białaczce limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+ ALL) wynosi 140 mg raz na dobę. Dawkowanie zaproponowane we wniosku na RDTL (DAZ 100 mg na dobę) jest nie zgodne z dawkowaniem opisanym w ChPL dla CML w BP i ALL Ph+.

ChPL Sprycel dopuszcza zmniejszenie zalecanej dawki w leczeniu CML w fazie przełomu blastycznego i ALL Ph+ w następujących sytuacjach: cytopenia nie związana z białaczką, wystąpienie niehematologicznych działań niepożądanych, wysięk w jamie opłucnej, jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24.08.2020 r. dotyczącego wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01 marca 2020 r. (Dz. U. MZ z 2020 r, poz. 11) produkt leczniczy Sprycel aktualnie jest refundowany w programie lekowym:

- B.14. LECZENIE CHORYCH NA PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĘ SZPIKOWĄ (ICD-10 C 92.1)
- B.65. LECZENIE CHORYCH NA OSTRĄ BIAŁACZKĘ LIMFOBLASTYCZNĄ (ICD-10 C91.0)

Dodatkowo w ramach programu lekowego B.14 i B.65 finansowany jest Iclusig (ponatinibum) i w ramach programu lekowego B.14 finansowana jest Tassigna (nilotinibum) i Bosulif (bosutinibum). W rozdziale „9 Załączniki” przedstawiono kryteria kwalifikacji do programu B.14 i B.65.

W ramach chemioterapii we wskazaniu ICD-10 C91.0 powyżej 18 roku życia finansowane są następujące substancje czynne: bleomycin sulphate, carboplatinum, chlorambucilum, cisplatinum, cladribinum, cyklophosphamidum, cytarabinum, dacarbazinum, doxorubicinum, epirubicinum, etoposidum, fludarabinum, idarubicin, ifosfamidum, mercaptopurinum, methotrexatum, pegaspargasum, rituximabum, tioguaninum, vincristinum, imatinibum (z udokumentowaną obecnością chromosomu Filadelfia (ALL Ph+)), nelarabinum (w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii, kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych), mitoxantronum (Leczenie wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej w populacji pediatrycznej zarówno w grupie standardowego ryzyka (SR) jak i wysokiego ryzyka (HR)), crisantaspasum (stosowania w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na pegylowaną L-asparaginazę pochodzącą z E. coli).

W ramach chemioterapii we wskazaniu ICD-10 C92.1 powyżej 18 roku życia finansowane są następujące substancje czynne: pegintereronum alfa-2a, bleomycin sulphate, busulfanum, carboplatinum, cisplatinum, cladribinum, cyklophosphamidum, cytarabinum, dacarbazinum, doxorubicinum, epirubicinum, etoposidum, fludarabinum, hydroxycarbamidum, idarubicin, ifosfamidum, mercaptopurinum, methotrexatum, pegaspargasum, tioguaninum, tretinoinum, vincristinum, imatinibum (z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+)), mitoxantronum.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych wykonano przeszukanie bazy informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20.10.2020. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	wznowa ostrej białaczki limfoblastycznej po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych	populacja pediatryczna
Interwencja (I)	dasatynib w dawce 100 mg na dobę w skojarzeniu z DLI	-
Komparator (C)	dowolny	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	-
Rodzaj badania (S)	W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności: opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy), eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją, eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji, prospektywne badania obserwacyjne,	-
Inne	publikacje w pełnym tekście, publikacje w języku angielskim lub polskim	publikacje w postaci abstraktu, publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia.

Odnaleziono jedno badanie *Benjamini 2014*, w którym dasatynib (w dawce 100 mg raz na dobę) stosowano w skojarzeniu z chemioterapią u dorosłych pacjentów z CML i z ALL Ph+ z opornością lub nietolerancją wcześniejszej terapii imatynibem.

Pomimo informacji o zastosowaniu terapii skojarzonej, zdecydowano się włączyć badanie *Benjamini 2014* do przeglądu ze względu na zgodność zastosowanej dawki DAZ oraz że populacja w badaniu wydaje się szersza i tym samym obejmuje populację z wniosku.

W związku z informacją dotyczącą aktualnego rozpoznania pacjenta (CML w fazie kryzy limfoblastycznej) przekazaną przez MZ (rozdział „2 Problem decyzyjny”) podjęto decyzję o przeprowadzeniu dodatkowego niesystematycznego wyszukiwania dla zastosowania DAZ w dawce 100 mg w populacji CML-LB, w wyniku którego odnaleziono dwa badania kliniczne.

Odnaleziono jedno badanie (NCT00064233 – publikacja Talpaz 2006) oceniające różne dawki (15-240 mg na dobę) dasatynibu w populacji dorosłych pacjentów w różnych fazach CML i z ALL Ph+ z opornością lub nietolerancją wcześniejszej terapii imatynibem. Jednak ze względu na brak wyszczególnionych wyników z podziałem na zastosowane dawki oraz łączne przedstawienie wyników dla populacji ALL i CML z LBC nie przedstawiono wyników powyższego badania.

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono 1 prospektywne badanie kliniczne (II fazy), w którym dasatynib (w dawce 100 mg raz na dobę) stosowano w skojarzeniu z HyperCVAD (hiperfrakcjonowany cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon) w populacji dorosłych pacjentów ALL Ph+ oraz CML w fazie blastycznej w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii imatynibem (*Benjamini 2014*).

Do badania włączono 34 pacjentów, w tym 19 z Ph+ ALL i 15 z CML-LB. Mediana wieku dla 19 pacjentów z ALL wyniosła 52 lata (zakres: 21–77), natomiast dla 15 pacjentów z CML-LB mediana wieku wyniosła 47 lat (zakres 26-71).

Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 1, obejmowała następujące technologie: hiperCVAD z imatynibem (n = 11), przeszczep w pierwszym CR (n=4), chemioterapia inna niż hiperCVAD (n = 12), monoterapia TKI innym niż dasatynib (n = 9) oraz leki badane (n = 2) .

Szczegółowa charakterystyka badania *Benjamini 2014* została przedstawiona w analizie weryfikacyjnej AOTM-OT-4351-24/2014.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Wskazanie wynikające ze zlecenia MZ to „wznowa ostrej białaczki limfoblastycznej po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (ICD-10: C91.0)”. Natomiast wg informacji uzupełniających przekazanych przez MZ odnośnie powodów dla braku kwalifikacji pacjenta do programu lekowego braku możliwości zakwalifikowania pacjenta do programu lekowego B.65 podano: „iż wyjściowym wskazaniem pacjenta była ostra białaczka limfoblastyczna, która przekształciła się w kryzę limfoblastyczną. Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych nastąpiło w przebiegu **kryzy limfoblastycznej przewlekłej białaczki szpikowej**”. W związku z tym/ z niepewnością zdecydowano o przedstawieniu wyników zarówno dla podgrupy z ALL jaki i z CML.

