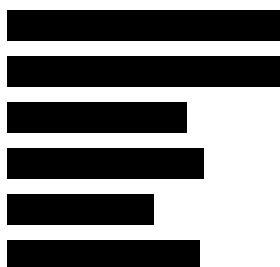


**ANALIZA KLINICZNA
Z ANALIZĄ PROBLEMU DECYZYJNEGO**

**PONATYNIB (ICLUSIG®) W LECZENIU DOROSŁYCH
PACJENTÓW Z OSTRĄ BIAŁACZKĄ LIMFOBLASTYCZNĄ
Z OBECNOŚCIĄ CHROMOSOMU FILADELFIA
PO NIEPOWODZENIU LUB NIETOLERANCJI DAZATYNIBU
ALBO Z OBECNOŚCIĄ MUTACJI T315I**

Wersja 2.00



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32;
www.hta.pl

Projekt zakończono: 10 grudnia 2015 r.

Kierownik projektu: [REDAKTOWANO]

Autorzy z HTA Consulting:

[REDAKTOWANO] analiza problemu decyzyjnego, charakterystyki badań, włączenia badań, opis wyników, wnioski, dyskusja,
[REDAKTOWANO] wyszukiwanie i opis wytycznych oraz rekomendacji finansowych, projektowanie strategii wyszukiwania, przeszukanie baz informacji medycznej
[REDAKTOWANO] opis problemu zdrowotnego, opis interwencji, poszerzona analiza bezpieczeństwa, charakterystyki badań

Autorzy z ARIAD Pharmaceuticals:

[REDAKTOWANO] ekstrakcja wyników z badań
[REDAKTOWANO] ekstrakcja wyników z badań

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola ekstrakcji: [REDAKTOWANO]

Kontrola merytoryczna: [REDAKTOWANO]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.

Podleśna 83
05-552 Łazy

Zamawiającego reprezentowali:

[REDAKTOWANO]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	11
1. WSTĘP	14
1.1. Cel analizy klinicznej	14
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	14
2. PROBLEM ZDROWOTNY	15
2.1. Definicja.....	15
2.2. Epidemiologia.....	15
2.2.1. Zapadalność.....	16
2.2.2. Chorobowość.....	17
2.2.3. Populacja docelowa	17
2.2.4. Oszacowanie wielkości populacji docelowej	17
2.3. Etiopatogeneza	19
2.4. Obraz kliniczny.....	19
2.5. Rozpoznanie	20
2.6. Leczenie	20
2.6.1. Etapy leczenia ALL	20
2.6.2. Oporność na imatynib	21
2.6.3. Ocena skuteczności leczenia	23
2.7. Rokowanie.....	23
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	25
3.1. Wytyczne praktyki klinicznej.....	25
3.1.1. Zalecenia polskie	25
3.1.2. Zalecenia zagranicznych towarzystw naukowych	29
3.2. Praktyka kliniczna w Polsce	30
3.3. Status rejestracyjny.....	31
3.4. Implikacje statusu leku sierocego	32
3.5. Rekomendacje finansowe agencji HTA	33
3.6. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych	36
3.6.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce	36
Program lekowy dla dazatynibu.....	36
3.6.2. Założenia programu lekowego dla ponatinibu.....	37
3.7. Uzasadnienie wyboru komparatorów	38
3.8. Definiowanie problemu decyzyjnego	40

3.8.1.	Populacja docelowa	40
3.8.2.	Interwencja.....	40
3.8.3.	Komparatory.....	40
3.8.4.	Punkty końcowe	40
3.9.	Kierunki analiz	41
3.9.1.	Analiza kliniczna.....	41
3.9.2.	Analiza ekonomiczna	41
3.9.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	42
4.	CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH INTERWENCJI	43
4.1.	Ponatinib (Iclusig®).....	43
4.2.	Chemioterapia w schemacie hyper-CVAD.....	44
4.2.1.	Cyklofosfamid.....	44
4.2.2.	Winkrystyna.....	46
4.2.3.	Doksorubicyna	47
4.2.4.	Deksametazon	49
4.3.	Chemioterapia w schemacie FLAM	50
4.3.1.	Fludarabina	50
4.3.2.	Cytarabina.....	51
4.3.3.	Mitoksantron.....	53
5.	METODYKA	55
5.1.	Kryteria włączenia i wykluczenia.....	55
5.1.1.	Kryteria włączenia.....	55
5.1.2.	Kryteria wykluczenia	56
5.2.	Wyszukiwanie badań klinicznych.....	57
5.2.1.	Strategia wyszukiwania.....	57
5.2.2.	Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	57
5.2.3.	Selekcja odnalezionych publikacji.....	58
5.2.4.	Charakterystyka i ocena wiarygodności odnalezionych publikacji.....	58
5.3.	Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	59
5.4.	Analiza statystyczna wyników	59
5.5.	Ocena siły dowodów naukowych	59
6.	WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	60
6.1.	Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej.....	60
6.2.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej	62
6.2.1.	Badania dla ponatynibu.....	62
6.2.2.	Badania dla komparatorów	63

<i>Chemioterapia w schemacie hyper-CVAD</i>	63
<i>Chemioterapia w schemacie FLAM</i>	64
6.2.3. Podsumowanie charakterystyk badań.....	67
7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA PONATYNIBU	71
7.1. Ocena skuteczności.....	71
7.1.1. Odpowiedź na leczenie.....	71
7.1.2. Przeżycie.....	72
7.1.3. Przerwanie terapii.....	73
7.2. Ocena profilu bezpieczeństwa ponatynibu.....	73
8. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA KOMPparatorów	78
8.1. Ocena skuteczności.....	78
8.1.1. Odpowiedź na leczenie.....	78
<i>Chemioterapia w schemacie hyper-CVAD</i>	78
<i>Chemioterapia w schemacie FLAM</i>	78
8.1.2. Przeżycie.....	80
<i>Chemioterapia w schemacie hyper-CVAD</i>	80
<i>Chemioterapia w schemacie FLAM</i>	80
8.2. Ocena bezpieczeństwa.....	81
<i>Chemioterapia w schemacie hyper-CVAD</i>	81
<i>Chemioterapia w schemacie FLAM</i>	81
9. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	85
10.1. Analiza skuteczności.....	85
10.2. Analiza bezpieczeństwa.....	86
11. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	87
11.1. Analiza bezpieczeństwa na podstawie informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne.....	87
11.1.1. Ponatinib.....	87
11.1.2. Cyklofosfamid.....	89
11.1.3. Winkrystyna.....	90
11.1.4. Doksorubicyna.....	90
11.1.5. Deksametazon.....	91
11.1.6. Fludarabina.....	91
11.1.7. Cytarabina.....	92
11.1.8. Mitoksantron.....	92
11.1.9. Podsumowanie alertów bezpieczeństwa dla poszczególnych opcji.....	93

12. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	97
13. OGRANICZENIA.....	98
14. DYSKUSJA	100
15. BIBLIOGRAFIA	105
16. SPIS TABEL	114
17. SPIS ILUSTRACJI.....	116
18. ANEKS	117
18.1. Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej	117
18.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy	122
18.2.1. Badania dla ponatynibu.....	122
18.2.2. Badania dla komparatorów	124
18.3. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy klinicznej	131
18.4. Definicje poszczególnych punktów końcowych	131
18.5. Dodatkowe wyniki dotyczące ponatynibu z badania PACE.....	133
18.5.1. Poszczególne rodzaje AE	133
18.5.2. Poszczególne rodzaje SAE.....	136
18.5.3. Dodatkowe dane dotyczące efektywności klinicznej ponatynibu (doniesienia konferencyjne).....	138
18.6. Badania w toku.....	140
18.7. Formularze	141
18.7.1. Formularze do oceny wiarygodności badań.....	141
18.7.2. Formularze do ekstrakcji danych.....	141
18.8. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii	141
18.9. Badania wykluczone z analizy na podstawie pełnych tektów	142

INDEKS SKRÓTÓW

ABL1	Gen ABL1 położony na chromosomie 9 (<i>Abelson Leukemia Virus</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse Event</i>)
ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna (<i>Acute Lymphoblastic Leukemia</i>)
ALL(Ph+)	Ostra białaczka limfoblastyczna z obecnością chromosomu Filadelfia (<i>Philadelphia Positive Acute Lymphoblastic Leukemia</i>)
alloSCT	Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AML	Ostra Białaczka Szpikowa (<i>Acute Myelogenous Leukemia</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce (<i>Agency of Health Technology Assessment and Tariff System in Poland</i>)
autoSCT	Autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Autologic Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
AWMSG	Walijska agencja HTA (<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>)
BCR	Gen BCR położony na chromosomie 22 (<i>Break Point Cluster Region</i>)
bd	Brak danych
BOZU	Bozutynib (<i>Bosutinib</i>)
BSC	Najlepsze leczenie podtrzymujące (<i>Best Supportive Care</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja ds. Leków i Technologii Medycznych (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CCyR	Całkowita odpowiedź cytogenetyczna (<i>Complete cytogenetic response</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego (<i>Summary of Product Characteristics</i>)
CML	Przewlekła białaczka szpikowa (<i>Chronic Myeloid Leukemia</i>)
CML-CP	Przewlekła białaczka szpikowa w fazie przewlekłej (<i>Chronic Myeloid Leukemia – Chronic Phase</i>)
CML-AP	Przewlekła białaczka szpikowa w fazie akceleracji (<i>Chronic Myeloid Leukemia – Accelerated Phase</i>)
CML-BP	Przewlekła białaczka szpikowa w fazie kryzy blastycznej (<i>Chronic Myeloid Leukemia – Blast Phase</i>)

CR	Remisja całkowita (<i>Complete remission</i>)
CT	Chemioterapia (<i>Chemiotherapy</i>)
DAZA	Dazatynib (<i>Dasatinib</i>)
DFS	Przeżycie wolne od objawów choroby (<i>Disease Free Survival</i>)
ECOG	Skala sprawności wg Wschodniej Grupy Onkologicznej (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
ED	Wczesny zgon (<i>Early Death</i>)
ELN	Europejska Sieć Białaczkowa (<i>European LeukemiaNet</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<i>European Society for Medical Oncology</i>)
FDA	Agencja rejestracyjna Stanów Zjednoczonych Ameryki (<i>Food and Drug Administration</i>)
FLAM	Schemat chemioterapii oparty na fludarabinie, cytarabinie i mitoksantronie
GRADE	Skala do oceny siły dowodów naukowych (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
hyper-CVAD	Schemat chemioterapii oparty na cyklofosfamidzie, winkrystynie, doksorubicynie oraz deksametazonie
IC₅₀	Stężenie hamujące leku (tj. stężenie, przy którym proliferacja komórek nowotworowych zostaje zahamowana o 50%) (<i>Half Maximal Inhibitory Concentration</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IMA	Imatynib (<i>Imatinib</i>)
INAHTA	Międzynarodowe Stowarzyszenie Agencji HTA (<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>)
IS	Skala międzynarodowa (<i>International scale</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów

MaHR	Większa odpowiedź hematologiczna (<i>Major haematological response</i>)
mc	Masa ciała
MCyR	Większa odpowiedź cytogenetyczna (<i>Major cytogenetic response</i>)
MHRA	Agencja rejestrująca produkty lecznicze i leki w Wielkiej Brytanii (<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>)
MRD	Minimalna choroba resztkowa (<i>Minimal Residual Disease</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy (zdarzenie)
N	Liczebność grupy
NCCN	Narodowa sieć ośrodków onkologicznych (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
ND	Nie dotyczy (<i>Not applicable</i>)
NEL	Brak dowodów białaczki (<i>No evidence of Leukemia</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia (<i>National Health Found</i>)
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NILO	Nilotinib (<i>Nilotinib</i>)
nM	Nanomol (jednostka liczości cząsteczek)
NR	Brak odpowiedzi na leczenie (<i>No response</i>)
OB	Okres obserwacji
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
p	Wartość p; miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd α) (<i>P-value</i>)
PACE	Akronim badania klinicznego (<i>Ponatinib Ph-positive acute lymphoblastic leukemia [ALL] and CML Evaluation</i>)
PALG	Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (<i>Polish Adult Leukemia Group</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA dla Leków (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PCyR	Częściowa odpowiedź cytogenetyczna (<i>Partial cytogenetic response</i>)

- PFS** Przeżycie wolne od progresji
(*Progression free survival*)
- Ph** Chromosom Filadelfia
(*Philadelphia chromosome*)
- PICO** Akronim elementów pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe
(*Population, Intervention, Comparator, Outcome*)
- PONA** Ponatinib
(*Ponatinib*)
- PTOK** Polskie Towarzystwo Onkologiczne
- SAE** Ciężkie zdarzenie niepożądane
(*Serious Adverse Event*)
- SCT** Przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych
(*Stem cell transplantation*)
- SMC** Szkockie Konsorcjum Leków, agencja HTA dla leków
(*Scottish Medicines Consortium*)
- TKI** Inhibitory kinazy tyrozynowej
(*Tyrosine kinase inhibitors*)
- TLV** Szwedzka agencja HTA
(*The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency*)
- URPL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
- WHO** Światowa Organizacja Zdrowia
(*World Health Organization*)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ponatynibu (PONA) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z udokumentowaną obecnością genu fuzyjnego BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+), u których stwierdzono niepowodzenie lub nietolerancję dazatynibu (DAZA) albo obecność mutacji T315I.

■ Wprowadzenie

ALL to heterogenna grupa złośliwych nowotworów wywodzących się z komórek prekursorowych limfocytów. Dane epidemiologiczne wskazują, że **ALL to choroba ultraradka**. Przyczyną podtypu Ph+ jest translokacja chromosomowa pomiędzy chromosomami 9. i 22., skutkująca powstaniem białka BCR-ABL o zaburzonej aktywności kinazy tyrozynowej, co z kolei prowadzi do niekontrolowanych podziałów komórkowych oraz nagromadzeniem złośliwych komórek w szpiku kostnym oraz w krwi obwodowej. ALL (Ph+) stanowi ok 20–30% wszystkich przypadków ALL i jest to postać białaczki o najgorszym rokowaniu. Standardowa terapia ALL składa się z kilku faz: przedleczenia, indukcji, konsolidacji, przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (SCT). W ramach indukcji remisji podawany jest inhibitor kinazy tyrozynowej (TKI) I generacji – imatynib skojarzeniu z polichemioterapią, a w przypadku niepowodzenia, inhibitor II generacji – dazatynib, również w skojarzeniu z polichemioterapią. W przypadku chorych z opornością lub nietolerancją na imatynib oraz dazatynib dostępność alternatywnych form terapii jest mocno ograniczona. Aktualnie w Polsce, żaden z pozostałych leków z grupy TKI (nilotynib, bozotynib, ponatynib) nie jest dostępny dla chorych z ALL, przy czym jedynym, który ma wskazanie rejestracyjne u chorych z ALL(Ph+) jest ponatynib, zarejestrowany **w leczeniu chorych z ALL(Ph+) z opornością lub nietolerancją na dazatynib, dla których dalsze leczenie imatynibem nie jest właściwe, a także u chorych z obecnością mutacji T315I**. Zgodnie z opinią ekspertów indukcję remisji u chorych po niepowodzeniu dazatynibu próbuje się uzyskać za pomocą polichemioterapii. Eksperci wskazali tutaj 2 możliwe do zastosowania schematy: hyper-CVAD (wysokodawkowy cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna oraz deksametazon) oraz FLAM (fludarabina, cytarabina oraz mitoksantron), które najpewniej będą zastępowane przez ponatynib w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tego leku. Zgodnie z opinią ekspertów, w niektórych ośrodkach podejmowane są próby leczenia za pomocą nilotynibu, jednak nie jest to terapia standardowa i nie jest ona refundowana z budżetu państwa, a zatem nie stanowi komparatora. Komparatorami dla ponatynibu, zgodnie z opinią ekspertów, wybrano chemioterapie hyper-CVAD oraz FLAM.