Wyniki dla subpopulacji ALL Ph+

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

Tabela 3. Liczba i odsetek odpowiedzi które odnotowano w okresie obserwacji 52 msc u osób z ALL Ph+ stosujących DAZ 100 mg w skojarzeniu z HyperCVAD (*Benjamini 2014*)

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

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące czasu do odpowiedzi na leczenie, czasu trwania odpowiedzi oraz przeżycia całkowitego. W analizowanym badaniu *Benjamini 2014* wykazano, że mediana czasu do wystąpienia całkowitej odpowiedzi wyniosła 24 dni, natomiast czas trwania CR wyniósł około 8,8 miesiąca. Analiza przeżycia całkowitego (OS) wykazała, że mediana czasu przeżycia wyniosła 9 miesięcy. W 52-miesięcznym okresie obserwacji przeżyło 2 pacjentów, natomiast 26% z ALL Ph+ przeżyło okres 3 lat.

Tabela 4. Mediana czasu do wystąpienia CR, czasu trwania CR oraz przeżycia całkowitego u osób z ALL Ph+ stosujących DAZ 100 mg (*Benjamini 2014*)

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

*dane łączne dla ALL Ph+ i CML-LB

Wyniki dla subpopulacji CML-LB

W związku z informacją dotyczącą aktualnego rozpoznania (CML w fazie kryzy limfoblastycznej) przekazaną przez MZ (rozdział „2 Problem decyzyjny”) poniżej przedstawiono wyniki badania *Benjamini 2014* dla subpopulacji pacjentów z CML-LB.

W prospektywnym jednoramiennym badaniu *Benjamini 2014* wykazano, że stosowanie dazatynibu w skojarzeniu z HyperCVAD pozwoliło na uzyskanie 73% odsetka odpowiedzi w zakresie całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR), 71% pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CCyR), u 36% odnotowano całkowitą odpowiedź molekularną (CMR) a u 36% dużą odpowiedź molekularną (MMR). Szczegółowe wyniki dotyczące liczby i odsetka pacjentów u których zaobserwowano odpowiedź na leczenie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Liczba i odsetek odpowiedzi które odnotowano w okresie obserwacji 52 msc u osób z CML-LB stosujących DAZ 100 mg w skojarzeniu z HyperCVAD (Benjamini 2014)

Punkt końcowy		DAZ 100 QD + HyperCVAD
		N/n(%)
Odpowiedź hematologiczna	CHR	15/11 (73%)
	CRp	15/3 (20%)
Odpowiedź cytogenetyczna	MCyR	15/2 (14%)
	CCyR	15/10 (71%)
Odpowiedź molekularna	MMR	15/5 (36%)
	CMR	15/5 (36%)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące czasu do odpowiedzi na leczenie oraz przeżycia całkowitego. W analizowanym badaniu *Benjamini 2014* wykazano, że mediana CR i OS nie została osiągnięta. W 37,6 miesięcznym okresie obserwacji przeżyło 11 pacjentów, natomiast 68% z CML-LB przeżyło okres 3 lat.

Tabela 6. Mediana czasu do wystąpienia CR, czasu trwania CR oraz przeżycia całkowitego u osób z CML-LB stosujących DAZ 100 mg (Benjamini 2014)

Punkt końcowy	Grupa	DAZ 100 QD + HyperCVAD
		N/Mediana (95% CI) [mies.]
Czas trwania CR (CRD)	Pacjenci u których wystąpiła CR	15/ nie osiągnięta
Czas OS	ITT	15/ nie osiągnięta

W badaniu *Benjamini 2014* dziewięciu pacjentów poddano allogenicznemu przeszczepowi komórek macierzystych (ALL n=2; CML-LB n=7). Jeden pacjent z ALL wcześniej poddany przeszczepowi otrzymał wlew limfocytów dawcy (DLI).

Bezpieczeństwo - wyniki dla populacji CML-LB i ALL Ph+

Toksyczność 3. i 4. stopnia obejmowała 12 epizodów krwawienia (5 krwawień z przewodu pokarmowego, 3 krwawienia podtwardówkowe, 2 krwawienia z dróg moczowo-płciowych, 2 rozlane krwotoki pęcherzykowe). Odnotowano łącznie 5 epizodów wysięku opłucnowego i 2 epizody wysięku osierdziowego, z których wszystkie miały nasilenie 3/4. Inne ciężkie zdarzenia niepożądane (stopnia 3/4) obejmowały epizody infekcji z neutropenią (n=32, 94%), biegunkę (n=7, 21%), ostrą niewydolność nerek (n=7, 21%), podwyższone wyniki testów czynnościowych wątroby (n=2, 6%), hiperbilirubinemię (n=6, 18%), hipokalcemię (n=20, 59%), hipofosfatemię (n=22, 65%) i hipokaliemię (n=24, 71%).

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL

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.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. Zgodnie z ChPL lek Sprycel jest wskazany w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz z limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego CML, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.

W związku z tym, że oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym produktu leczniczego Sprycel (patrz rozdział 2.3. niniejszego opracowania), można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Należy jednak podkreślić, że dawkowanie we wniosku (DAZ 100 mg na dobę) jest niższe niż zalecane dawkowanie w ChPL (DAZ 140 mg na dobę).

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania terapeutycznego w leczeniu wznowy ostrej białaczki limfoblastycznej ALL, przeprowadzono wyszukiwanie w dniu 15.10.2020 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne kliniczne: europejskie ESMO 2016, polskie PTOK 2019 oraz PALG 2018. Odnaleziono rekomendację NICE dotyczącą stosowania dasatynibu w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia u dzieci i dorosłych, jednakże dokument jest w toku, zatem nie było możliwe przedstawienie go w niniejszym opracowaniu.

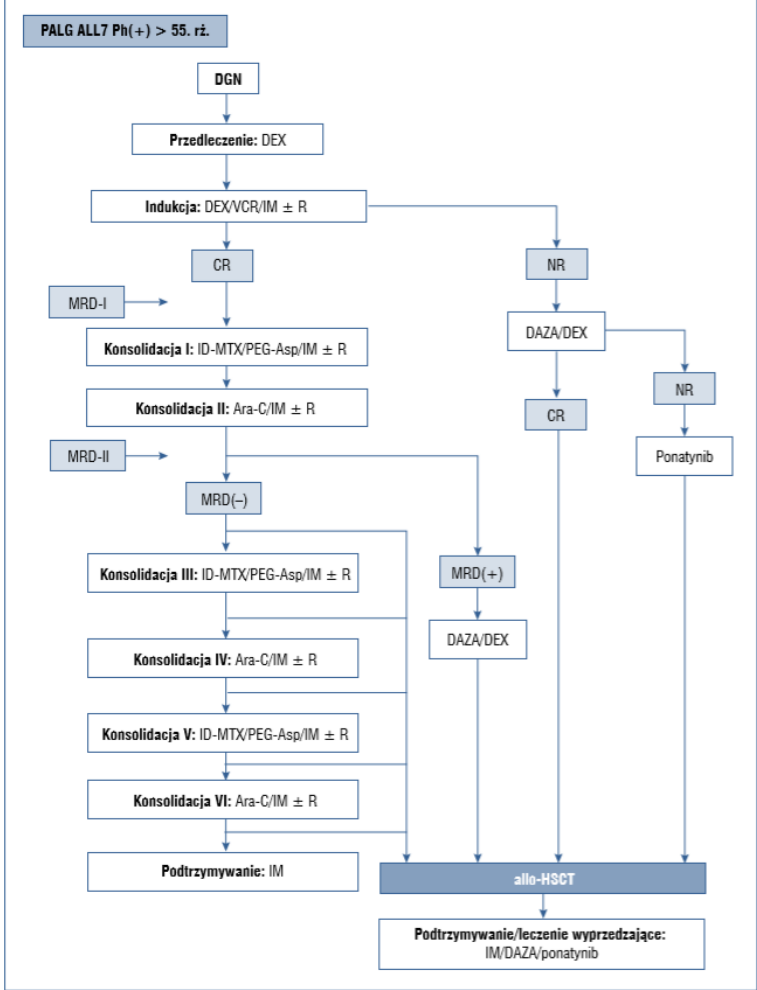
W związku z informacją dotyczącą aktualnego rozpoznania pacjenta (CML w fazie kryzy limfoblastycznej) przekazaną przez MZ (rozdział „2 Problem decyzyjny”) podjęto decyzję o zamieszczeniu polskich wytycznych w leczeniu przewlekłej białaczki limfoblastycznej (PTOK).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
PTOK 2019 (aktualizacja 2020)	<p>Wytyczne dotyczące ostrej białaczki limfoblastycznej i chłoniaków limfoblastycznych</p> <p>Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej ALL i i chłoniaków limfoblastycznych LBL ma charakter radykalny i jest prowadzone z intencją wyleczenia chorego. Wybór schematu terapeutycznego głównie determinują obecność lub brak genu fuzyjnego BCR-ABL1/t(9;22) oraz wiek chorego. Ze względu na brak randomizowanych badań w tej stosunkowo rzadkiej chorobie u dorosłych nie istnieją powszechnie przyjęte standardy chemioterapii, a w poszczególnych krajach stosuje się protokoły terapeutyczne wypracowane przez wielośrodkowe grupy badawcze. W Europie i na świecie przeprowadza się dwa typy programów chemioterapii: wielolekowe schematy wzorowane na protokołach pediatrycznych oraz program hyper-CVAD (IIA). W protokołach podobnych do pediatrycznych leczenie opiera się na wielolekowej chemioterapii, która jest podzielona na 4 fazy: fazę przedleczenia, leczenie indukujące, konsolidujące i podtrzymujące remisję. Leczenie według programu hyper-CVAD polega na naprzemiennym podawaniu dwóch bloków chemioterapii: bloku A złożonego z dużych frakcjonowanych dawek cyklofosfamidu i dodatkowo winkrystyny, doksorubicyny i deksametazonu oraz bloku B złożonego z dużych dawek metotreksatu i dużych dawek arabinozydu cytozyny.</p> <p>U chorych, u których występują niekorzystne czynniki prognostyczne związane z wysokim ryzykiem nawrotu choroby po leczeniu konsolidującym, przeprowadza się allo-HSCT (IIA). U pacjentów obciążonych ryzykiem standardowym przez co najmniej 2 lata prowadzi się leczenie podtrzymujące remisję (IIA). W tej grupie można również rozważyć auto-HSCT (IIIB). Ze względu na jego złożoność, intensywność i ryzyko powikłań leczenie ALL/LBL powinno być prowadzone w wyskospecjalistycznych ośrodkach hematologicznych, ściśle współpracujących z ośrodkami/oddziałami transplantacyjnymi. W Polsce leczenie jest koordynowane przez PALG, która opracowuje i uaktualniana protokoły lecznicze. Leczenie według protokołu PALG u chorych na ALL Ph(-) wzoruje się na protokołach pediatrycznych. W leczeniu chorych na ALL Ph(+) kluczowe jest stosowanie TKI i utrzymywanie dawki imatynibu stosowanego w leczeniu pierwszej linii. Intensywność chemioterapii jest istotnie zmniejszona w porównaniu z leczeniem ALL Ph(-). U pacjentów, u których stwierdza się ekspresję CD20 na co najmniej 20% blastów, równolegle do leczenia TKI i chemioterapii w trakcie indukcji stosuje się również rytuksymab, podobnie jak w postaciach ALL Ph(-).</p> <p><u>Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych</u></p> <p>Transplantację autologiczną krwiotwórczych komórek macierzystych według protokołu PALG należy rozważyć jako opcję terapeutyczną u chorych w wieku do 55 lat, u których poziom MRD wynosił poniżej 0,1% po indukcji oraz poniżej 0,01% po konsolidacji I i konsolidacji II, a jednocześnie nie stwierdzano obecności innych czynników ryzyka. U tych chorych stosuje się dodatkowy cykl konsolidacji III, a następnie leczenie podtrzymujące remisję lub auto-HSCT, zależnie od preferencji ośrodka leczącego (IIIB).</p> <p><u>Choroba oporna i nawrotowa</u></p> <p>Rokowanie u chorych z postacią oporną na leczenie lub nawrotem ALL jest niepomyślne. Leczenie ratunkowe oparte na chemioterapii, immunoterapii lub leczeniu skojarzonym pozwala uzyskać CR u nie więcej niż 30–50% chorych, a czas odpowiedzi nie przekracza zwykle 5–6 miesięcy. Bezpośrednio po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię i/lub immunoterapię ratunkową powinno się jak najszybciej przeprowadzić allo-HSCT u wszystkich chorych, u których nie stwierdza się bezwzględnych przeciwwskazań do transplantacji (IIA). Podejmując decyzję dotyczącą wyboru terapii ratunkowej, należy uwzględnić: rodzaj i uzyskaną odpowiedź na wcześniej stosowane leczenie, czas trwania odpowiedzi, wiek chorego i podtyp choroby, a także dostęp do nowych terapii i badań klinicznych (IIA). W leczeniu ratunkowym oporności i nawrotów B-ALL należy rozważyć zastosowanie przeciwciał monoklonalnych. W przypadku ekspresji antygenu CD20 na powierzchni limfoblastów w terapii można zastosować rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią ratunkową. Najczęściej stosowanymi programami chemioterapii ratunkowej są hyper-CVAD, FLAM i FLAG-Ida (IIA). Do przeciwciał monoklonalnych, które zostały zarejestrowane w leczeniu opornej i nawrotowej B-ALL,</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>należą inotuzumab ozogamycyny oraz blinatumumab. Rekomendacje dotyczące prowadzenia leczenia ratunkowego z użyciem jednego z tych przeciwciał są oparte na prospektywnych, randomizowanych badaniach, w których udokumentowano wyższą skuteczność zarówno inotuzumabu ozogamycyny, jak i blinatumumabu w porównaniu z powszechnie stosowanymi programami chemioterapii ratunkowej (IA). W postaciach opornych na leczenia oraz nawrotowych T-ALL w leczeniu można zastosować nelarabinę, która jest prolekiem dla analogu deoksyguanozyny (IIA).</p> <p>Zgodnie z protokołem PALG ALL7 u chorych z postaciami opornymi i nawrotowymi ALL leczenie prowadzi się z intencją jak najszybszego przeprowadzenia allo-HSCT po uzyskaniu remisji, o ile nie stwierdza się bezwzględnych przeciwwskazań do transplantacji. Leczenie chorych na B-ALL zależy od wieku chorego, schematów indukcji wcześniej stosowanych w terapii, ekspresji antygenów mających znaczenie w immunoterapii, czyli CD20 i CD22, możliwości przeprowadzenia allo-HSCT oraz dostępności nowych leków. W terapii należy rozważyć jako opcję leczenie blinatumomabem lub inotuzumabem ozogamycyny (u chorych z ekspresją CD22 na $\geq 1\%$ limfoblastów). U chorych na B-ALL w leczeniu można również zastosować chemioterapię FLAM lub mini-FLAM (odpowiednio: u chorych w wieku do 40 lat i powyżej), o ile ten program nie był wcześniej stosowany jako indukcja II w okresie leczenia pierwszej linii. Dodatkowo u pacjentów, u których w nawrocie stwierdza się ekspresję antygenu CD20 na ponad 20% blastów, leczenie według programu FLAM lub mini-FLAM powinno być skojarzone z immunoterapią rytuksymabem. U osób, które wcześniej były już leczone chemioterapią FLAM lub mini-FLAM, można zastosować program hyper-CVAD, a jeśli stwierdza się ekspresję antygenu CD20 na ponad 20% blastów — dodatkowo rytuksymab. Wszyscy chorzy na postać oporną na leczenie lub nawrotową T-ALL zgodnie z protokołem PALG ALL7 powinni być leczeni nelarabiną.