■ Metodyka

Analiza efektywności klinicznej została przeprowadzona w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. W celu identyfikacji badań klinicznych dotyczących stosowania w populacji docelowej PONA oraz wybranych komparatorów (tj. polichemioterapii w schematach hyper-CVAD oraz FLAM) przeszukano systematycznie elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne). Ocenianymi w analizie punktami końcowymi były: odpowiedź na leczenie (większa hematologiczna – MaHR, większa cytogenetyczna – MCyR; całkowita remisja - CR), przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS),

przeżycie wolne od choroby (DFS). Szczegółowej ocenie poddawano również profil bezpieczeństwa PONA oraz komparatorów.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej zidentyfikowano ogółem 335 niepowtarzających się publikacji, z których do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 43 pozycje. Kryteria włączenia do analizy spełniło 5 badań, których wyniki przedstawiono w 8 publikacjach.

Spośród 5 włączonych badań, 1 dotyczyło PONA, a 4 komparatorów (w tym 3 chemioterapii FLAM i 1 chemioterapii hyper-CVAD). Kryteria kwalifikacji do badań obejmowały pacjentów z ALL opornych na wcześniejszą terapię lub z nawrotem choroby. Wszystkie badania zaprojektowano jako jednoramienne próby kliniczne z prospektywnym kierunkiem obserwacji, a ich jakość metodologiczna, oceniona na podstawie skali NICE, wahała się od 5–7 pkt. na 8 możliwych.

Populacji docelowej odpowiadało tylko badanie dla ponatynibu obejmujące wyłącznie chorych z ALL(Ph+) po niepowodzeniu wcześniejszej terapii za pomocą dazatynibu lub nilotynibu lub z obecnością mutacji T315I. Badania dla komparatorów przeprowadzone były w populacji szerszej – skupiającej chorych po niepowodzeniu innych chemioterapii oraz niezależnie od obecności chromosomu Filadelfia. W badaniu dla PONA (PACE) wzięło udział 32 pacjentów z ALL(Ph+), w tym 10 osób po niepowodzeniu TKI oraz 22 pacjentów z mutacją T315I. Mediana wieku wynosiła 62 lata. W pracy dotyczącej chemioterapii w schemacie hyper-CVAD (Koller 1997) opisano 66 chorych z ALL oporną na leczenie. Mediana wieku wnosila 32 lata, a obecność chromosomu Filadelfia stwierdzono u 15% pacjentów. W badaniach dotyczących chemioterapii w schemacie FLAM wzięło udział w sumie 72 chorych z ALL. Mediana wieku w żadnym z badań nie przekraczała 45 lat, a informacje na temat liczby chorych Ph+ podano w dwóch pracach, z czego w badaniu Giebiel 2006 obecność chromosomu stwierdzono u 14 spośród 50 chorych, zaś w badaniu Kern 2001 u 1 spośród 10 pacjentów.

■ Wyniki analizy skuteczności

Wyniki dla ponatynibu

Odpowiedź MaHR do 6 mies. terapii ponatynibem uzyskało 41% leczonych. Mediana czasu do uzyskania MaHR wynosiła 2,9 tyg. Odpowiedź **MCyR** osiągniętą w dowolnym momencie okresu obserwacji (mediana 6 mies.) raportowano u 47%, w tym u 38% była to odpowiedź całkowita.

Po okresie 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii PFS stwierdzono u 7% chorych, natomiast przeżycie całkowite u 40% uczestników badania. W okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 6 mies., terapię PONA przerwało 97% pacjentów, przy czym u większości z nich (53%) było to spowodowane progresją choroby, 16% zmarło, a u 12% powodem była nieskuteczność terapii.

Wyniki dla chemioterapii w schemacie hyper-CVAD

Poprawę hematologiczną, ocenianą za pomocą parametru **CR** uzyskało 44% chorych (N = 66). U takiego samego odsetek pacjentów stwierdzono **oporność** na hyper-CVAD, w tym u 15% była to oporność pierwotna, zaś u 29% oporność wtórna.

Wyniki dla chemioterapii w schemacie FLAM

W populacji Ph+ odsetek pacjentów z **CR** wynosił 57% w badaniu Giebel 2006 (N = 14). W populacji ogólnej ALL (bez uwzględnienia obecności chromosomu Filadelfia) stosowanie schematu FLAM (lub jego odmiany FIS-HAM) pozwalało na uzyskanie CR u 50% w badaniach Giebel 2006 oraz Kern 2001, a w pracy Koller 1999 odsetek ten był niższy i wynosił 33%.

Wyniki dotyczące **przeżycia** podano wyłącznie w badaniu Giebel 2006 (N = 50) i dotyczyły one populacji ogólnej ALL. 2-letnie prawdopodobieństwo OS wynosiło 12%. W grupie 25 chorych, którzy uzyskali CR 2-letnie prawdopodobieństwo DFS wynosiło 15%.

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki dla ponatynibu

Dane dotyczące bezpieczeństwa ponatynibu dotyczyły okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 6 mies. dla pacjentów z ALL(Ph+). Najczęściej występującymi AE hematologicznymi w stopniu ≥ 3 . były: neutropenia (12%), anemia (12%), trombocytopenia (6%) oraz gorączka neutropeniczna (6%). Spośród AE niehematologicznych w stopniu ≥ 3 . najczęściej raportowano: zwiększony poziom lipazy (6%) oraz ból w jamie brzusznej (6%). Częstość naczyniowych zdarzeń okluzyjnych w tej grupie wynosiła 39,3 na 100 pacjento-lat, w tym zdarzenia tętnicze raportowano z częstością 15,7 na 100 pacjento-lat, a żyłne z częstością 23,6 na 100 pacjento-lat.

Wyniki dla chemioterapii w schemacie hyper-CVAD

Wyniki dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu Koller 1997 nie pozwalały na pełną ocenę profilu bezpieczeństwa hyper-CVAD. Ciężką neutropenię obserwowano u 91% pacjentów. Spośród zdarzeń niehematologicznych, do najczęściej raportowanych SAE należały epizody gorączkowe (47%) i infekcje (24%).

Wyniki dla chemioterapii w schemacie FLAM

Spośród 3 odnalezionych badań, tylko w jednym (Giebel 2006, N = 50) przedstawiono osobne wyniki dla pacjentów z ALL. Znaczącą mielosupresję obserwowano u wszystkich leczonych. Spośród zdarzeń niehematologicznych do najczęściej raportowanych SAE należały: infekcje (46%), nudności i wymioty (10%), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (8%), zaburzenia czynności wątroby (8%), niewydolność serca (6%) oraz biegunka (6%).

Wnioski końcowe

Stosowanie PONA u chorych z ALL(Ph+) po niepowodzeniu dazatynibu lub z obecnością mutacji T315I pozwala na uzyskanie poprawy hematologicznej u 41% pacjentów. Odnalezione dowody nie pozwoliły na wnioskowanie o skuteczności chemioterapii ratunkowej za pomocą schematów hyper-CVAD oraz FLAM w populacji docelowej.

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ponatynibu (Iclusig®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z udokumentowaną obecnością genu fuzyjnego BCR-ABL lub obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+), u których stwierdzono niepowodzenie lub nietolerancję dazatynibu (DAZA) albo obecność mutacji T315I.

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres tematyczny analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator oraz wyniki/punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 1).

Tabela 1.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodny z PICO

Obszar	Definicja
Populacja	Dorośli pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną z udokumentowaną obecnością genu fuzyjnego BCR-ABL lub obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+), u których stwierdzono: niepowodzenie lub nietolerancję dazatynibu a bo obecność mutacji T315I.
Oceniana interwencja	Ponatinib (PONA) podawany doustnie w dawce początkowej 45 mg raz dziennie
Komparatory	1. Chemioterapia w schemacie hyper-CVAD 2. Chemioterapia w schemacie FLAM
Punkty końcowe	Analiza skuteczności <ul style="list-style-type: none">• odpowiedź na leczenie:<ul style="list-style-type: none">○ hematologiczna,○ cytogenetyczna,• przeżycie całkowite (OS),• przeżycie wolne od progresji (PFS),• przeżycie wolne od objawów choroby (DFS),• zgony. Analiza bezpieczeństwa <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane (AE):<ul style="list-style-type: none">○ ogółem,○ prowadzące do zaprzestania leczenia,○ ciężkie (SAE)○ poszczególne rodzaje zdarzeń niepożądanych.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

Ostre białaczki limfoblastyczne (*Acute Lymphoblastic Leukemia*, ALL) to heterogenna grupa złośliwych nowotworów wywodzących się z komórek prekursorowych limfocytów, zwanych limfoblastami. Białaczki wywodzić się mogą zarówno z linii limfocytów B (dojrzewających w szpiku kostnym), jak i z limfocytów T (dojrzewających w grasicy). [1, 2]

Ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Filadelfia (*Acute Lymphoblastic Leukemia Ph(+)*) jest spowodowana translokacją chromosomową (9;22), w wyniku której powstaje chromosom Filadelfia. [2] W wyniku tej mutacji dochodzi do połączenia dwóch genów: protoonkogenu ABL oraz genu BCR, którego produktem jest onkogenne białko BCR-ABL o zaburzonej aktywności kinazy tyrozynowej. [1, 3] ALL(Ph+) charakteryzuje się proliferacją klonalną i nagromadzeniem złośliwych komórek blastycznych w szpiku kostnym i krwi obwodowej. [4]

2.2. Epidemiologia

Szacuje się, że ostre białaczki limfoblastyczne stanowią 12% wszystkich białaczek. ALL jest najczęściej diagnozowanym nowotworem u dzieci do 15. roku życia – stanowi 76% wszystkich przypadków nowotworów w tej grupie wiekowej. Szczyt zachorowań na ALL przypada na dzieci w wieku 2-5 lat (w USA sięga 6,2 na 100 000 osób rocznie), po czym spada po 20. roku życia, by ponownie wzrosnąć u osób powyżej 60 lat. [1]

W Polsce w latach 2004-2010 w populacji osób powyżej 16. roku życia, najwięcej zachorowań odnotowano w grupie wiekowej 16-29 lat (średnio 29 osób rocznie). W trzeciej i czwartej dekadzie życia obserwowano spadek częstości zachorowań na ALL. [5] We wszystkich grupach wiekowych, większość chorych z ALL stanowili mężczyźni.

W Europie na przestrzeni ostatnich lat obserwuje się wzrost liczby zachorowań na ostre białaczki limfoblastyczne, jednakże śmiertelność spada, a okres przeżycia wydłuża się. Największa śmiertelność u osób z ALL obserwowana jest w grupie wiekowej powyżej 85 lat. [6]

Częstość występowania ostrej białaczki limfoblastycznej **z chromosomem Filadelfia** rośnie wraz z wiekiem. ALL(Ph+) u dzieci stanowi tylko około 5% wszystkich przypadków ostrej białaczki limfoblastycznej. W populacji dorosłych częstość występowania ALL(Ph+) oscyluje w granicach 20-30% wszystkich przypadków ALL. U osób w wieku 40 lat częstość ta wzrasta do 40% wszystkich przypadków ALL i z każdą kolejną dekadą życia rośnie o kolejne 10%. Średnia wieku pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną Ph+ wynosi 38 lat. [7, 8] Chromosom Filadelfia jest najczęstszą aberracją chromosomową powodującą ALL u dorosłych. [8, 9] Nie ma różnic pomiędzy częstością występowania

ALL(Ph+) u kobiet i mężczyzn. Większość zdiagnozowanych przypadków to pierwotna postać choroby. Rzadko zdarzają się postaci wtórne w wyniku chemioterapii lub radioterapii. [7]

2.2.1. Zapadalność

W Polsce ALL rozpoznaje się u około 100 osób rocznie. ALL stanowi 16% rocznych przypadków zgłoszeń zachorowania na ostrą białaczkę. W Polsce w 2006 roku surowy współczynnik zachorowań na ALL wynosił 0,4/100 000 mieszkańców. Większość (70-80%) stanowiły osoby poniżej 60. roku życia. U zdecydowanej większości rozpoznano ALL z komórek B. Liczbę zgłoszonych zachorowań na ostre białaczki w Polsce w latach 2004 – 2011 przedstawia Tabela 1. [5] Powyższe dane dotyczą wszystkich przypadków ALL, niezależnie od fenotypu. Nie znaleziono informacji dotyczących zapadalności dla ALL(Ph+).

Tabela 2.
Liczba zgłoszonych zachorowań na ostre białaczki u dorosłych w latach 2004-2010

Parametr	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Liczba chorych na ostre białaczki	690	669	759	630	693	659	501
Liczba chorych na ALL	130	110	113	104	106	101	75

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów, w latach 2003-2012 współczynnik standaryzowany zapadalności na białaczkę limfoblastyczną wynosił średnio 3,63 zachorowań na 100 000 osób rocznie, zaś współczynnik standaryzowany zgonów – 2,59 na 100 000 osób rocznie. Wyniki te dotyczą jednakże białaczek limfoblastycznych ogółem, bez podziału na ostre i przewlekłe. Standaryzowane współczynniki zapadalności i zgonów dla kobiet i mężczyzn w latach 2003-2012 przedstawiono poniżej (Tabela 2). [10, 11]

Tabela 3.
Standaryzowane współczynniki zapadalności i zgonów dla kodu C91 (białaczka limfoblastyczna) w latach 2003-2012

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Zapadalność										
Mężczyźni	4,46	5,04	4,82	4,63	4,34	4,96	5,34	4,88	4,92	5,07
Kobiety	2,45	2,53	2,77	2,78	2,72	2,92	2,85	2,88	2,56	2,77
Zgony										
Mężczyźni	3,7	3,67	3,79	3,85	3,74	3,8	3,72	3,59	3,88	3,58
Kobiety	1,8	1,81	1,86	1,96	1,97	1,79	1,73	1,77	1,85	1,7

2.2.2. Chorobowość

Jedynie odnalezione dane na temat chorobowości w Polsce dotyczą białaczek ogółem. W latach 2007-2012 białaczkę zdiagnozowano w Polsce u 5738 osób. [12]

W USA całkowita chorobowość na ALL wynosiła 75 176 przypadków w 2012 roku, przy czym dane te dotyczą wszystkich fenotypów ALL. [13]

Wg danych Komitetu ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej w 2010 roku, na terenie Unii Europejskiej było w sumie około 50 000 pacjentów z ALL (wskaźnik chorobowości około 0,99 na 10 000). Ostra białaczka limfoblastyczna jest zatem **chorobą ultrarazadką**, tj. występującą nie częściej niż u 5 na 10 000 osób. [14]

2.2.3. Populacja docelowa

Populacja docelowa dla ponatynibu obejmuje dorosłych pacjentów z ALL(Ph+) po niepowodzeniu terapii dazatynibem albo z obecnością mutacji T315I. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących odsetka pacjentów po niepowodzeniu dazatynibu. Dane dotyczące **częstości występowania mutacji T315I** u pacjentów z ALL(Ph+) po niepowodzeniu terapii lekami z grupy TKI odnaleziono w 3 pracach. W zależności od badania częstość mutacji T315I wahała się od 15 do 24% (Tabela 4).

Tabela 4.
Częstość występowania mutacji T315I u pacjentów z ALL(Ph+) po niepowodzeniu TKI

Badanie	Lek / linia terapii	Liczba pacjentów badanych	Liczba mutacji T315I	T315I - odsetek	Badana populacja	Państwo
Ono 2011 [15]	IMA	17	4	23,53%	Pacjenci z opornością na IMA	Japonia
Soverini 2006 [16]	IMA	46	7	15,22%	Pacjenci z opornością na IMA, z ALL(Ph+) lub CML-BP	Włochy
Soverini 2014 [17]	IMA I linia, DAZA w II linii po IMA, DAZA I linia	272	49	18,01%	Pacjenci z opornością na IMA lub DAZA	USA

2.2.4. Oszacowanie wielkości populacji docelowej

Liczbę osób z ALL(Ph+) leczonych dazatynibem uzyskano ze sprawozdania NFZ z działalności w II kwartale 2015 roku¹. [18] W pierwszym półroczu obowiązywania programu lekowego leczenia ALL dazatynibem świadczenia w tym programie lekowym rozliczono u 25 osób, natomiast podanie leków – u 23 osób (Tabela 5). Potencjalnie liczba osób korzystających z terapii może być nieznacznie mniejsza w sytuacji, gdyby ci sami pacjenci leczeni byli w różnych ośrodkach (np. w poradni hematologicznej i na

¹ Program lekowy uruchomiono w styczniu 2015 r.

oddziale hematologicznym lub w ośrodkach w różnych województwach), jednak w analizowanym przypadku, ze względu na niewielką liczbę świadczeniodawców, którzy prowadzili terapię w ramach programu jest to mało prawdopodobne.

Tabela 5.
Świadczenia w programie lekowym leczenia dazatynibem ALL narastająco od początku roku do końca II kwartału 2015 r. – sprawozdanie z działalności w II kwartale 2015 roku (dane NFZ)

Rodzaj świadczenia	Oddział hematologiczny	Poradnia hematologiczna	Razem
Świadczenia w programie lekowym	20	5	25
Leki w programie lekowym	19	4	23

W analizie weryfikacyjnej dla dazatynibu w leczeniu ALL(Ph+) odnaleziono dane na temat liczby pacjentów leczonych dazatynibem w ramach chemioterapii niestandardowej, tj. przed wejściem w życie programu lekowego. Wg danych NFZ oraz Centrum Onkologii, w 2013 roku było 49 pacjentów z ALL(Ph+), którym podawano dazatynib. [19]

Nie odnaleziono danych epidemiologicznych na temat odsetka pacjentów, doświadczających **niepowodzenia dazatynibu** stosowanego w 2. linii terapii ALL(Ph+). Na podstawie opinii dwóch ekspertów zajmujących się terapią pacjentów z ALL, w których ośrodkach w ciągu ostatniego roku leczonych było 16 pacjentów (co stanowi około 30% wszystkich leczonych dazatynibem), ośrodkach łącznie 5 osób spełniałoby ogólne warunki kwalifikacji do leczenia ponatinibem, tj. wystąpienie niedostatecznej odpowiedzi na leczenie dazatynibem lub wystąpienie mutacji T315I (Tabela 6).

Tabela 6.
Informacje ekspertów – pacjenci z ALL(Ph+) po niepowodzeniu terapii imatinibem

Parametr	Informacje uzyskane od eksperta – ośrodek w Poznaniu	Informacje uzyskane od eksperta – ośrodek w Krakowie
Pacjenci z ALL leczeni dazatynibem w ciągu ostatnich 12 miesięcy	8	8
Pacjenci z niepowodzeniem terapii imatinibem i dazatynibem	2	3
Pacjenci z mutacją T315I	2	1

Liczebność populacji pacjentów kwalifikujących się do terapii ponatinibem w Polsce obliczono w oparciu o szacowaną liczebność populacji pacjentów leczonych dazatynibem we wskazaniu ALL (tj. 50 osób) oraz proporcję pomiędzy liczbą pacjentów leczonych dazatynibem a liczbą pacjentów kwalifikujących się do leczenia ponatinibem tj. 16:5, określoną w oparciu o dane z dwóch ośrodków. Zgodnie z wynikiem przeprowadzonych obliczeń, liczebność populacji można szacować na ok. 16 osób w ciągu roku (Tabela 7).

Tabela 7.
Oszacowanie liczebności populacji docelowej

Parametr	Liczebność populacji / dane do obliczeń		
Populacja leczona dazatynibem	50		
Proporcja liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia ponatinibem w porównaniu do liczby pacjentów leczonych dazatynibem	średnia: 5:16	minimalna: 2:8 (Poznań)	maksymalna 3:8 (Kraków)
Liczebność populacji docelowej	16	13	19

2.3. Etiopatogeneza

Etiopatogeneza ALL z chromosomem Filadelfia jest związana z translokacją między chromosomem 9 i 22, co skutkuje fuzją genu BCR (22q11.2) i protoonkogenu ABL (9q34), prowadzącą do powstania białka fuzyjnego BCR-ABL. [4, 7, 8, 20] Protoonkogen ABL koduje kinazę tyrozynową, odpowiedzialną za podział, różnicowanie, adhezję międzykomórkową, odpowiedź na uszkodzenia komórek macierzystych i apoptozę. Reguluje cykl komórkowy, odpowiedź komórkową na stres oraz przepływ informacji pomiędzy komórką i środowiskiem zewnętrznym. W normalnych warunkach aktywność tego białka jest ściśle kontrolowana. Mutacja powoduje konstytutywną aktywność kinazy tyrozynowej (staje się ona onkogenem), skutkującą nadmiernymi podziałami komórek macierzystych, zmniejszeniem apoptozy oraz nieprawidłowym oddziaływaniem komórek i podścieliska. [20–22] Wraz z upływem czasu i nagromadzeniem nieprawidłowych limfoblastów prawidłowe komórki szpiku są wypierane, a limfoblasty są uwalniane do krwi. [2]

U części chorych na ALL(Ph+) występują dodatkowe mutacje chromosomowe: duplikacja Ph, del(9p), trisomia 21, hiperdiploidia, monosomia 7, trisomia 8 i dodatkowy chromosom X. Występowanie dodatkowych mutacji wiąże się z gorszym rokowaniem. [8]

Występowanie chromosomu Filadelfia dotyczy prawie wyłącznie ALL z komórek prekursorowych B. [3]

2.4. Obraz kliniczny

Ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Filadelfia charakteryzuje się nadmierną proliferacją i akumulacją złośliwych komórek blastycznych w szpiku kostnym i krwi obwodowej. W większości przypadków komórki blastyczne pochodzą z linii limfocytów B. Cechują się małą lub średnią wielkością, skąpą cytoplazmą i umiarkowanie zbitą bądź luźną strukturą chromatyny jądrowej. Stopień nacieczenia szpiku wynosi 20% lub więcej. [2, 4, 23]

Nieprawidłowości w obrazie krwi występujące w przebiegu ALL(Ph+) obejmują pancytopenię, neutropenię, niedokrwistość, hiperleukocytozę z obecnością komórek blastycznych w rozmazie oraz zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej. Badanie cytologiczne szpiku wykazuje zwiększoną ilość komórek blastycznych. [2]

Objawy ALL (Ph+) dzieli się na 3 grupy w zależności od ich przyczyny:

- objawy wynikające z nacieczenia szpiku: nawracające infekcje, osłabienie, skaza krwotoczna (krwawienia, siniaki);
- objawy zajęcia narządów i tkanek: splenomegalia, hepatomegalia, limfadenopatia, duszność, powiększenie jąder, bóle głowy, nudności i inne objawy neurologiczne;
- objawy ogólne: gorączka, nocne poty, zmniejszenie masy ciała. [2, 24]

2.5. Rozpoznanie

Podstawą do rozpoznania ALL(Ph+) jest wykrycie nacieku limfoblastów w szpiku i krwi. [2] Pierwszym krokiem do rozpoznania powinna być morfologia krwi obwodowej z rozmazem. [24–26] Jeśli wyniki wskazują na nieprawidłowości, wykonuje się biopsję aspiracyjną i trepanobiopsję. [24–27] W celu potwierdzenia diagnozy konieczne jest badanie immunofenotypowe z zastosowaniem cytometrii przepływowej. W celu wykrycia transkryptu BCR-ABL i identyfikacji ALL(Ph+) należy wykonać badania cytogenetyczne i molekularne. [2, 24–27]

Do oceny zaawansowania choroby służą także badania obrazowe (np. zdjęcie RTG klatki piersiowej oraz USG jamy brzusznej), badanie układu krzepnięcia oraz oznaczenia biochemiczne krwi obejmujące: aktywność enzymów wątrobowych, poziom kreatyniny i elektrolitów oraz aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH). [2, 24, 25]

2.6. Leczenie

2.6.1. Etapy leczenia ALL

Leczenie ALL(Ph+) jest oparte na terapii z użyciem inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL1 (TKI, *Tyrosine Kinase Inhibitors*) przygotowującej pacjenta do allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (alloSCT). Leki z grupy TKI (imatynib, dazatynib, nilotynib, bozutylinb oraz ponatinib) specyficznie hamują białko powstające na skutek rearanżacji BCR-ABL, odpowiedzialne za niekontrolowaną proliferację komórek. [28]

Pierwszym lekiem tej grupy był imatynib, zaliczany do TKI I generacji. Aktualnie dostępne są również leki z grupy inhibitorów TKI II generacji: nilotynib, dazatynib oraz bozutylinb (charakteryzujące się większą siłą działania i możliwością złamania niektórych mechanizmów oporności na imatynib), a także inhibitor III generacji: ponatinib (cechujący się aktywnością przeciwko komórkom z mutacją T315I, wywołującą oporność na wszystkie TKI wcześniejszych generacji.). [29]

Terapia przygotowująca do alloSCT składa się z 3 głównych faz oraz fazy przedleczenia (Tabela 8) [2, 3, 30]

Tabela 8.
Etapy leczenia ALL(Ph+)

Etap leczenia	Cel	Czas trwania	Opis	Ref
Faza przedleczenia	Wstępna redukcja masy nowotworu	Do 7 dni	GI kokostykosteroidy (deksametazon lub prednizon)	[2, 3, 30]
Faza indukcji	Uzyskanie remisji całkowitej	25–28 dni w zależności od wieku chorego	TKI w skojarzeniu z polichemioterapią lub korytkosteroidami. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych, lub jeśli istnieje możliwość przeprowadzenia alloSCT, intensywność chemioterapii może być znacząco ograniczona.	[2, 3, 8, 24, 27, 30, 31]
Faza konsolidacji	Usunięcie choroby resztkowej. U pacjentów z CR dąży się do maksymalnego zredukowania MRD	Kilka miesięcy	TKI w skojarzeniu z wielolekową, równoległą lub naprzemienną chemioterapią z wykorzystaniem: metotreksatu, etopozydu, deksametazonu, cyklofosfamid, arabinozydu cytozyny lub asparaginazy. Istotnym elementem terapii jest kontrola skuteczności leczenia poprzez monitorowanie MRD	[2, 3, 30, 32]
Faza podtrzymania	Wydłużenie okresu remisji i przeżycia w przypadku nie przeprowadzenia alloSCT	Do wystąpienia progresji lub nietolerancji	Terapia TKI (imatynib lub dazatyn b)	[2, 3, 24, 30]

Z uwagi na wysokie ryzyko nawrotu choroby należy dążyć do wykonania alloSCT. Jeśli remisja całkowita została uzyskana, ale nie jest możliwe przeprowadzenie alloSCT, można rozważyć autoSCT (transplantacja autologiczna) z leczeniem podtrzymującym za pomocą TKI. [2, 3, 8] Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych jest rekomendowany przede wszystkim u młodszych pacjentów.