</p> <p><u>Szczególne postaci ALL/LBL</u> <u>B-ALL/LBL z obecnością t(9:22)(q34;q11.2)</u></p> <p>Protokół PALG u osób w wieku do 55 lat przewiduje stosowanie imatynibu i pominięcie podania antracykliny i pegylowanej asparaginazy w indukcji. Równoległe do leczenia TKI stosuje się deksametazon i winkrystynę, a u chorych, u których stwierdza się ekspresję CD20 na co najmniej 20% blastów, podaje się również rytuksymab. Po zakończeniu indukcji następuje ocena stanu remisji i MRD. W przypadku oporności lub utrzymywania się MRD przewiduje się wykonanie badania mutacji BCR-ABL1. Jeśli po indukcji chory nie uzyskał remisji hematologicznej, to w dalszym leczeniu otrzymuje dasatynib w dawce 140 mg/dobę. Również u pacjentów, u których po konsolidacji I nie można przeprowadzić allo-HSCT, a jednocześnie stwierdza się obecność MRD, należy zmienić imatynib na dasatynib.</p> <p>W czasie pierwszych 4 tygodni zaleca się równoległe podawanie deksametazonu, podobnie jak w protokole indukcji. Jeśli po 4 tygodniach leczenia dasatynibem w skojarzeniu z deksametazonem chory nadal nie uzyskał CR, to zaleca się zastosowanie ponatynbu. Podobnie w przypadku wykazania mutacji T315I zaleca się zastosowanie ponatynibu. Po uzyskaniu CR powinno się jak najszybciej przeprowadzić allo-HSCT. U pacjentów leczonych ponatynibem należy rozważyć allo-HSCT, nawet gdy nie uzyskano CR. W przypadku braku remisji hematologicznej po leczeniu TKI II/III generacji trzeba brać pod uwagę możliwość zastosowania immunoterapii. Pozostali chorzy, którzy uzyskali CR po indukcji imatynibem, przechodzą bezpośrednio do fazy konsolidacji I, podczas której stosuje się metotreksat, etopozyd i deksametazon.</p> <p>U osób w wieku powyżej 55 lat protokół PALG, podobnie jak w młodszej grupie, przewiduje stosowanie imatynibu. W przypadku pierwotnej lub wtórnej oporności na imatynib wskazane jest podanie dasatynibu. W przypadku oporności na dasatynib lub obecności mutacji T315I należy rozważyć zastosowanie ponatynibu. Celowe jest również rozważenie u każdego chorego allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem. Po konsolidacjach następuje leczenie podtrzymujące z zastosowaniem TKI w monoterapii do czasu progresji lub do allo-HSCT. Transplantacja może być przeprowadzona wcześniej, po indukcji, po II lub IV kursie konsolidacji.</p> <p>Schemat ideowy leczenia według protokołu PALG stosowany u chorych na ALL Ph(+) u chorych powyżej 55 lat</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	 <p>PALG ALL7 Ph(+) > 55. rz.</p> <p>DGN</p> <p>Przedleczenie: DEX</p> <p>Indukcja: DEX/VCR/IM ± R</p> <p>CR</p> <p>MRD-I</p> <p>Konsolidacja I: ID-MTX/PEG-Asp/IM ± R</p> <p>Konsolidacja II: Ara-C/IM ± R</p> <p>MRD-II</p> <p>MRD(-)</p> <p>Konsolidacja III: ID-MTX/PEG-Asp/IM ± R</p> <p>Konsolidacja IV: Ara-C/IM ± R</p> <p>Konsolidacja V: ID-MTX/PEG-Asp/IM ± R</p> <p>Konsolidacja VI: Ara-C/IM ± R</p> <p>Podtrzymywanie: IM</p> <p>MRD(+)</p> <p>DAZA/DEX</p> <p>allo-HSCT</p> <p>Podtrzymywanie/leczenie wyprzedzające: IM/DAZA/Ponatinib</p> <p>NR</p> <p>DAZA/DEX</p> <p>CR</p> <p>NR</p> <p>Ponatinib</p> <p>Schemat ideowy leczenia osób w wieku powyżej 55 lat chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL, acute lymphoblastic leukemia) z obecnością translokacji (9;22)/BCR-ABL1; allo-HSCT (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) — przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; CR (complete remission) — remisja całkowita; DAZA — dasatynib; DEX (dexamethasone) — deksametazon; DGN (diagnosis) — rozpoznanie; ID-MTX (intermediate-dose methotrexate) — pośrednie dawki metotreksatu; IM — imatynib; MRD (minimal residual disease) — minimalna choroba resztkowa; NR (no response) — brak odpowiedzi; PALG (Polish Adult Leukemia Group) — Polska Grupa ds. Leczenia Białacek u Dorosłych; PEG-Asp — pegylowana asparaginaza; Ph (Philadelphia) — chromosom Filadelfia; R — rytuksymab; VCR — winkrystyna</p> <p>Fazy przedleczenia, indukcji i konsolidacji u chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL, acute lymphoblastic leukemia) Filadelfia-dodatnią (Ph+, Philadelphia-positive) w wieku powyżej 55 lat</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PALG 2018 (Polska)</p>	<p>Wytyczne dotyczące protokołu leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dorosłych <u>PALG ALL7 Ph(+) >55 r.ż. – szczegółowy opis protokołu</u></p> <p>A. SCHEMAT IDEOWY</p> <p>Profilaktyka OUN: 1x PL dwulekowa (MTX/DEX) w okresie przedleczenia; 2x PL trójlekowa w trakcie indukcji; 6x PL w trakcie konsolidacji; 4x PL w trakcie podtrzymywania.</p> <p>U chorych na ALL Ph(+) >55 rż kluczowe jest stosowanie imatynibu, który nawet w monoterapii pozwala na uzyskanie CR u 90% pacjentów. Pozwala to na rezygnację z intensywnej chemioterapii i stwarza szanse zastosowania leczenia indukującego u większości chorych. W przypadku pierwotnej lub wtórnej oporności na imatynib wskazane jest zastosowanie inhibitora kinazy tyrozynowej (TKI) II generacji - daizatynibu. W przypadku oporności na daizatynib lub obecności mutacji T315I należy rozważyć zastosowanie ponatyn bu.</p> <p>Celowe jest rozważenie u każdego chorego alloHSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem.</p> <p>Protokół leczenia ALL Ph(+) >55 rż obejmuje terapię indukującą, 6 naprzemiennych cykli konsolidacji. Przerwa w leczeniu po kursach z ID-Mtx/ASP nie powinna być dłuższa niż 4 tygodnie, a po kursach z AraC – nie dłuższa niż 6 tygodni. U chorych, u których stwierdza się ekspresję CD20 na co najmniej 20% blastów równoległe do TKI i chemioterapii podaje się rytuksymab 2x w czasie indukcji oraz 1x w czasie każdej z 6 konsolidacji.</p> <p>Po konsolidacjach następuje leczenie podtrzymujące z zastosowaniem TKI w monoterapii do progresji lub HSCT. Opcja transplantacyjna może być wykorzystana wcześniej, po indukcji, po drugim lub po czwartym kursie konsolidacji.