W przypadku oporności lub nietolerancji na leczenie imatynibem należy włączyć do terapii inhibitory kinazy tyrozynowej II generacji: dazatynib lub nilotynib jako pomost do alloSCT. [2, 8, 24, 27, 30, 31] Po niepowodzeniu terapii dwoma różnymi TKI można zastosować ponatinib. [33] W przypadku nawrotu choroby po alloSCT stosuje się wlew limfocytów dawcy lub dalszą terapię TKI. [8]

Ważnym elementem terapii jest także profilaktyka chorób ośrodkowego układu nerwowego, która polega na dokanałowym podawaniu metotreksatu lub cytarabiny. Dodatkowo stosować można napromienianie OUN. [2, 24, 34]

2.6.2. Oporność na imatynib

„Złotym standardem” leczenia białaczek Ph+ jest zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL1 (TKI). Pierwszym lekiem tej grupy był imatynib, zaliczany do TKI I generacji. Aktualnie dostępne są również leki z grupy inhibitorów TKI II generacji: nilotynib, dazatynib oraz bozutynib, a także inhibitor III generacji: ponatinib. [29]

Ograniczeniem terapii imatynibem, jak również TKI II generacji jest ryzyko rozwoju oporności u niektórych pacjentów. Część pacjentów wykazuje oporność w początkowym okresie terapii (oporność

pierwotna), natomiast u innych obserwuje się utratę skuteczności po wcześniejszym uzyskaniu odpowiedzi na leczenie (oporność wtórna). [35, 36]

Za najczęstszą przyczynę wystąpienia nabytej oporności na imatynib (i inne leki z grupy TKI) uznawane są mutacje punktowe. Prowadzą one do substytucji pojedynczego aminokwasu w obrębie domeny kinazowej BCR-ABL1. Takie zmiany mogą uniemożliwić tworzenie wiązania chemicznego pomiędzy domeną kinazową a inhibitorem lub prowadzić do powstania zawady przestrzennej, fizycznie uniemożliwiając kontakt dwóch cząsteczek. Dane literaturowe wskazują na dużą rozpiętość wyników. Ocenia się, że mutacje punktowe są odpowiedzialne za od 40% do 90% przypadków oporności na imatynib. [35]

Spośród wszystkich dotychczasowo potwierdzonych substytucji, sześć najczęściej występujących wykrywana jest u 66% pacjentów i dotyczy zamiany aminokwasów w pozycjach T315, Y253, E255, M351, G250 oraz F359. [36] Większość z tych mutacji również znacznie osłabia podatność komórek na TKI II generacji (nilotynib, dazatynib, bozutynib) w badaniach *in vitro*. Stopień oporności na TKI wyraża się określając stężenie leku konieczne do zmniejszenia żywotności komórek z daną mutacją BCR-ABL1 o 50% (IC₅₀). Wartości IC₅₀ dla dziesięciu najczęstszych mutacji w stosunku do niezmutowanego białka BCR-ABL1 przedstawiono poniżej (Tabela 9). [37]

Tabela 9.
Wpływ mutacji BCR-ABL1 na potencjał inhibicyjny leków z grupy TKI [37]

Mutacja	IC ₅₀ [nM]				
	Imatynib	Nilotynib	Dazatynib	Bozutynib	Ponatinib
Brak mutacji	260–678	<10–25	0,8–1,8	41,6	0,5
M244V	1 600–3 100	38–39	1,3	147,4	2,2
G250E	1 350–>20 000	48–219	1,8–8,1	179,2	4,1
Y253H	>6 400–17 700	450–1 300	1,3–10	bd	6,2
E255K	3 174–12 100	118–566	5,6–13	394	14
T315I	>6 400–>20 000	679–>10 000	173–>1 000	1 890	11
F317L	810–7 500	39,2–91	7,4–18	100,7	1,1
M351T	880–4 900	7,8–38	1,1–1,6	29,1	1,5
F359V	1 400–1 825	91–175	2,2–2,7	38,6	10
L384M	674–2 800	39–41,2	4	19,5	bd
H396R	1 750–5 400	41–55	1,3–3	33,7	bd
Średnie osoczowe stężenie leku (SD) [nM]					
C _{min}	2 062 (1 334)	1 923 (1 233)	5,5 (1,4)	268 (30–1 533) ^a	64,3 (29,2)
C _{max}	4 402 (1 272)	2 329 (772)	133 (73,9)	392 (80–1 858) ^a	145,4 (72,6)

a) Mediana (zakres).

Pierwszą wykrytą mutacją była mutacja T315I, która polega na substytucji aminokwasu treoniny w pozycji 315 (w obrębie domeny wiążącej imatynib) na izoleucynę, co skutkuje niemożnością

utworzenia wiązania wodorowego pomiędzy cząsteczkami. Ponadto izoleucyna powoduje zawadę przestrzenną, uniemożliwiając imatynibowi wiązanie do BCR-ABL1. Wystąpienie mutacji T315I skutkuje całkowitą opornością nie tylko na imatynib, ale również na inhibitory II generacji (dazatynib, nilotynib oraz bozutylinb). [35, 36] **Jedynym lekiem z grupy TKI zdolnym do inhibicji BCR-ABL1 z mutacją T315I jest ponatinib, który z tego względu uznany został inhibitorem III generacji.** [29]

2.6.3. Ocena skuteczności leczenia

Ocena odpowiedzi na leczenie jest kluczowym elementem terapii ALL, gdyż pozwala ustalić dalsze postępowanie w oparciu o indywidualną odpowiedź pacjenta. Zgodnie z programem PALG ALL6 o **całkowitej remisji** mówimy w przypadku, gdy spełnione są następujące warunki:

- <5% komórek blastycznych w cytologicznej ocenie szpiku,
 - brak komórek blastycznych w krwi obwodowej,
 - brak nacieków narządowych,
 - cechy regeneracji hematopoezy w morfologii krwi (neutrofile $>1 \times 10^9/l$, płytki krwi $>100 \times 10^9/l$).
- [2]

Powyższe kryteria cechują się stosunkowo małą czułością, dlatego standardowym postępowaniem powinna być **ocena MRD** (*Minimal Residual Disease*, minimalna choroba resztkowa). MRD to obecność komórek białaczkowych, które przetrwały stosowane leczenie, i których obecność nie wywołuje objawów klinicznych. Technikami służącymi do monitorowania MRD są reakcja łańcuchowej polimerazy (PCR – *Polymerase Chain Reaction*, czułość ok. 10^{-4}) oraz cytometria przepływowa (FC – *Flow Cytometry*, czułość ok. 10^{-3}). [2, 38, 39]

Remisja molekularna jest to stan, w którym w szpiku nie wykrywa się charakterystycznych dla nowotworu fuzji genowych lub klonalnych rearanżacji genów łańcuchów immunoglobulin lub receptora T-komórkowego (TCR). [2]

2.7. Rokowanie

Do najważniejszych czynników prognostycznych zalicza się wiek pacjenta, typ białaczki, obecność aberracji chromosomowych. Na ich podstawie wyróżnia się trzy grupy ryzyka (Tabela 10). **Obecność chromosomu Filadelfia związana jest ze złym rokowaniem.** [1, 28]

Tabela 10.
Grupy ryzyka w ALL [1]

Grupa ryzyka	Czynniki prognostyczne
Standardowe ryzyko	<ul style="list-style-type: none">• Wiek < 35 lat,• WBC < 30 000/μl w ALL z linii B i <100 000/μl w ALL z linii T,• immunofenotyp: <i>common</i> / pre-B lub postać korowa w ALL z linii T,• uzyskanie CR w ciągu <4 tyg.

Grupa ryzyka	Czynniki prognostyczne
Pośrednie ryzyko	<ul style="list-style-type: none">Pozostałe typy poza wymienionymi w grupie standardowego i wysokiego ryzyka.
Wysokie ryzyko	<ul style="list-style-type: none">Kariotyp t(9; 22) (Ph+, BCR-ABL(+)).

CR – remisja całkowita.

Zastosowanie konwencjonalnej chemioterapii w leczeniu ALL(Ph+) wiąże się ze szczególnie złym rokowaniem, wynikającym zarówno z niskiego odsetka remisji całkowitych, jak i z dużej nawrotowości. [20, 24, 28] Rokowanie uległo jednak zasadniczej poprawie po wprowadzeniu TKI. [3, 40] Aktualnie stosowane schematy indukujące dają 90–95% całkowitych remisji, jednak z powodu niestabilności genetycznej i oporności na imatynib nawrotowość jest duża. [8] Nawroty występują najczęściej w okresie do 2 lat od uzyskania całkowitej remisji. [2] Jediną terapią umożliwiającą wyleczenie pacjenta jest allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych. [40]

Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od choroby (DFS – *disease free survival*) po 5 latach u dorosłych poniżej 55 roku życia wynosi obecnie od 35% do 60%. U osób starszych jest ono mniejsze i wynosi około 20%. [2, 40]

Kolejnym czynnikiem istotnie pogarszającym rokowanie jest również status minimalnej choroby resztkowej. Pacjentów leczonych z powodu ALL(Ph+) można zakwalifikować, w zależności od oceny MRD, do dwóch grup ryzyka nawrotu:

- grupa wysokiego ryzyka nawrotu: MRD $\geq 10^{-3}$ po pierwszym etapie fazy indukcji i/lub MRD $\geq 10^{-4}$ w trakcie lub po konsolidacji
- grupa niskiego ryzyka nawrotu: MRD $< 10^{-4}$. [2, 41]

Innym czynnikiem związanym z pogorszeniem rokowania w ALL(Ph+) jest występowanie dodatkowych, poza chromosomem Filadelfia, nieprawidłowości cytogenetycznych. [8]

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

3.1. Wytyczne praktyki klinicznej

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej, a także stron towarzystw naukowych oraz agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej odnaleziono 9 aktualnych opracowań zawierających informacje dotyczące leczenia ALL(Ph+). Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą publikacji i wykazem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 11).

Tabela 11.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu ALL(Ph+)

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Data	Ref.
Wytyczne polskie			
PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w ALL(Ph+)	2013	[2]
PALG (Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w ALL(Ph+)	2012	[42]
Wytyczne zagraniczne			
NCI (National Cancer Institute)	Zalecenia terapeutyczne w ALL(Ph+)	2015	[25]
ASCO (American Society of Clinical Oncology)	Zalecenia terapeutyczne w ALL(Ph+)	2014	[34]
ACC (MD Anderson Cancer Centre)	Zalecenia terapeutyczne w ALL(Ph+)	2014	[31]
ACS (American Cancer Society)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w ALL(Ph+)	2014	[32]
NCCN (National Comprehensive Cancer Network)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w ALL(Ph+)	2014	[27]
UHN (University Health Network)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w ALL(Ph+)	2011	[26]
NHS (National Health Service)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w ALL(Ph+)	2011, 2014	[24, 43]

3.1.1. Zalecenia polskie

Podczas diagnozowania ALL należy wykonać badanie cytometryczne, które umożliwi wykazanie obecności nacieku limfoblastów w szpiku i krwi, określenie podtypu immunologicznego choroby oraz zidentyfikowanie aberrantnych fenotypów. W celu zidentyfikowania ALL z chromosomem Filadelfia należy wykonać badania cytogenetyczne i molekularne. [2]

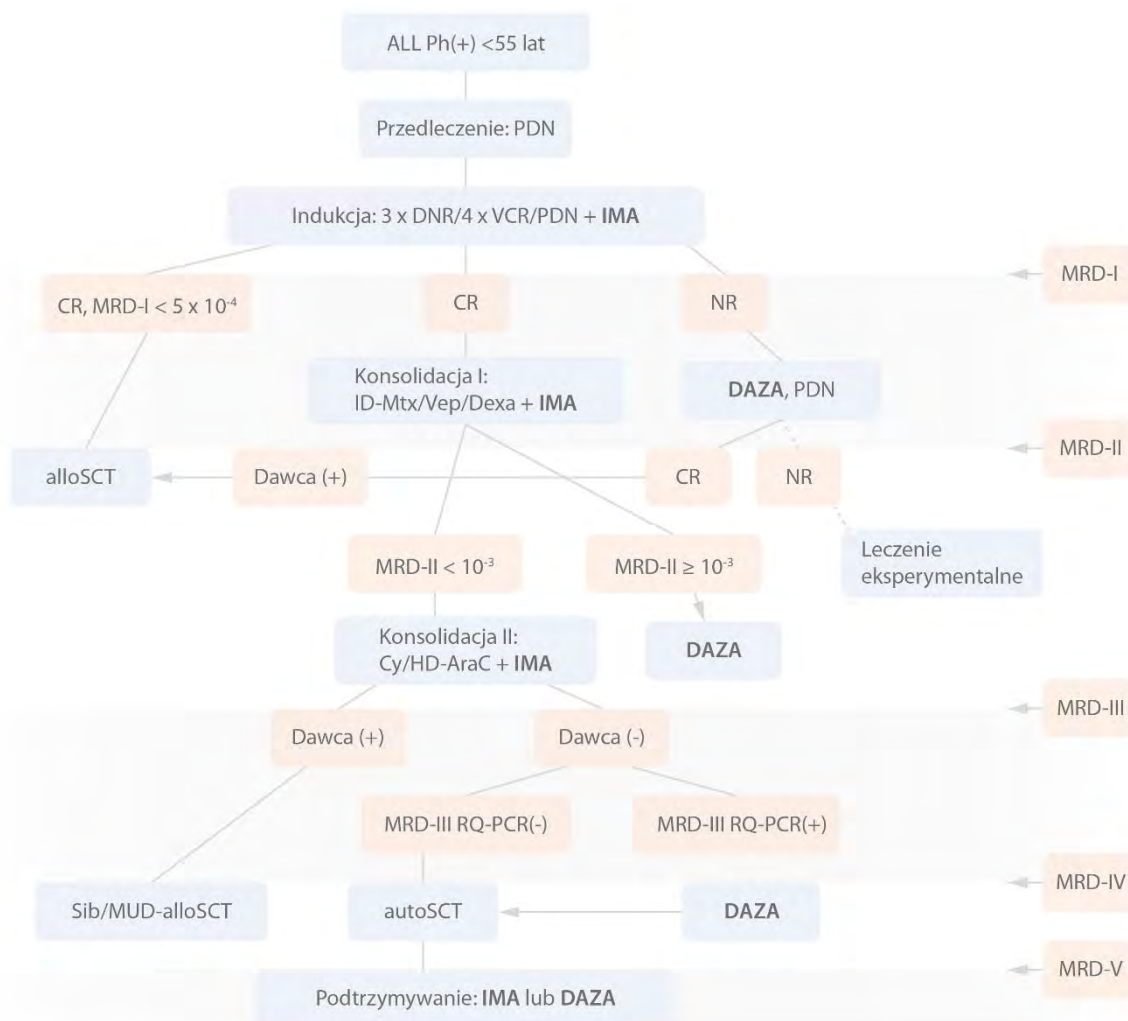
Schemat leczenia ALL podzielony jest na 4 fazy: przedleczenie, indukcję, konsolidację oraz podtrzymanie, w ramach którego opcją preferowaną jest alloSCT. Algorytm postępowania uzależniony jest od wieku pacjenta, a także obecności chromosomu Filadelfia. **U chorych Ph+ obowiązkowo stosuje się leki z grupy TKI.** W przypadku stwierdzenia objawów toksyczności, zmniejszane są dawki cytostatyków, a nie TKI. Celem przedleczenia jest zmniejszenie masy nowotworu i zapobiegnięcie pojawienia się zespołu lizy guza, natomiast w okresie indukcji chodzi o uzyskanie całkowitej remisji (MRD $<10^{-3}$). Konsolidacja, przeprowadzana najczęściej kilkietapowo, powinna utrwalać całkowitą remisję oraz w dalszym stopniu redukować poziom MRD. 2-letnia faza podtrzymywania na ogół kojarzona jest z przeszczepem krwiotwórczych komórek macierzystych. [2]

W wytycznych PTOK przedstawione zostały aktualne zalecenia dotyczące leczenia ALL (PALG ALL6) w Polsce opracowywane przez Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG). Zgodnie z nimi pacjenci z ALL(Ph+) zarówno <55 . r.ż. jak i >55 . r.ż. w pierwszej kolejności powinni stosować imatynib (okres indukcji oraz konsolidacji) w skojarzeniu z chemioterapią. Jeżeli pacjent nie uzyskał remisji hematologicznej po zakończeniu fazy indukcji lub całkowitej remisji molekularnej po zakończeniu fazy konsolidacji I-II, to winno się rozpocząć leczenie dazatynibem. Dla osób <55 lat, u których leczenie dazatynibem zakończyło się brakiem wystarczającej odpowiedzi na leczenie, należy wziąć pod uwagę leczenie eksperymentalne. [2, 42]

W każdym przypadku należy dążyć do wykonania alloSCT lub jeżeli znalezienie zgodnego dawcy jest niemożliwe – autoSCT. Przeszczep alloSCT u pacjentów <55 . r.ż. wskazany jest, jeżeli po fazie indukcji pacjent wykazał całkowitą remisję (CR), a jego minimalna choroba resztkowa (MRD) $<5 \times 10^{-4}$, w przypadku uzyskania CR po leczeniu dazatynibem lub po okresie konsolidacji II, gdy dostępny jest dawca. Dla chorych >55 . r.ż. przeszczep allogeniczny z przygotowaniem niemieloablacyjnym należy rozważyć po fazie konsolidacji II, IV oraz VI. [2] Algorytm postępowania dla pacjentów <55 . r.ż. oraz >55 r.ż. przedstawiono poniżej (Rysunek 1, Rysunek 2, odpowiednio). Dawkowanie poszczególnych leków przedstawione zostało w Tabela 12 .