</p> <p>W przypadku wystąpienia toksyczności i konieczności redukcji dawek priorytetem jest utrzymanie dawkowania inhibitora kinazy tyrozynowej. W przypadku nietolerancji imatyn bu należy rozważyć jego zmianę na daizatynib. Podobnie – w razie stwierdzenia obecności MRD po II konsolidacji.</p> <p>MRD należy monitorować metodą RQ-PCR.</p> <p>Równoległe do terapii systemowej należy prowadzić profilaktykę dokanałową.</p> <p><u>Etapy leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>Przedleczenie</u> <ul style="list-style-type: none"> • deksametazon (DEX) p.o. 10 mg/m² • MTX/ DEX i.t. 15 mg/4mg ➤ <u>Indukcja</u> <ul style="list-style-type: none"> • deksametazon p.o./i.v. 40 mg [20mg> 70 r.ż] • winkrystyna i.v. 1 mg • rytuksymab* 375 mg/m² • imatyn b mesylate p.o. 600 mg • trójlekowe i.t. (MTX/ARA-C/DEX) 15 mg/40 mg/4 mg <p>Po indukcji - ocena stanu remisji z MRD. W przypadku NR – daizatynib w dawce 140 mg dziennie, przez pierwsze 4 tygodnie w skojarzeniu z deksametazonem w dawkach jak w indukcji. Modyfikacja dawki daizatynibu w przypadku objawów toksyczności, w oparciu o CHPL.</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>Konsolidacja I, III, V</u>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Metotreksat (MTX) i.v 1500 mg/m²; 500 mg/m² > 70 r.ż. • PEG- Asparaginaza (ASP) i.v.** 1000 IU/m² • rytuksymab* 375 mg/m² • imatyn b mesylate p.o. 600 mg • trójkłowe i.t. (MTX/ARA-C/DEX) 15 mg/40 mg/4 mg <p>➤ <u>Konsolidacja II, IV, VI</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • cytarabina (Ara-C) i.v. 1000 mg/m² 500 mg/m² >70 r.ż. • rytuksymab* 375 mg/m² • imatyn b mesylate p.o. 600 mg • trójkłowe i.t.(MTX/ARA-C/DEX) 15 mg/40 mg/4 mg <p>Po konsolidacji II, IV, VI – ocena MRD. W przypadku wykrywania BCR-ABL/ABL1 po konsolidacji II lub progresji molekularnej w dowolnym momencie – zastąpienie imatynibu dasatynibem w dawce 140 mg dziennie, przez pierwsze 4 tygodnie w skojarzeniu z deksametazonem w dawce jak w indukcji. Modyfikacja dawki TKI w przypadku objawów toksyczności, w oparciu o CHPL.</p> <p>➤ <u>Leczenie podtrzymujące minimum 2 lat</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Imatynib mesylate p.o. 600 mg <p>Ocena MRD co 2 miesiące; w przypadku progresji molekularnej - zamiast imatynibu dasatynib w dawce 140 mg dziennie; przez pierwsze 4 tygodnie w skojarzeniu z deksametazonem p.o w dawce jak w indukcji. Modyfikacja dawki TKI w przypadku objawów toksyczności, w oparciu o CHPL.</p> <p><u>Profilaktyka zmian w OUN</u></p> <p>Profilaktyka trójkłowa</p> <ul style="list-style-type: none"> • metotreksat i.t. 15 mg • deksametazon i.t. 4 mg • cytarabina i.t. 40 mg <p>Podtrzymywanie: co 3 miesiące w pierwszym roku: łącznie 4 dawki.</p> <p><u>Leczenie zmian w OUN</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Punkcje lędźwiowe z podaniem metotreksatu 15 mg, cytarabiny 40 mg i deksametazonu 4 mg 2x w tygodniu do uzyskania ujemnego wyniku płynu mózgowo-rdzeniowego w dwóch kolejnych punkcjach; dalej kontynuacja jak w profilaktyce. W przypadku oporności lub obecności zmian mięszkowych – napromienianie. • W leczeniu systemowym u chorych ze zmianami w OUN należy zastosować dasatynib. • Przy obecności objawów neurologicznych celowe wykonanie NMR mózgu <p><i>Metodyka: nie wskazano. Źródło finansowania: nie wskazano. Poziom dowodów: nie korzystano.</i></p>
Wytyczne zagraniczne	
ESMO 2016 (Europa)	<p>Wytyczne dotyczące diagnozowania, leczenia oraz okresu obserwacji dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną</p> <p>W wytycznych opisano m.in. postępowanie w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej nawrotowej lub odpornej na leczenie.</p> <p>Wskazano, że nie ma uniwersalnego schematu leczenia dla tej grupy chorych oraz brakuje dowodów opartych na badaniach randomizowanych.</p> <p>Wskazuje się na nowe leki takie jak blinatumomab i inotuzumab, które wykazują obiecujące rezultaty w badaniach klinicznych II fazy porównujących je do chemioterapii standardowej (ostra białaczka limfoblastyczna z prekursorowych komórek B).</p> <p><u>Chemioterapia w nawrotowej ALL</u></p> <p>Wskazano również najczęstsze schematy chemioterapii stosowane w tej grupie pacjentów w Europie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schematy zawierające fludarabine i antracyklinę np. FLAG-Ida (fludarabina, wysokie dawki cytarabiny, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów - GCSF, idarubicyna), • schematy zawierające klofarabinę (np. schemat klofarabina w skojarzeniu z cytarabiną, cyklofosfamidem lub etopozydem), • liposomalna winkrystyna, czy też nelarabina będące zarejestrowane do zastosowania w tej populacji chorych. <p><u>Terapia ukierunkowana TKI Ph + ALL</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • TKI należy łączyć z chemioterapią w pierwszej linii leczenia • Imatynib (400-800 mg / dobę) należy podawać w sposób ciągły, również po SCT • Zaleca się długotrwałe monitorowanie BCR-ABL-1 MRD <p><u>ALL nawrotowa lub oporna</u></p> <p>Nie ma standardowej terapii reindukcyjnej, najczęściej stosowane są nowe leki. Wytyczne wskazują też postępowanie w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej nawrotowej lub odpornej na leczenie wśród pacjentów z obecnością</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>chromosomu Filadelfia. U tych pacjentów powinno zastosować się inhibitory kinazy tyrozynowej nowych generacji. Pacjenci którzy utracili odpowiedź na leczenie imatynibem mogą wykazać odpowiedź na leczenie nilotynibem, dazatynibem. Dla pacjentów z mutacją T315I opcją terapeutyczną może być ponatynib. U większości chorych jest również konieczne przeprowadzenie przeszczepienia szpiku. TKI są znacznie lepszą opcją terapeutyczną w porównaniu z leczeniem chemioterapią mielosupresyjną, ponieważ pacjenci zachowują stan sprawności, natomiast przez chorych w podeszłym wieku są lepiej tolerowane. Nie ma dowodów na długoterminowe przeżycie uzyskane po nawrotach przy stosowaniu TKI, a u większości pacjentów musi być zastosowane allogeniczne SCT.</p> <p><i>Metodyka: dostępne na stronie internetowej http://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-Guidelines-Methodology Źródło finansowania: nie wskazano (autorzy zgłosili konflikt interesów), Poziom dowodów: nie korzystano.</i></p>