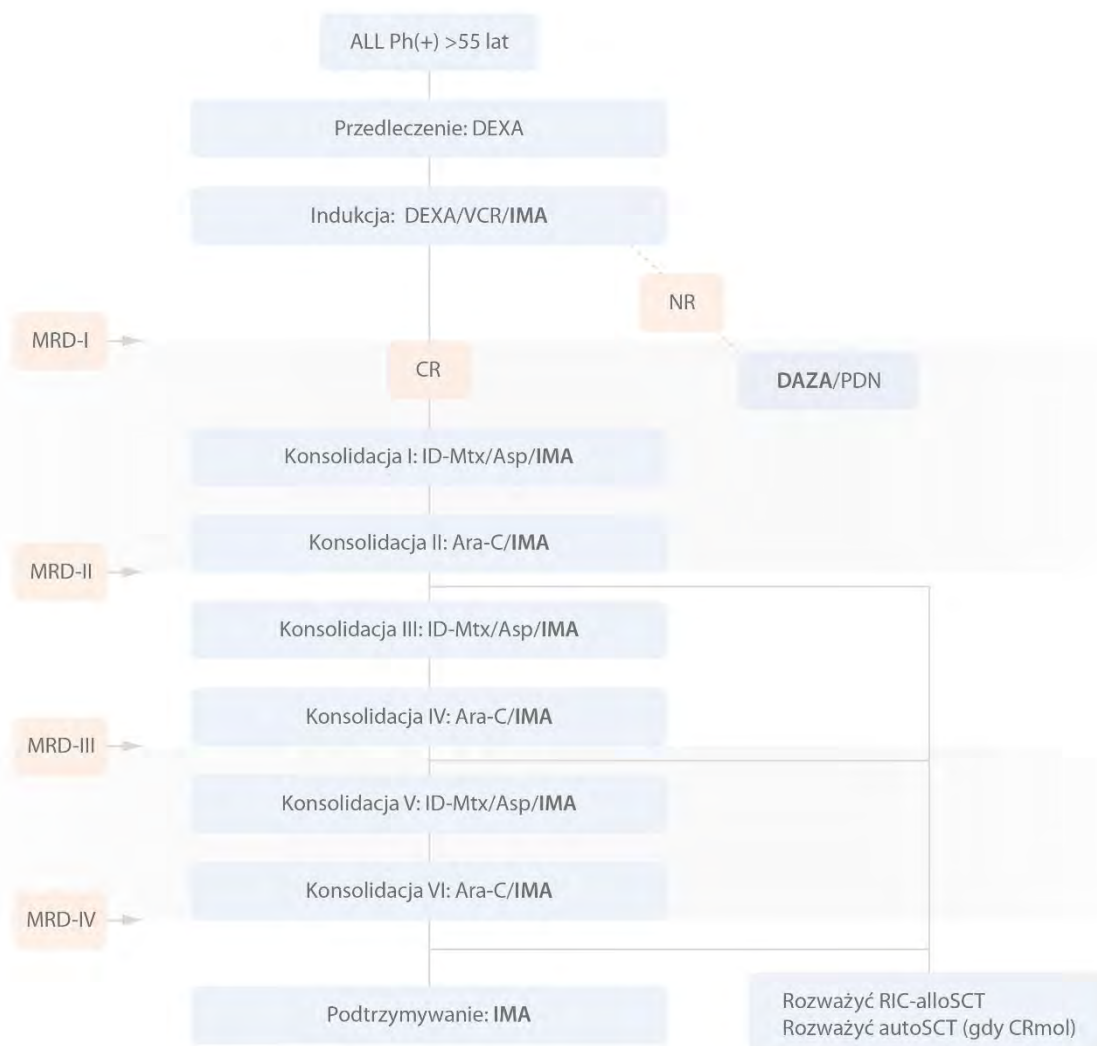
Badanie pod kątem obecności mutacji T315I winno być przeprowadzone po niepowodzeniu imatynibu, jednakże wytyczne nie wskazują sposobu postępowania u chorych, u których wykryto tą mutację. [42] Aktualnie **ponatinib jest jedynym lekiem z grupy TKI, zarejestrowanym w Unii Europejskiej do leczenia pacjentów z obecnością mutacji T315I.**

Rysunek 1.
Leczenie chorych na ALL(Ph+) < 55 r.ż. wg protokołu PALG ALL6



Cy/HD-Ara-C – cyklofosfamid/wysokie dawki cytarabiny; DAZA – dazatynib; DEXA – deksametazon; DNR – daunorubicyna; ID-Mtx – pośrednie dawki metotreksatu; IMA – imatynib; NR – brak remisji; PDN – prednizon; RQ-PCR – ilościowe badanie PCR w czasie rzeczywistym; Sib/MUD – dawca spokrewniony/niespokrewniony zgodny; VCR – winkrystyna; Vep – wepezyd.

Rysunek 2.
Leczenie chorych na ALL(Ph+) > 55 r.ż. wg protokołu PALG ALL6



Ara-C –cytarabina; Asp – asparaginaza; CRmol – remisja molekularna; DEXA – deksametazon; DNR – daunorubicyna; ID–Mtx i pośrednie dawki metotreksatu; NR – brak remisji; PDN – prednizon; RIC-alloSCT – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych z przygotowaniem niemieloablacyjnym.

Tabela 12.
Dawkowanie poszczególnych interwencji w okresie przedleczenia, indukcji, konsolidacji oraz podtrzymywania dla pacjentów z ALL w rozróżnieniu na poszczególne grupy wiekowe [2]

Pacjenci <55. r.ż.	Pacjenci >55. r.ż.
PRZEDLECZENIE	
Prednizon 60 mg/m ² p.o. (≥40. r.ż. 40 mg/m ²) w dniach -7. do -1.	Deksametazon 10 mg/m ² p.o. w dniach -5. do -1.;
INDUKCJA I	
Imatynib 600 mg/dziennie p.o. od dnia 1.;	Imatynib 600 mg/dziennie p.o. od dnia 1.;
Prednizon 60 mg/m ² p.o.(≥40. r.ż. 40 mg/m ²) dnia 1.-28.;	Deksametazon 10 mg/m ² p.o. w dniach 1., 2., 8. -11., 15.-18., 22.-25.;
Winkrystyna 2 mg i.v. w dniach 1., 8., 15., 22.;	Winkrystyna 1 mg i.v. w dniach 1., 8., 15., 22.;
Daunorubicyna 40 mg/m ² w dniach 1., 8., 15.;	

Pacjenci <55. r.ż.	Pacjenci >55. r.ż.
KONSOLIDACJA I (CR)	KONSOLIDACJA I, III, V
Imatynib 600 mg/dziennie p.o. od dnia 1.; Metotreksat 500 mg/m ² i.v. w dniach 1., 8.; Deksametazon 10 mg/m ² i.v. w dniach 1.-5. i 8.-12.; Etopozyd 100 mg/m ² i.v. w dniach 1., 8.;	Imatynib 600 mg/dziennie p.o. od dnia 1.; Metotreksat 1000 mg/m ² (>70. r.ż. 500 mg/m ²) i.v. dnia 1.; Asparaginaza 10 000 j.m./m ² i.v. dnia 2.;
KONSOLIDACJA II (MRD-II <10⁻³)	KONSOLIDACJA II, IV, VI
Imatynib 600 mg/dziennie p.o. od dnia 1.; Cyklofosfamid 1000 mg/m ² i.v. w dniach 1., 18.; Cytarabina 2 x 2g/m ² i.v. w dniach 2., 3., 19., 20.;	Imatynib 600 mg/dziennie p.o. od dnia 1.; Cytarabina 1000 mg/m ² (>70. r.ż. 500 mg/m ²) i.v. w dniach 1., 3., 5.;
PODTRZYMYWANIE (autoSCT)	
Imatynib 600 mg/dziennie p.o. lub dazatynib 100-140 mg/dziennie p.o.	Imatynib 600 mg/dziennie p.o.

3.1.2. Zalecenia zagranicznych towarzystw naukowych

Podobnie jak w polskich zaleceniach, większość wytycznych zagranicznych w terapii ALL wyróżnia fazy: indukcji, konsolidacji oraz podtrzymywania. [24, 26, 27, 32, 34]

W leczeniu dorosłych z ALL z chromosomem Filadelfia wytyczne, bez względu na wiek, zalecają stosowanie TKI w skojarzeniu z chemioterapią, w tym imatynibu [24–27, 32, 34], dazatynibu [25, 27, 31, 32, 34], nilotynibu [25, 32, 34], ponatynibu [32, 34] oraz bozutynibu [31], przy czym we wszystkich dokumentach w 1. linii terapii wskazywany jest imatynib. Część wytycznych (ASCO, ACS, NCI) dopuszcza także leczenie samą chemioterapią. [25, 32, 34] Zarówno wytyczne NCCN, ACC jak i UHN (w przypadku dużej masy w śródpiersiu oraz pacjentów z nawrotem) proponują schemat chemioterapii (hyper-CVAD) składający się z hyperfrakcjonowanego cyklofosfamidu, winkrystyny, doksorubicyny oraz deksametazonu. [26, 27, 31] NCI u pacjentów uprzednio nieleczonych dopuszcza monoterapię imatynibem. [25] W przypadku pacjentów ≥65 r.ż. NCCN dopuszcza możliwość zastosowania TKI wraz z kortykosteroidami, a w kolejnych etapach leczenia monoterapię TKI. [27]

Wytyczne ACC, ACS i NCCN sugerują także rozważenie wzięcia udziału w badaniach klinicznych dotyczących m.in. leczenia ALL z wykorzystaniem TKI (w tym dazatynibu, imatynibu lub ponatynibu) w skojarzeniu z chemioterapią. [27, 31, 32]

Wszystkie wytyczne podkreślają, iż u kwalifikujących się pacjentów (tj., chorych, u których osiągnięto CR)², należy rozważyć przeprowadzenie przeszczepu allogenicznego. [24–27, 31, 32], po którym zalecana jest terapia podtrzymująca za pomocą leków z grupy TKI. [27] Wytyczne ASCO podkreślają, że przed wykonaniem przeszczepu należy wziąć pod uwagę czynniki takie jak fenotyp białaczki, efekty wcześniejszej terapii, wiek pacjenta, ogólny stan zdrowia pacjenta oraz poinformować chorego o możliwym ryzyku tego zabiegu. [34] NCCN nie zaleca wykonywania przeszczepu u pacjentów ≥65 r.ż. [27]

² Wytyczne NCCN wskazują dodatkowo wiek pacjenta: <65 r.ż.

Wytyczne ASCO, NCI oraz ACS sugerują zastosowanie radioterapii, która przeprowadzana może być u pacjentów z ALL w celu zniszczenia komórek nowotworowych w okolicy mózgu i rdzenia kręgowego. [25, 32, 34]

W przypadku niepowodzenia terapii 1. linii, wytyczne ACC i NCCN zalecają analizę mutacji BCR-ABL. [27, 31] Większość wytycznych rekomenduje wtedy zastosowanie innego TKI [32]: NHS i NCI wskazują na dazatynib [24, 43]. NCCN mówi o możliwości zastosowania zarówno dazatynibu, jak i ponatinibu, nilotinibu lub bozutinibu w połączeniu z chemioterapią lub terapią kortykosteroidami, wskazując jednocześnie, że **wskazanie rejestracyjne ponatinibu dotyczy chorych, dla których terapia za pomocą pozostałych TKI nie jest wskazana, w tym pacjentów z mutacją T315I** [27]. NHS również zaleca zastosowanie **ponatinibu w przypadku wystąpienia mutacji T315I**. [43] Wytyczne ACC, ACS i NCCN sugerują także rozważenie wzięcia udziału w badaniach klinicznych dotyczących m.in. leczenia ALL z wykorzystaniem TKI (w tym dazatynibu, imatynibu lub ponatinibu) w skojarzeniu z chemioterapią. [27, 31, 32]

Żadne z odnalezionych wytycznych nie precyzują jaki powinien być algorytm postępowania w przypadku niepowodzenia terapii dazatynibem. U chorych bez szans na zastosowanie innej metody leczenia radykalnego, wskazywana jest konieczność zastosowania terapii paliatywnej, mającej na celu złagodzenie dolegliwości oraz przedłużenie życia z zachowaniem możliwie dobrej jego jakości [27, 32, 34, 43] Terapia ta polega na przetaczaniu składników krwi, leczeniu przeciwniektym oraz zapewnieniu właściwego odżywiania, a także łagodzeniu dolegliwości bólowych za pomocą leków oraz radioterapii. [32]

3.2. Praktyka kliniczna w Polsce

Informacje na temat aktualnej praktyki klinicznej w terapii ALL(Ph+) po niepowodzeniu dazatynibu oparto na rejestrach prowadzonych przez ekspertów, zajmujących się leczeniem pacjentów z ALL(Ph+) w 2 ośrodkach (Krakowie i Poznaniu).

W ciągu ostatniego roku w w/w ośrodkach dazatynibem (po niepowodzeniu imatynibu) leczonych było w sumie 16 pacjentów. Niepowodzenie dazatynibu stwierdzono u 5 chorych, z czego u 3 wykryto obecność mutacji T315I. Wszyscy ci pacjenci, zdaniem ekspertów kwalifikowaliby się do terapii ponatinibem.

Aktualnie, u pacjentów po niepowodzeniu dazatynibu opcje terapeutyczne są mocno ograniczone z uwagi na brak dostępu (refundacji) do pozostałych preparatów z grupy TKI. Jako jeden z etapów leczenia można stosować polichemioterapię w celu reindukcji remisji. Obydwaj eksperci wskazali tutaj schematy hyper-CVAD oraz FLAM, zaznaczając równocześnie, że skuteczność takiego postępowania jest niepewna, gdyż żaden z powyższych schematów nie był badany w populacji pacjentów z ALL(Ph+) po niepowodzeniu imatynibu oraz dazatynibu. Wobec braku alternatywnych sposobów postępowania,

obydwa schematy są jednak stosowane w praktyce klinicznej. Wyniki ankiet różniły się pod kątem odsetka pacjentów stosujących poszczególne schematy CT w sposób następujący:

- Ośrodek w Poznaniu³: FLAM: 70% i hyper-CVAD: 20%,
- Ośrodek w Krakowie: FLAM: 20% i hyper-CVAD: 80%.

Jeden z ekspertów wskazał na możliwość podania nilotynibu, przy czym lek ten nie jest w omawianym wskazaniu zarejestrowany, nie ma także możliwości jego finansowania przez NFZ. Zgodnie z opinią eksperta podanie nilotynibu nie jest standardem postępowania, zatem najbardziej prawdopodobnymi opcjami, które będą zastępowane przez ponatinib, w przypadku jego refundacji, wydają się być wspomniane chemioterapie w schematach FLAM i hyper-CVAD.

3.3. Status rejestracyjny

Danych na temat dostępności na rynku polskim produktów leczniczych zawierających poszczególne substancje czynne poszukiwano na stronach internetowych MZ oraz EMA. Spośród TKI wymienionych przez wytyczne praktyki klinicznej, w Polsce dopuszczone do stosowania są: imatynib, dazatynib i ponatinib. Rejestrację posiadają również leki stosowane w schemacie hyper-CVAD, tj. cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna i deksametazon oraz w schemacie FLAM: fludarabina, cytarabina i mitoksantron, przy czym dwa spośród wymienionych powyżej preparatów (fludarabina oraz mitoksantron) nie mają wskazania rejestracyjnego w ALL. Wykaz dostępnych preparatów wraz ze szczegółowymi wskazaniami w ALL przedstawiono poniżej (Tabela 13).

Tabela 13.
Zestawienie produktów leczniczych zarejestrowanych w Polsce w leczeniu ALL (stan na 1 września 2015 r.)

	Lek	Wskazanie rejestracyjne	Preparat (producent)	Ref.
TKI	Imatynib	Dorośli, dzieci i młodzież z <u>nowo rozpoznaną</u> ALL Ph+ w skojarzeniu z chemioterapią lub dorośli z nawracającą lub oporną na leczenie ALL(Ph+) ^a	Preparat oryginalny: Glivec (Novartis) Preparaty generyczne: Imakrebin, Imatenil, Imatinib Actavis, Imatinib Polfa, Imatinib Teva, Imatinib Zentiva, Meaxin, N bix, Telux,	[44]
	Dazatynib	Dorośli pacjenci z ALL(Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii	Sprycel (Bristol-Myers Squibb)	[45]
	Ponatinib	Dorośli pacjenci z ALL(Ph+) z <u>opornością lub nietolerancją</u> leczenia dazatynibem i dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I	Iclusig (Ariad)	[33]
Hyper-CVAD	Cyklofosfamid	W monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w ALL	Endoxan (Baxter)	[46]
	Winkrystyna	W monoterapii lub leczeniu skojarzonym w ALL ^a	Preparat oryginalny: Vincristin-Richter (Gedeon Richter) Preparaty generyczne: Vincristine Teva	[47]

³ Pozostałym 10% pacjentów podawano nilotynib.

Lek	Wskazanie rejestracyjne	Preparat (producent)	Ref.	
FLAM	Dokсорubicyna	ALL ^a	<p>Preparat oryginalny: Adriblastyna (Pharmacia Italia)</p> <p>Preparaty generyczne: Caelyx, Doxorubicin-Ebewe, Myocet, Xorucin, Doxorubicinum Accord, Doxorubicin medac</p>	[48]
	Deksametazon	Choroby reagujące na leczenie glikokortykosteroidami	Pabi-Deksamethason (Polfa Pabianice)	[49]
	Fludarabina	Przewlekła białaczka limfocytowa typu B-komórkowego ^a	<p>Preparat oryginalny: Fludara Oral (Genzyme Europe)</p> <p>Preparaty generyczne: Fludarabine Teva, Fludalym</p>	[50]
	Cytarabina	ALL ^a	<p>Preparat oryginalny: Cytosar (Pfizer)</p> <p>Preparaty generyczne: Alexan, DepoCyte, Cytarabine Kabi</p>	[51]
Mitoksantron	rak piersi z przerzutami, chłoniak niezłośliwy, ostra białaczka niełimfocytowa, stwardnienie rozsiane	Mitoxantron AP (Alliance Pharma)	[52]	

a) Przedstawione w tabeli wskazania rejestracyjne dotyczą preparatu oryginalnego.

Zarówno ponatinib, jak i dazatynib, mają w Unii Europejskiej **status leku sierociego**. [14, 53] Status taki nadano również imatinibowi, jednakże w roku 2012 został on zniesiony w związku z końcem okresu ochrony patentowej preparatu oryginalnego. [54]

3.4. Implikacje statusu leku sierociego

Mianem leków sierocych (ang. *orphan drugs*) określane są produkty lecznicze stosowane w terapii chorób rzadkich, przewlekłych, zagrażających życiu. Z uwagi na bardzo niewielką liczbę potencjalnych odbiorców, a co za tym idzie, niską stopę zwrotu z inwestycji, leki te nie stanowią dla przemysłu farmaceutycznego obszaru atrakcyjnego inwestycyjnie. Nadawanie statusu leku sierociego służy zachęcaniu koncernów farmaceutycznych do działalności badawczo-rozwojowej także w chorobach rzadkich i ultraradkich. Status technologii sieroczej związany jest z przywilejami, do których należy ułatwienie procesu późniejszej rejestracji leku (zmniejszenie lub odstąpienie od części opłat za ocenę dokumentacji, ogólne uproszczenie pewnych etapów i wymogów związanych z dopuszczeniem do obrotu), odrębny okres wyłączności obrotu na rynku, granty państwowe i ulgi podatkowe powiązane z kosztami poniesionymi na prace badawczo-rozwojowe. Przywileje te są odrębne dla poszczególnych systemów opieki zdrowotnej, podobnie jak różne są definicje chorób rzadkich i ultraradkich stosowane w poszczególnych krajach. Z punktu widzenia procesu refundacyjnego uzyskanie statusu technologii sieroczej daje szansę na zastąpienie podejścia utylitarne, oparte na analizie opłacalności, podejściem egalitarnym, w którym nacisk położony jest na zapewnieniu wszystkim pacjentom, w tym także tym cierpiącym na choroby rzadkie i ultraradkie równego dostępu do opieki zdrowotnej. Status

leku sierocego skutkuje również zwiększeniem akceptacji decydenta do wysokiej ceny takiej technologii. [55, 56]

W UE status leku sierocego przyznawany jest tym produktom leczniczym, które są zarejestrowane w terapii chorób rzadkich, tj. występujących u ≤ 5 chorych na 10 000. Zgodnie z informacjami Komitetu ds. Leków Sierocych ALL w 2010 r. występowała u około 50 000 osób na terenie całej Unii Europejskiej, co daje wskaźnik chorobowości **około 0,99 na 10 000**. [14]

3.5. Rekomendacje finansowe agencji HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje wybranych agencji ds. oceny technologii medycznych działających w Polsce i zagranicą, dotyczące finansowania preparatów: ponatinib, imatynib, dazatynib oraz nilotynib stosowanych w leczeniu ALL(Ph+). W tym celu przeszukane zostały strony internetowe: AOTMiT, AWMSG, HAS, NICE, PBAC, CADTH, SMC oraz TLV. W tabeli poniżej (Tabela 14) zestawiono podsumowanie rekomendacji finansowych wydanych przez poszczególne agencje HTA, natomiast w (Tabela 15) opisano szczegóły wydanych rekomendacji.

Tabela 14.
Podsumowanie rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT oraz zagraniczne agencje HTA

Preparat	AOTMiT	NICE	PBAC	SMC	HAS	AWMSG	CADTH	TLV
Ponatinib	-	- ^a	R 2015	R 2015	R 2015	R 2014	IR 2015	R 2015
Imatynib	R 2011	-	R 2003/2006	-	R 2007	-	-	-
Dazatynib	R 2014	D 2008	R 2007	NR 2007	R 2007	-	-	R 2007
Nilotynib	NR 2014	-	-	-	-	-	-	-

R – rekomendowany, NR – nierekomendowany, D – decyzja odroczone, IR-wstępna rekomendacja

a) Na stronach NICE odnaleziono wyłącznie informacje odnośnie zaniechania przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej i kosztowej ponatinibu u chorych z CML, ze względu na niewielką liczebność populacji docelowej.

Tabela 15.
Szczegółowy opis rekomendacji finansowych wydanych przez agencje HTA

Agencja	Rok	Rekomendacja	Szczegóły	Ref.
PONATYNIB				
SMC	2015	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Iclusig® u osób z ALL(Ph+) z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem i dla których kolejne leczenie imatynbem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I.	[57]
HAS	2015	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Iclusig® u osób z ALL(Ph+) z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem i dla których kolejne leczenie imatynbem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I.	[58]
TLV	2015	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Iclusig® u osób z ALL(Ph+) z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem i dla których kolejne leczenie imatynbem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I.	[59]
AWMSG	2014	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Iclusig® u osób z ALL(Ph+) z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem i dla których kolejne leczenie imatynbem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I.	[60]
PBAC	2015	Pozytywna	Rekomendacja finansowania ze środków publicznych produktu Iclusig® u osób z nawracającą lub oporną ALL(Ph+) z mutacją T315I.	[61]
CADTH	2015	Wstępna rekomendacja	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Iclusig® u osób z ALL(Ph+), dla których inne terapie TKI są niewłaściwe (w tym z mutacją T315I) lub z opornością/nietolerancją na uprzednie leczenie TKI. Finansowanie powinno dotyczyć pacjentów ze statusem sprawności 0–2 wg ECOG.	[62]
NICE	2015	Brak oceny leku	Ze względu na niewielką liczebność populacji docelowej, zaniechano oceny leku. Pomimo braku formalnej oceny lek jest finansowany, zarówno w CML, jak i w ALL(Ph+) pod warunkiem udokumentowanej obecności mutacji T315I.	[63, 64]
IMATYNIB				
AOTM	2013	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych świadczenia „leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia ALL(Ph+) przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec® (imatynib)”, wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej. Stanowisko uzasadniono efektywnością kliniczną, bezpieczeństwem oraz kosztami terapii imatynibem.	[65]
HAS	2007	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Glivec® u osób dorosłych z nowozdiagnozowaną ALL(Ph+) oraz u pacjentów z nawrotem ALL(Ph+) lub opornych na monoterapię.	[66]
PBAC	2007	Pozytywna/Negatywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Glivec® w połączeniu z chemioterapią w leczeniu nowozdiagnozowanej ALL(Ph+). Stanowisko uzasadniono odpowiednim wskaźnikiem efektywności kosztowej.	[67]

Agencja	Rok	Rekomendacja	Szczegóły	Ref.
<p>Nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych monoterapii produktem Glivec® u pacjentów z ALL(Ph+) z nawrotem lub opornych na leczenie, ze względu na wysoki i niepewny wskaźnik efektywności kosztowej.</p>				
DAZATYNIB				
AOTM	2014	Pozytywna	Rekomenduje objęcie refundacją produktu Sprycel® w ramach programu lekowego „Leczenie dazatyn bem ALL(Ph+) (ICD-10 C91.0). Stanowisko uzasadniono potwierdzoną skutecznością kliniczną produktu.	[68]
HAS	2007	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Sprycel® w leczeniu dorosłych z ALL(Ph+) opornych lub nietolerujących poprzedniej terapii.	[69]
PBAC	2007	Pozytywna	Rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Sprycel® w leczeniu dorosłych z ALL(Ph+) opornych lub nietolerujących poprzedniej terapii.	[70]
SMC	2007	Negatywna	Nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu Sprycel® w leczeniu dorosłych z ALL(Ph+) opornych lub nietolerujących wcześniejszej terapii. Stanowisko uzasadniono niewystarczającymi korzyściami zdrowotnymi w stosunku do ceny produktu.	[71]
NILOTYNIB				
AOTMiT	2014	Negatywna	Nie rekomenduje objęcia refundacją nilotynibu w ramach programu chemioterapii niestandardowej we wskazaniu zakwalif kowanym do kodu ICD-10: C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna). Stanowisko uzasadniono niewystarczającą ilością danych potwierdzających skuteczność nilotyln bu w tym wskazaniu.	[72]

3.6. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

3.6.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce

W Polsce w leczeniu chorych z ALL(Ph+) refundacją ze środków publicznych objęto imatynib oraz dazatynib. [73] Imatynib, jako 1. linia leczenia, jest finansowany w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. Dazatynib został objęty refundacją w ramach programu lekowego „Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)”, jako terapia 2. linii. [73]

Wszystkie leki wchodzące w skład chemioterapii w schematach hyper-CVAD oraz FLAM również są finansowane ze środków publicznych. (Tabela 16)

Tabela 16.
Status refundacyjny leków dostępnych w Polsce w leczeniu ALL (stan na 1 listopada 2015 r.) [73]

	Lek	Status refundacyjny	Szczegóły
TKI	Imatynib	Refundowany	Wydawany bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii
	Dazatynib	Refundowany	Wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego
	Nilotynib	Nier refundowany	nd
	Ponatinib	Nier refundowany	nd
Hyper-CVAD	Cyklofosfamid	Refundowany	Wydawany bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii
	Winkrystyna	Refundowany	Wydawany bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii
	Doksorubicyna	Refundowany	Wydawany bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii
	Deksametazon	Refundowany	Wydawany bezpłatnie we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach oraz w leczeniu wspomagającym i premedykacji nowotworów złośliwych
FLAM	Fludarabina	Refundowany	Wydawany bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii
	Cytarabina	Refundowany	Wydawany bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii
	Mitoksantron	Refundowany	Sprowadzany z zagranicy na potrzeby ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Program lekowy dla dazatynibu

W Polsce pacjenci z ALL(Ph+) mogą aktualnie korzystać terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej II generacji tj. dazatynibem, który finansowany jest w ramach programu lekowego „Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)”. [73]

Kryteria kwalifikacji

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego obejmują:

- Pacjenci z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+) w wieku 18 lat i powyżej:
 - którzy nie osiągnęli całkowitej remisji hematologicznej lub większej odpowiedzi molekularnej jeżeli nie stosowali wcześniej dazatynibu,
 - którzy uzyskali remisję całkowitą lub odpowiedź molekularną w wyniku leczenia dazatynibem i wymagają leczenia podtrzymującego,
 - u których stwierdzono nawrót lub narastanie minimalnej choroby resztkowej, jeżeli nie stosowali wcześniej dazatynibu,
 - którym wykonano SCT, przed którym nie uzyskano całkowitej odpowiedzi molekularnej,
 - u których nastąpiła wznowa hematologiczna choroby, jeżeli nie stosowali wcześniej dazatynibu,
 - nietolerujących wcześniejszej terapii imatynibem,
 - z pierwotnym zajęciem OUN,
 - którzy uprzednio byli leczeni dazatynibem w ramach chemioterapii niestandardowej,
 - nowo zdiagnozowani pacjenci, którzy rozpoczynali terapię w okresie od 1 stycznia 2015 r. do 31 marca 2015 r. i rozpoczynając terapię spełniali kryteria kwalifikacji. [73]

Kryteria wyłączenia

Leczenie należy przerwać w przypadku:

- wystąpienia objawów nietolerancji dazatynibu,
- progresji choroby w trakcie leczenia dazatynibem. [73]

3.6.2. Założenia programu lekowego dla ponatinibu

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej pacjenci z ALL(Ph+) po niepowodzeniu/nietolerancji dazatynibu uzyskują dostęp do terapii inhibitorem TKI III generacji w ramach programu lekowego „Leczenie ponatinibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD-10 C91.0)”. [74]

Kryteria kwalifikacji

- rozpoznanie ostrej białaczki limfoblastycznej z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+),
- wiek \geq 18 lat,
- pacjenci dotychczas leczeni dazatynibem:
 - którzy nie osiągnęli całkowitej remisji hematologicznej po leczeniu indukującym remisję lub którzy nie osiągnęli remisji cytogenetycznej po leczeniu konsolidującym remisję lub stwierdzono u nich utrzymanie się dodatniej minimalnej choroby resztkowej w badaniu molekularnym po leczeniu konsolidującym remisję, lub

- o u których wystąpiła wznowa hematologiczna lub progresja molekularna pomimo stosowania dazatynibu, lub
- o u których na dowolnym etapie leczenia stwierdzono nietolerancję dazatynibu uniemożliwiającą jego dalsze stosowanie, lub
- o na dowolnym etapie leczenia stwierdzono wystąpienie mutacji T315I w obrębie genu BCR-ABL. [74]

Czas leczenia

- u wszystkich chorych leczonych ponatinibem należy dążyć do wykonania możliwie szybko alloSCT od dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego; leczenie ponatinibem należy zakończyć przed transplantacją,
- w przypadku braku dawcy lub obecności przeciwwskazań do alloSCT leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby. [74]

Kryteria wyłączenia

- brak całkowitej remisji po 3 mies. leczenia ponatinibem,
- wystąpienie objawów nietolerancji ponatinibu zgodnie z ChPL,
- progresja choroby w trakcie leczenia ponatinibem. [74]

3.7. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Wybór komparatora w ramach szczegółowej analizy problemu decyzyjnego został dokonany w oparciu o zalecenia wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, zgodnie z którymi oceniana interwencja powinna zostać porównana z interwencjami odpowiadającymi warunkom polskim i posiadającymi następujące cechy:

- najczęściej stosowanymi,
- najskuteczniejszymi,
- zgodnymi ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. [75, 76]

Ponatinib ma następujące wskazania rejestracyjne w leczeniu ALL(Ph+):

- pacjenci z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem, dla których kolejne leczenie imatinibem nie jest właściwe ze względów klinicznych,
- pacjenci z mutacją T315I.

W leczeniu ALL wytyczne zalecają terapię skojarzoną TKI (w tym imatinib, dazatynib, nilotinib, bozutinib oraz ponatinib) z chemioterapią (najczęściej hyper-CVAD) lub samą chemioterapią (terapia podtrzymująca). Spośród preparat należących do grupy TKI w leczeniu 1. linii stosuje się imatinib, natomiast w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji zaleca się wdrożenie schematu zawierającego dazatynib. W wytycznych wspomniano również o możliwości zastosowania pozostałych leków z grupy TKI: ponatinibu (u pacjentów z mutacją T315I oraz u chorych, dla których terapia pozostałymi TKI nie

jest wskazana) a także bozutynibu lub nilotynibu (dla tych opcji nie sprecyzowano miejsca w terapii). Spośród wymienionych TKI, ponatinib jest jedynym, który uzyskał dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej u pacjentów z ALL(Ph+) po niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia dazatynibem i dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe a także u chorych z obecnością mutacji T315I.

Z uwagi na fakt, iż w przypadku ALL zawsze, kiedy jest to możliwe, należy dążyć do wykonania alloSCT, a ponatinib pełniłby jedynie funkcję pomostową dla zabiegu, przeszczep nie został zakwalifikowany jako potencjalny komparator dla preparatu.

Zdaniem ekspertów zajmujących się leczeniem pacjentów z ALL(Ph+) w Polsce, z uwagi na brak refundacji ponatinibu, w grupie chorych po niepowodzeniu imatynibu oraz dazatynibu zastosowanie ma jeden z dwóch wymienionych poniżej schematów chemioterapii:

- Hyper-CVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna i deksametazon),
- FLAM (fludarabina, cytarabina i mitoksantron).

Wobec powyższego u chorych z ALL(Ph+) po niepowodzeniu dazatynibu, obydwa te schematy należy uznać za opcje, które będą zastępowane przez ponatinib. Wszystkie leki wchodzące w skład wymienionych schematów, są w Polsce zarejestrowane i refundowane. Mitoksantron, pomimo braku formalnego wskazania rejestracyjnego w terapii ALL, również jest dostępny dla pacjentów, gdyż sprowadza się go w ramach importu docelowego. Podobnie, lekiem bez wskazania rejestracyjnego w ALL jest fludarabina, pomimo tego jest ona finansowana z budżetu również u pacjentów z ALL w ramach wykazu leków refundowanych. Wobec powyższego, obydwa schematy chemioterapii spełniają warunki by być komparatorami dla ponatinibu (Tabela 17).

Tabela 17. Uzasadnienie wyboru komparatorów dla ponatinibu w leczeniu ALL(Ph+) po niepowodzeniu dazatynibu

Preparat	Rejestracja	Refundacja w ALL	Praktyka kliniczna	Komparator
Imatynib	TAK	TAK	TAK (1. linia)	NIE
Dazatynib	TAK	TAK	TAK (2. linia)	NIE
Nilotynib	NIE	NIE	TAK ^a (3. linia)	NIE
Bozutynib	NIE	NIE	NIE	NIE
Hyper-CVAD	Cyklofosfamid	TAK	TAK (3. linia)	TAK
	Winkrystyna	TAK		
	Dokсорubicyna	TAK		
	Deksametazon	TAK		
FLAM	Fludarabina	NIE	TAK (3. linia)	TAK
	Cytarabina	TAK		
	Mitoksantron	NIE ^b		

a) zgodnie z opinią eksperta nie jest to jednak standard postępowania.; b) lek sprowadzany w ramach importu docelowego.

3.8. Definiowanie problemu decyzyjnego

3.8.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla ponatinibu zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi oraz wytycznymi praktyki klinicznej stanowią pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną z udokumentowaną obecnością genu fuzyjnego BCR-ABL lub obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+), u których stwierdzono: niepowodzenie lub nietolerancję dazatynibu (DAZA) albo obecność mutacji T315I.

3.8.2. Interwencja

Interwencję stanowić będzie ponatinib stosowany doustnie w dawce początkowej 45 mg raz dziennie (OD).

3.8.3. Komparatory

Komparatorem dla ponatinibu będzie chemioterapia, stosowana w celu indukcji remisji przed alloSCT. Rozważane będą dwa schematy chemioterapii:

- hyper-CVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna i deksametazon),
- FLAM (fludarabina, cytarabina i mitoksantron).

3.8.4. Punkty końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniane będą następujące punkty końcowe:

- odpowiedź na leczenie:
 - hematologiczna,
 - cytogenetyczna,
- przeżycie całkowite (OS),
- przeżycie wolne od progresji (PFS),
- przeżycie wolne od objawów choroby (DFS),
- zgony,
- zdarzenia niepożądane: ogółem, prowadzące do zaprzestania leczenia, ciężkie, a także poszczególne rodzaje zdarzeń niepożądanych.

3.9. Kierunki analiz

3.9.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna przeprowadzona zostanie w oparciu o badania kliniczne zidentyfikowane w wyniku systematycznego przeglądu baz informacji medycznej, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [75] oraz zgodnie z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia [76]. Do analizy włączone zostaną badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe), opisanym w rozdz. 3.8.

Na podstawie wstępnej oceny dowodów naukowych stwierdzono, że niedostępne są żadne badania porównawcze dla interwencji ocenianej, ani dla komparatorów, stąd wnioskowanie najpewniej przeprowadzone będzie w oparciu o ilościowe zestawienie wyników badań dla wszystkich opcji. Z tego względu w przeglądzie systematycznym wyszukiwane będą badania dotyczące zarówno interwencji ocenianej, jak i wybranych komparatorów.

W ramach analizy klinicznej przeprowadzona zostanie szczegółowa analiza profilu bezpieczeństwa, uwzględniająca zarówno wyniki badań klinicznych, jak i alerty bezpieczeństwa, publikowane na stronach internetowych agencji rządowych (URPL, EMA, FDA i MHRA).

3.9.2. Analiza ekonomiczna

Przygotowywanie analiz ekonomicznych ma wątpliwe uzasadnienie w przypadku oceny technologii sierocych, do jakich należy ponatinib. Uzyskane współczynniki kosztów-efektywności (lub kosztów użyteczności) z reguły kształtują się powyżej granicy opłacalności określonego w ustawie, tj. trzykrotności PKB brutto *per capita* za jednostkę efektu zdrowotnego lub QALY. Wynika to z faktu, że leki adresowane do niewielkich populacji chorych są bardzo drogie. Przedstawianie współczynników inkrementalnych kosztów efektywności lub kosztów użyteczności nie ułatwia podejmowania decyzji refundacyjnych. Bardziej słuszne wydaje się podejście egalitarne, w ramach którego wystarczające jest uzasadnienie ceny preparatu.

Jednakże zgodnie z wytycznymi AOTM, jak również zgodnie z Ustawą Refundacyjną z dnia 12 maja 2011 r. przedstawienie wyników pełnego raportu HTA, składającego się z analizy klinicznej, analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet jest obligatoryjne również w przypadku technologii sieroczej, będącej nową technologią, która nie ma odpowiednika refundacyjnego. Dodatkowo, analiza ekonomiczna jest przydatna w budowaniu strategii cenowej leku.

W związku z powyższym, w oparciu o dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa z analizy klinicznej przeprowadzona zostanie analiza ekonomiczna w formie analizy kosztów-użyteczności. W analizie ekonomicznej przedstawiona zostanie ocena kosztów związanych z leczeniem ALL(Ph+) w ramach proponowanego programu lekowego.

3.9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Rolą analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest zmniejszenie niepewności decydenta odnośnie wielkości przyszłych wydatków związanych z finansowaniem bądź niefinansowaniem tej terapii.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie następstw dla płatnika związanych z finansowaniem ze środków publicznych terapii ponatinibem u tych chorych z przewlekłą białaczką szpikową, u których występuje oporność na leczenie innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowanie innego inhibitora kinazy tyrozynowej nie jest właściwe z powodów klinicznych.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla ponatinibu w leczeniu ALL(Ph+) uwzględnić będzie 2 scenariusze. Scenariusz „istniejący” obejmujący aktualnie stosowane w terapii pacjentów z populacji docelowej leczenie podtrzymujące – z uwagi na brak dostępnych efektywnych opcji terapeutycznych. W scenariuszu „nowym” dodatkowo uwzględniony będzie ponatinib. Dla każdego ze scenariuszy przedstawione będą 3 warianty: minimalny, prawdopodobny oraz maksymalny.

Wynikiem analizy będzie podanie konsekwencji (finansowych, etycznych i społecznych) dla płatnika wynikających z objęcia refundacją ponatinibu u chorych z ALL(Ph+).

W przypadku wykazania wzrostu kosztów w perspektywie płatnika publicznego, spowodowanych objęciem refundacją preparatu Iclusig®, dodatkowo wykonana będzie analiza racjonalizacyjna.

4. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH INTERWENCJI

4.1. Ponatinib (Iclusig®)

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe. Inhibitory kinaz białkowych. Kod ATC: L01XE24 [77]

Mechanizm działania

Ponatinib jest silnym inhibitorem kinazy tyrozynowej BCR-ABL, która stymuluje komórki białaczkowe do niekontrolowanych podziałów. Ponatinib hamuje aktywność kinazy tyrozynowej ABL oraz mutacji T315I ABL z wartością IC_{50} wynoszącą, odpowiednio, 0,4 i 2,0 nM. [77, 78]

Wskazania do stosowania w populacji pacjentów dorosłych

- **przewlekła białaczka szpikowa** (faza przewlekła, faza akceleracji lub faza przełomu blastycznego) 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,
- **ostra białaczka limfoblastyczna** z obecnością chromosomu Filadelfia z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem i dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych, lub u pacjentów z mutacją T315I. [77]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. [77]

Dawkowanie i sposób podania

Zalecana dawka początkowa ponatinibu wynosi 45 mg raz na dobę podawana doustnie jako tabletki powlekane aż do stwierdzenia u pacjenta oznak progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności. Należy rozważyć przerwanie leczenia ponatinibem w razie nieosiągnięcia pełnej odpowiedzi hematologicznej w ciągu 3 miesięcy. [77] Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego istnieje możliwość zmniejszenia dawki leku (szczegółów nie określono). [74]

Działania niepożądane

Do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) zalicza się: zakażenia i zarażenia pasożytnicze górnych dróg oddechowych, niedokrwistość, trombocytopenię, neutropenię, zmniejszenie apetytu, bezsenność, ból i zawroty głowy, nadciśnienie tętnicze, duszność, kaszel, ból jamy brzusznej,

biegunkę, wymioty, zaparcia, nudności, zwiększenie stężenia lipazy, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, wysypkę, suchość skóry, ból kości, stawów i mięśni, kurcze mięśni, ból kończyn i pleców, zmęczenie, astenię, obrzęk obwodowy, gorączkę i ból. Działania niepożądane występujące często ($\geq 1/100$ - $< 1/10$) to: zapalenie płuc, posocznica, zapalenie mieszków włosowych, pancytopenia, gorączka neutropeniczna, leukopenia, odwodnienie, zatrzymanie płynów, hipokalcemia, hiperurykemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, hipertriglicydemia, hipokaliemia, zmniejszenie masy ciała, zdarzenie naczyniowo-mózgowe, udar niedokrwienny mózgu, neuropatia obwodowa, ospałość, migrena, hiperestezja, hipestezja, parastezja, przemijający napad niedokrwienny, nieostre widzenie, suchość oka, obrzęk okołoooczodołowy, obrzęk powiek, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, dusznica bolesna, wysięk osierdziowy, migotanie przedsionków, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, choroba zarostowa tętnic obwodowych, niedokrwienie obwodowe, stenoza tętnic obwodowych, chromanie przestankowe, zakrzepica żył głębokich, uderzenia gorąca (niekiedy z zaczerwienieniem skóry), zatorowość płucna, wysięk opłucnowy, krwawienie z nosa, dysfonia i nadciśnienie płucne. [77]

Status rejestracyjny

Ponatinib (Iclusig®) został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 01 lipca 2013 r. Podmiot odpowiedzialny: Ariad Pharma. [77, 78]

Od 2 lutego 2010 r. produkt leczniczy Iclusig® ma status leku sierociego w terapii CML oraz ALL. [78]

Status refundacyjny w Polsce

Ponatinib (Iclusig®) nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych w Polsce.