*W przypadku ekspresji CD20 na co najmniej 20% blastów; B-ALL - ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B (ang. B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia); TKI – inhibitory tyrozynowej kinazy (m.in. dazatynib, imatynib, nilotynib, ponatynib)

We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych u pacjentów z ostrą białaczką limfocytową z obecnością chromosomu Filadelfia zaleca się stosowanie **dazatynibu** w przypadku oporności na imatynib.

Według wytycznych PTOK 2019 w Polsce leczenie jest koordynowane przez PALG, która opracowuje i uaktualnia protokoły lecznicze. W leczeniu chorych na ALL Ph(+) kluczowe jest stosowanie TKI i utrzymywanie dawki imatynibu stosowanego w leczeniu pierwszej linii. Zgodnie z protokołem PALG ALL7 u chorych z postaciami opornymi i nawrotowymi ALL leczenie prowadzi się z intencją jak najszybszego przeprowadzenia allo-HSCT po uzyskaniu remisji. U osób w wieku powyżej 55 lat protokół PALG, podobnie jak w młodszej grupie, przewiduje stosowanie imatynibu. W przypadku pierwotnej lub wtórnej oporności na imatynib wskazane jest podanie **dazatynibu**. Ponatynib rekomendowany jest w przypadku oporności na dazatynib lub obecności mutacji T315I.

Rekomendacje PALG 2018 zaznaczają, że u chorych na ALL Ph(+) >55 rż kluczowe jest stosowanie imatynibu, W przypadku pierwotnej lub wtórnej oporności na imatynib wskazane jest zastosowanie inhibitora kinazy tyrozynowej (TKI) II generacji - **dazatynibu**.

Wytyczne ESMO 2016 wskazują, że w przypadku pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną nawrotową lub oporną na leczenie z obecnością chromosomu Filadelfia, chorzy którzy utracili odpowiedź na leczenie imatynibem mogą wykazać odpowiedź na leczenie nilotynibem, dazatynibem.

Wytyczne PTOK 2019 odnoszące się do leczenia CML w fazie kryzy blastycznej po niepowodzeniu terapii imatynibem zalecają terapię **dazatynibem w dawce 140 mg/dobę**, bosutynibem 500 mg/dobę lub ponatynibem 45 mg/dobę.

Zgodnie z zapisami ChPL Bosulif jest wskazany do stosowania u pacjentów z CML Ph+ w fazie przełomu blastycznego, którzy byli wcześniej leczeni jednym lub wieloma inhibitorami kinazy tyrozynowej w przypadku których imatynib, nilotynib i dasatynib nie są właściwymi produktami leczniczymi. Natomiast ponatynib zarejestrowany jest w fazie przełomu blastycznego przewlekłej białaczki szpikowej (CML) z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem lub nilotynibem i dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I.

Wszystkie z powyżej wymienionych opcji terapeutycznych są finansowane w ramach programu lekowego B.14 i B.65 (PL B.65: Iclusig (ponatinibum) i PL B.14 Iclusig (ponatinibum), Tasigna (nilotynibum) i Bosulif (bosutinibum).

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Dodatkowo podano ww. wartości dla produktu leczniczego Sprycel (tabletki powlekane 100 mg)¹, który jest aktualnie refundowany w ramach programów lekowych: B.14. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.1) oraz B.65. Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0).

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Zgodnie z ChPL „Zalecana dawka początkowa dasatynibu w fazie akceleracji, mieloblastycznej lub limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego (faza zaawansowana) CML, lub w ostrej białaczce limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+ ALL) wynosi 140 mg raz na dobę.” Według wniosku dołączonego do zlecenia produkt Sprycel będzie podawany „w dawce 100 mg raz na dobę”. Mając powyższe na względzie można uznać, że dawkowanie z wniosku jest nie zgodne z dawkowaniem z ChPL.

W rozdziale „2.3 Ocenia technologie” wymieniono sytuacje kliniczne, w których chpl dopuszcza zmniejszenie dawki.

Zgodnie z wnioskiem terapia będzie obejmować 3 miesiące leczenia, podczas których zostanie zużyte 90 kapsułek (3 opakowań).

Tabela 8. Ceny i koszty produktu leczniczego Sprycel

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 miesięcy terapii [PLN]
wniosek dołączony do zlecenia MZ	██████████ ^A	██████████ (netto) / ██████████ (brutto) ^A
Obwieszczenie MZ z dn. 24.08.2020 r.	14 710,16 ^B	44 130,48 (brutto) ^B

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii wynosi: ██████████ PLN brutto i jest on zgodny z kosztem oszacowanym na podstawie Obwieszczenia MZ.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, m.in. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku (w tym RSS).

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

¹ zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ z dn. 24.08.2020 r. produkt Sprycel jest refundowany również w dawce 140 mg (EAN: 05909990818655), 20 mg (EAN: 05909990621323), 50 mg (EAN: 05909990621354), 80 mg (EAN: 05909990818631);

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6. niniejszego opracowania.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Benjamini 2014	Ohad Benjamini et al. Phase II trial of HyperCVAD and Dasatinib in patients with relapsed Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia or blast phase chronic myeloid leukemia. <i>Am J Hematol.</i> 2014 March ; 89(3): 282–287
Talpaz 2006	M. Talpaz et al. Dasatinib in Imatinib-Resistant Philadelphia Chromosome–Positive Leukemias. <i>N Engl J Med</i> 2006;354:2531-41.
Rekomendacje kliniczne	
ESMO 2016	Hoelzer D., Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> 27 (Supplement 5): v69–v82, 2016, doi:10.1093/annonc/mdw025
PALG 2018	Giebel S. i in., Protokół leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dorosłych PALG ALL7, Gliwice, 03.07.2018 r.
PTOK 2019	Czyż. A., Giebel S. Ostra białaczka limfoblastyczna i chłoniaki limfoblastyczne Zalecenia postępowania diagnostycznoterapeutycznego w nowotworach złośliwych Tom 2. Gdańsk 2019 (aktualizacja 2020).
NICE	W toku Dasatinib for treating Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia in children and adults ID1297 In development [GID-TA10311] https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10311
PALG 2018	Giebel S. i in., Protokół leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dorosłych PALG ALL7, Gliwice, 03.07.2018 r.
PTOK 2019	Czyż. A., Giebel S. Ostra białaczka limfoblastyczna i chłoniaki limfoblastyczne Zalecenia postępowania diagnostycznoterapeutycznego w nowotworach złośliwych Tom 2. Gdańsk 2019 (aktualizacja 2020).
PTOK 2019	Tomasz Sacha. Przewlekła białaczka szpikowa. Zalecenia postępowania diagnostycznoterapeutycznego w nowotworach złośliwych Tom 2. Gdańsk 2019 (aktualizacja 2020).
Pozostałe publikacje	
ChPL Sprycel	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sprycel (data dostępu 20.10.2020)
ChPL Bosulif	Charakterystyka Produktu Leczniczego Bosulif (data dostępu 27.10.2020)
ChPL Iclusig	Charakterystyka Produktu Leczniczego Iclusing (data dostępu 27.10.2020)
AOTM-OT-4351-24/2014	Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Sprycel (dazatynib) w ramach programu lekowego „Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)”. wrzesień 2014 r.

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 20.10.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#14	((Ph+[Title/Abstract]) OR (Philadelphia[Title/Abstract])) AND (((("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]) OR (acute lymphoblastic eukemia[Title/Abstract])) OR (acute lymphoblastic leukaemia[Title/Abstract])) OR ((leukemia[Title/Abstract] OR leukaemia[Title/Abstract]) AND (lymphoblastic[Title/Abstract] OR lymphatic[Title/Abstract] OR lymphocytic[Title/Abstract] OR lymphocyte[Title/Abstract] OR lymphoid[Title/Abstract]))) AND ((sprycel[Title/Abstract]) OR (dasatinib[Title/Abstract])) Filters: Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Controlled Clinical Trial, Meta-Analysis, Multicenter Study, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	36
#13	((Ph+[Title/Abstract]) OR (Philadelphia[Title/Abstract])) AND (((("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]) OR (acute lymphoblastic eukemia[Title/Abstract])) OR (acute lymphoblastic leukaemia[Title/Abstract])) OR ((leukemia[Title/Abstract] OR leukaemia[Title/Abstract]) AND (lymphoblastic[Title/Abstract] OR lymphatic[Title/Abstract] OR lymphocytic[Title/Abstract] OR lymphocyte[Title/Abstract] OR lymphoid[Title/Abstract]))) AND ((sprycel[Title/Abstract]) OR (dasatinib[Title/Abstract]))	335
#12	(sprycel[Title/Abstract]) OR (dasatinib[Title/Abstract])	3,305
#11	dasatinib[Title/Abstract]	3,301
#10	sprycel[Title/Abstract]	52
#9	((Ph+[Title/Abstract]) OR (Philadelphia[Title/Abstract])) AND (((("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]) OR (acute lymphoblastic eukemia[Title/Abstract])) OR (acute lymphoblastic leukaemia[Title/Abstract])) OR ((leukemia[Title/Abstract] OR leukaemia[Title/Abstract]) AND (lymphoblastic[Title/Abstract] OR lymphatic[Title/Abstract] OR lymphocytic[Title/Abstract] OR lymphocyte[Title/Abstract] OR lymphoid[Title/Abstract])))	3,486
#8	(Ph+[Title/Abstract]) OR (Philadelphia[Title/Abstract])	473,519
#7	((("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]) OR (acute lymphoblastic eukemia[Title/Abstract])) OR (acute lymphoblastic leukaemia[Title/Abstract])) OR ((leukemia[Title/Abstract] OR leukaemia[Title/Abstract]) AND (lymphoblastic[Title/Abstract] OR lymphatic[Title/Abstract] OR lymphocytic[Title/Abstract] OR lymphocyte[Title/Abstract] OR lymphoid[Title/Abstract]))	82,561
#6	(leukemia[Title/Abstract] OR leukaemia[Title/Abstract]) AND (lymphoblastic[Title/Abstract] OR lymphatic[Title/Abstract] OR lymphocytic[Title/Abstract] OR lymphocyte[Title/Abstract] OR lymphoid[Title/Abstract])	75,169
#5	eukemia[Title/Abstract] OR leukaemia[Title/Abstract]	252,609
#4	ymphoblastic[Title/Abstract] OR lymphatic[Title/Abstract] OR lymphocytic[Title/Abstract] OR ymphocyte[Title/Abstract] OR lymphoid[Title/Abstract]	358,678
#3	acute lymphoblastic leukaemia[Title/Abstract]	4,897
#2	acute lymphoblastic leukemia[Title/Abstract]	26,555
#1	"Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]	29,079

9.2. Kryteria włączenia do programu lekowego B.14 i B.65

Program lekowy B.65 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10 C91.0)”

1. Kryteria kwalifikacji do leczenia dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+) u dorosłych

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

- 1) nie uzyskano całkowitej remisji hematologicznej po leczeniu indukującym remisję lub większej odpowiedzi

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

Do programu włączani są również pacjenci ze zdiagnozowaną ostrą białaczką limfoblastyczną z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+), którzy uprzednio byli leczeni dasatynibem w ramach chemioterapii niestandardowej oraz nowo zdiagnozowani pacjenci, którzy rozpoczęli terapię w okresie od 1 stycznia 2015 r. do 31 marca 2015 r. i rozpoczynając leczenie spełniali kryteria kwalifikacji do programu.

1. Kryteria kwalifikacji do leczenia ponatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+) u dorosłych

Do leczenia kwalifikowani są pacjenci z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+) w wieku 18 lat i powyżej, u których:

- 1) nie uzyskano całkowitej remisji hematologicznej po leczeniu indukującym remisję lub remisji cytogenetycznej po leczeniu konsolidującym remisję lub stwierdzono utrzymywanie się dodatniej minimalnej choroby resztkowej w badaniu molekularnym po leczeniu konsolidującym remisję, pomimo stosowania dasatynibu lub
- 2) wystąpiła wznowa hematologiczna lub progresja molekularna pomimo stosowania dasatynibu lub
- 3) na dowolnym etapie leczenia stwierdzono nietolerancję dasatynibu uniemożliwiającą jego dalsze stosowanie lub
- 4) na dowolnym etapie leczenia stwierdzono wystąpienie mutacji T315I genu BCR-ABL

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni ponatynibem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Program lekowy B.14. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (ICD-10 C 92.1)”

1.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową dasatynibem

- 1) przewlekła białaczka szpikowa z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+);
- 2) wiek powyżej 18 roku życia;
- 3) stan ogólny 0-2 według WHO;
- 4) świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej i akceleracji, dotychczas leczeni imatinibem:
 - a) u których występuje oporność na imatinib z obecnością mutacji innej niż T315I,
 - b) którzy nie osiągnęli remisji hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia imatinibem,
 - c) u których brak jest częściowej odpowiedzi cytogenetycznej lub BCR-ABL >10% IS w 6 miesiącu leczenia imatinibem
 - d) u których brak jest całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej lub BCR - ABL > 1% IS po 12 miesiącach leczenia imatinibem,
 - e) którzy utracili osiągniętą wcześniej odpowiedź hematologiczną lub cytogenetyczną lub większą molekularną – BCR-ABL>0,1% IS,
 - f) ze stwierdzoną progresją choroby,
 - g) nietolerujący imatinibu;

- 5) świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej i akceleracji dotychczas leczenia nilotynibem lub bosutynibem nietolerujący nilotynibu lub bosutynibu lub z niepowodzeniem leczenia nilotynibem lub bosutynibem
- 6) świadczeniobiorcy w fazie kryzy blastycznej, którzy wcześniej nie otrzymywali dazatynibu, nietolerujący lub nieodpowiadający na imatynib lub bosutynib.

W razie rozpoznania oporności lub nietolerancji imatynibu, do lekarza prowadzącego należy wybór leku drugiego rzutu (dazatynib nilotynib albo bosutynib) w oparciu o wskazania medyczne.

1.2. Kryteria wyłączenia

- 1) pojawienie się objawów nadwrażliwości na dazatynib;
- 2) toksyczność powyżej 2 według WHO, zwłaszcza wystąpienie poważnych pozahematologicznych działań niepożądanych (3-krotny wzrost stężenia bilirubiny, 5-krotny wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych) lub hematologicznych działań niepożądanych (ciężka neutropenia lub małopłytkowość);
- 3) stan sprawności 3-4 według WHO;
- 4) brak skuteczności leku po 3 miesiącach stosowania leku:
 - brak remisji hematologicznej,
 - brak remisji cytogenetycznej mniejszej (definiowanej jako sytuacja, w której w szpiku są komórki Ph-, ale jest ich mniej niż 35 %);
- 5) brak całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej po 6 miesiącach lub BCR-ABL >1% IS;
- 6) znalezienie dawcy szpiku i podjęcie decyzji o wykonaniu zabiegu przeszczepienia szpiku u danego świadczeniobiorcy;
- 7) progresja choroby w trakcie stosowania leku wyrażająca się utratą odpowiedzi hematologicznej, utratą całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej lub zwiększeniem o 30% odsetka komórek z chromosomem Filadelfia u świadczeniobiorców z remisją cytogenetyczną mniejszą niż całkowita, pojawieniem się nowych aberracji chromosomalnych w klonie białaczkowym.
- 8) toksyczność hematologiczna lub pozahematologiczna w stopniu 3 lub 4 - która przejawia się pomimo przerw w leczeniu.

1.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową bosutynibem

- 1) przewlekła białaczka szpikowa z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+);
- 2) wiek powyżej 18 roku życia;
- 3) stan ogólny 0-2 według WHO;
- 4) świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej lub akceleracji dotychczas leczenia imatynibem:
 - a) u których występuje oporność na imatynib z obecnością mutacji innej niż T315I,
 - b) którzy nie osiągnęli remisji hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia imatynibem,
 - c) u których brak jest częściowej odpowiedzi cytogenetycznej lub BCR-ABL >10% [IS]* (MR1) w 6 miesiącu leczenia imatynibem
 - d) u których brak jest całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej lub BCR-ABL >1% [IS]*(MR2) po 12 miesiącach leczenia imatynibem,
 - e) którzy utracili osiągniętą wcześniej odpowiedź hematologiczną, cytogenetyczną lub większą odpowiedź molekularną - BCR-ABL >0,1% [IS]* (MR3)
 - f) ze stwierdzoną progresją choroby,
 - g) nietolerujący imatynibu,
- 5) świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej, akceleracji lub kryzy blastycznej, u których podczas leczenia nilotynibem lub dazatynibem, wystąpiła nietolerancja na nilotynib lub dazatynib lub nieodpowiadający na leczenie nilotynibem lub dazatynibem (zgodnie z rekomendacją European Leukemia Net i Polish Acute Leukemia Group),

6) świadczeniobiorcy w fazie kryzy blastycznej, którzy wcześniej nie otrzymywali bosutynibu, nietolerujący lub nieodpowiadający na imatynib -lub dazatynib (zgodnie z rekomendacją European Leukemia Net i Polish Acute Leukemia Group).

W razie rozpoznania oporności lub nietolerancji imatynibu, do lekarza prowadzącego należy wybór leku drugiego rzutu (dazatynib, nilotynib albo bosutynib) w oparciu o wskazania medyczne.

1.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową ponatynibem

- 1) przewlekła białaczka szpikowa z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+);
- 2) wiek powyżej 18 roku życia;
- 3) stan ogólny 0-2 według WHO;
- 4) świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej, akceleracji lub kryzy blastycznej, u których występuje oporność na imatynib związana z wykrytą mutacją T315I lub oporność albo nietolerancja leczenia innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub gdy zastosowanie innego niż ponatynib inhibitora kinazy tyrozynowej objętego refundacją w tych wskazaniach nie jest właściwe z powodów klinicznych.

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni ponatynibem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

1.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową nilotynibem

- 1) przewlekła białaczka szpikowa z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+);
- 2) wiek powyżej 18 roku życia;
- 3) stan ogólny 0-2 według WHO;
- 4) świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej i akceleracji, dotychczas leczeni imatinibem:
 - a) u których występuje oporność na imatinib z obecnością mutacji innej niż T315I,
 - b) którzy nie osiągnęli remisji hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia imatinibem,
 - c) u których brak jest częściowej odpowiedzi cytogenetycznej lub BCR-ABL >10% IS w 6 miesiącu leczenia imatinibem
 - d) u których brak jest całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej lub BCR - ABL > 1% IS po 12 miesiącach leczenia imatinibem,
 - e) którzy utracili osiągniętą wcześniej odpowiedź hematologiczną lub cytogenetyczną lub większą molekularną – BCR-ABL>0,1% IS,
 - f) ze stwierdzoną progresją choroby,
 - g) nietolerujący imatinibu,
- 5) świadczeniobiorcy w fazie przewlekłej i akceleracji dotychczas leczeni dazatynibem lub bosutynibem nietolerujący dazatynibu lub bosutynibu lub z niepowodzeniem leczenia dazatynibem lub bosutynibem.

W razie rozpoznania oporności lub nietolerancji imatynibu, do lekarza prowadzącego należy wybór leku drugiego rzutu (dazatynib nilotynib albo bosutynib) w oparciu o wskazania medyczne.