4.2. Chemioterapia w schemacie hyper-CVAD

4.2.1. Cyklofosfamid

Grupa farmakoterapeutyczna

Lek przeciwnowotworowy, cytostatyk, analog iperytu azotowego. Kod ATC: L01AA01. [46]

Mechanizm działania

Cyklofosfamid ulega w wątrobie aktywacji do 4-hydroksycyklofosfamidu o właściwościach alkilujących. Skutkiem alkilacji DNA jest fragmentacja łańcuchów oraz rozerwanie wiązań DNA-białko. Cyklofosfamid opóźnia fazę G2 w cyklu komórkowym. [46]

Wskazania do stosowania

- Białaczki (ostra lub przewlekła białaczka limfoblastyczna/limfocytowa, białaczka szpikowa)
- Chłoniaki złośliwe (ziarnica złośliwa, chłoniak nieziarniczny, szpiczak mnogi)
- Lite guzy złośliwe wywołujące lub niewywołujące przerzutów (rak jajnika, rak piersi, drobnokomórkowy rak płuc, mięsak Ewinga, kostniakomięsak, ziarniniak Wegenera)
- Leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów (przed alloSCT w ciężkiej anemii plastycznej, ostrej białaczce szpikowej i limfoblastycznej, przewlekłej białaczce szpikowej). [46]

Przeciwwskazania

Czynne zakażenia, znacznie zaburzona czynność szpiku kostnego, zapalenie pęcherza, obturacja odpływu moczu, znana nadwrażliwość na cyklofosfamid, ciąża i laktacja. [46]

Dawkowanie i sposób podania

W leczeniu długotrwałym stosuje się 3 do 6 mg/kg masy ciała na dobę doustnie w postaci drażetek. W leczeniu przerywanym stosowane dawki to 10 do 15 mg/kg masy ciała w odstępach od 2 do 5 dni. W leczeniu przerywanym dużymi dawkami stosuje się dawki 20 do 40 mg/kg masy ciała i większe w odstępach od 21 do 28 dni. Dawki, czas trwania leczenia oraz odstępy między kolejnymi cyklami ustalane są dla każdego pacjenta indywidualnie. Cykle mogą być powtarzane co 3-4 tygodnie. W leczeniu skojarzonym z innymi cytostatykami o zbliżonej toksyczności może być konieczna redukcja dawki oraz wydłużenie przerwy pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia. Należy wtedy korzystać z tabeli dostosowywania dawkowania do liczby krwinek na początku cyklu. [46]

Działania niepożądane

Działania niepożądane cyklofosfamidu występujące bardzo często ($\geq 1/10$) to: mielosupresja, neutropenia, leukopenia, immunosupresja, mdłości, wymioty, łysienie, zapalenie pęcherza, krwinkomocz i gorączka. Do działań niepożądanych występujących często ($\geq 1/100$) zaliczamy: zakażenia, gorączkę neutropeniczną, krwotoczne zapalenie pęcherza, krew w moczu, dreszcze, stany astenii, zmęczenie, osłabienie, złe samopoczucie oraz zapalenie błon śluzowych. [46]

Status rejestracyjny

Cyklofosfamid (Endoxan®) został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Baxter 1 września 1993 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 16 grudnia 2008 r. [46]

Status refundacyjny w Polsce

Cyklofosfamid (Endoxan®) jest refundowany ze środków publicznych w leczeniu nowotworów złośliwych oraz we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Lek jest wydawany pacjentom bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii. [73]

4.2.2. Winkrystyna

Grupa farmakoterapeutyczna

Lek przeciwnowotworowy, alkaloid barwinka różowego. Kod ATC: L01CA02. [47, 79]

Mechanizm działania

Winkrystyna wiąże się z białkiem tworzącym mikrotubule, tubuliną, hamując powstawanie mikrotubuli. Uniemożliwia to powstanie wrzeciona kariokinetycznego, czego skutkiem jest zatrzymanie mitozy w stadium metafazy. Ponadto, winkrystyna hamuje wybiórczo polimerazę RNA zależną od DNA. [47, 79]

Wskazania do stosowania

Ostra białaczka limfoblastyczna, chłoniaki złośliwe (ziarnica złośliwa, chłoniaki niezziarnicze), szpiczak mnogi, mięśniakomięśniak prążkowany, mięsak Ewinga, guz Wilmsa, nowotwory lite (rak sutka, drobnokomórkowy rak płuc). [47, 79]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, [47, 79] mielosupresja, choroby neurologiczne, infekcje bakteryjne i wirusowe, [47] zaburzenia nerwowo-mięśniowe, ciężkie zaburzenia czynności wątroby, zaparcia lub zagrażająca niedrożność jelit, przebyta radioterapia obejmująca wątrobę. [79]

Dawkowanie i sposób podania

Siarczan winkrystyny służy wyłącznie do podawania dożylnego. Zalecana dawka wynosi 1,0–1,4 mg/m² powierzchni ciała (maksymalnie 2 mg) w pojedynczej dawce raz na tydzień. Należy zachować szczególną ostrożność przy obliczaniu indywidualnej dawki ze względu na możliwość przedawkowania, które może prowadzić do zgonu. [47, 79] Powyższe dawki zazwyczaj stosuje się także w terapii skojarzonej z innymi cytostatykami. [47]

Działania niepożądane

Do najczęstszych działań niepożądanych winkrystyny zalicza się: łysienie, neuropatię obwodową i związane z nią objawy (parestezja, zniesienie odruchów głębokich, nerwobóle, zespół opadającej stopy i ręki, ataksja, porażenia, niedowład mięśni, zaburzenia widzenia), zaparcia, bóle brzucha, nudności, wymioty. [47, 79]

Status rejestracyjny

Winkrystyna (Vincristin-Richter®) została dopuszczona do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Gedeon Richter dnia 28 kwietnia 1999 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 20 grudnia 2007 r. [47] Do obrotu na terytorium Polski został także dopuszczony preparat Vincristine Teva®. [79]

Status refundacyjny w Polsce

Zarówno Vincristin-Richter®, jak i Vincristine Teva® są refundowane ze środków publicznych w całym zakresie zarejestrowanych wskazań oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Leki te są wydawane pacjentom bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii. [73]

4.2.3. Doksorubicyna

Grupa farmakoterapeutyczna

Lek przeciwnowotworowy, antracykliny i związki pochodne. Kod ATC: L01DB01

Mechanizm działania

Mechanizm działania cytostatycznego doksorubicyny nie jest dokładnie wyjaśniony. Trzy podstawowe mechanizmy działania to:

- interkalacja doksorubicyny między sąsiednie pary zasad azotowych w DNA skutkująca zahamowaniem polimerazy DNA i RNA,
- hamowanie topoizomerazy II skutkujące pękaniem nici DNA,
- tworzenie reaktywnych form tlenu rozbijających cząsteczki DNA. [48, 80–85]

Wskazania do stosowania

- Białaczki (ostra białaczka limfoblastyczna, ostra białaczka szpikowa [48, 81–83, 85], przewlekłe białaczki [48])
- chłoniaki (ziarnica złośliwa, chłoniaki nieziarnicze) [48, 81–83, 85]
- nowotwory lite (rak piersi, rak jajnika, drobnokomórkowy rak płuca, rak pęcherza, guz Wilmsa, mięsak tkanki miękkiej, mięsak Ewinga, kostniakomięsak, mięsak Kaposi'ego, rak: endometrium,

trzonu i szyjki macicy, rak tarczycy, rak żołądka, rak jądra, rak prostaty, pierwotny rak wątrobowokomórkowy, rak trzustki, nowotwory głowy i szyi) [48, 80–85]

- szpiczak mnogi [48, 80–83, 85]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Przeciwwskazania do podania dożylnego to: mielosupresja, ciężka arytmia, niewydolność serca, uprzednio przebyty zawał mięśnia sercowego, ostry stan zapalny mięśnia sercowego, wcześniejsze leczenie antracyklinami w dawkach skumulowanych, zapalenie jamy ustnej, ciężkie zaburzenia czynności wątroby, uogólniona infekcja, zwiększona skłonność do krwawień, ciąża i laktacja. Przeciwwskazaniami do podania dopęcherzowego są zakażenia układu moczowego, zapalenie pęcherza, inwazyjne nowotwory wnikaające w ścianę pęcherza moczowego, zwężenie cewki moczowej i krwimocz. [48, 80–85]

Dawkowanie i sposób podania

Doksorubicyna może być podawana dożylnie w postaci wlewu dożylnego. W przypadku monoterapii zalecana dawka początkowa wynosi 60-75 mg/m² powierzchni ciała co trzy tygodnie we wlewie trwającym kilka minut. W przypadku terapii skojarzonej z innymi cytostatykami dawka powinna być zmniejszona do 30-60 mg/m² powierzchni ciała co trzy tygodnie. [82, 83, 85]

Działania niepożądane

Do najczęstszych działań niepożądanych należą: łysienie, nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, biegunki, anoreksja, kardiomiopatia, zmiany w EKG, mielosupresja, leukopenia, neutropenia, anemia, trombocytopenia, sepsa, posocznica, gorączka, dreszcze i osłabienie. [48, 81–85]

Status rejestracyjny

Doksorubicyna została dopuszczona do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Pharmacia Italia dnia 19 maja 1977 r. (Adriblastyna®). Inne preparaty zawierające doksorubicynę dopuszczone do obrotu w Polsce to: Caelyx®, Doxorubicin-Ebewe®, Myocet®, Xorucin®, Doxorubicinum Accord® oraz Doxorubicin medac®. [48, 80–85]

Status refundacyjny w Polsce

Doksorubicyna (preparaty Adriblastyna®, Caelyx®, Doxorubicin-Ebewe®, Doxorubicin Medac®, Doxorubicinum Accord® oraz Myocet®) jest refundowana ze środków publicznych w całym zakresie zarejestrowanych wskazań oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Lek jest wydawany pacjentom bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii. [73]

4.2.4. Deksametazon

Grupa farmakoterapeutyczna

Glikokortykosteroid. Kod ATC: H02AB [49]

Mechanizm działania

Deksametazon jest syntetycznym hormonem kory nadnerczy. Wykazuje długotrwałe i bardzo silne działanie przeciwzapalne, przeciwalergiczne, przeciwgorączkowe i immunosupresyjne. Wpływa na przemianę węglowodanową i gospodarkę wodno-elektrolitową. Powoduje spadek zawartości wapnia w organizmie. Obniża ciśnienie śródczaszkowe. Hamuje wydzielanie kortykotropiny z przysadki mózgowej, wtórnie zmniejszając stężenie kortyzolu we krwi. [49]

Wskazania do stosowania

Choroby reagujące na leczenie glikokortykosteroidami, pomocniczo w kontroli obrzęku mózgu. [49]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na deksametazon lub którykolwiek składnik pomocniczy, układowe zakażenia (jeśli nie jest stosowane leczenie przeciwzakaźniowe), szczepienia żywymi szczepionkami (przy zastosowaniu w celu immunosupresji). [49]

Dawkowanie i sposób podania

Zazwyczaj stosuje się dawki 0,5-10 mg na dobę podawane doustnie w postaci tabletek. Dawka może być zmieniona w zależności od rodzaju i ciężkości choroby oraz reakcji pacjenta na leczenie. Jeśli w ciągu kilku dni nie wystąpi pozytywna odpowiedź na leczenie, należy przerwać terapię deksametazonem. [49]

Działania niepożądane

Możliwe działania niepożądane to: zaburzenia endokrynologiczne (zahamowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (zwiększenie masy ciała, zwiększenie apetytu), zaburzenia układu immunologicznego (zwiększenie podatności i ciężkości infekcji z zahamowaniem ich klinicznych objawów, oporne infekcje), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe (osteoporoza, złamania kości), zaburzenia układu nerwowego (drgawki, zawroty głowy), zaburzenia psychiczne (choroby afektywne, zaburzenia zachowania), zaburzenia oka (zaćma), zaburzenia żołądka i jelit (niestrawność, wrzód trawienny), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (upośledzenie gojenia ran, sińce), zaburzenia ogólne (leukocytoza, czkawka, złe samopoczucie), zaburzenia serca (zakrzep z zatorami, nadciśnienie). [49]

Status rejestracyjny

Deksametazon (Pabi-Dexamethason®) został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa dnia 20 grudnia 1972 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 15 grudnia 2004 r. [49]

Status refundacyjny w Polsce

Deksametazon (Pabi-Dexamethason®) jest obecnie refundowany ze środków publicznych we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach oraz w leczeniu wspomagającym i premedykacji nowotworów złośliwych. Lek jest wydawany pacjentom bezpłatnie. [73]

4.3. Chemioterapia w schemacie FLAM

4.3.1. Fludarabina

Grupa farmakoterapeutyczna

Lek przeciwnowotworowy, cytostatyk. Kod ATC: L01B B05 [50, 86, 87]

Mechanizm działania

Fosforan fludarabiny ulega w organizmie metabolizmowi do 2F-ara-ATP, który hamuje reduktazę rybonukleotydową, polimerazę DNA α/δ i ϵ , prymazę DNA, ligazę DNA oraz częściowo polimerazę II DNA. Skutkiem jego działania jest zahamowanie syntezy DNA. [50, 86, 87]

Wskazania do stosowania

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) B-komórkowa [50, 86, 87]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), niewyrównana niedokrwistość hemolityczna, ciąża i laktacja [50, 86, 87]

Dawkowanie i sposób podania

Zalecana dawka fludarabiny wynosi 25 mg/m² powierzchni ciała, podawana dożylnie za pomocą jednorazowego wstrzyknięcia lub 40 mg/m² powierzchni ciała podawana doustnie w postaci tabletek.

Fludarabinę podaje się raz na dobę przez 5 kolejnych dni w odstępach co 28 dni. Leczenie należy kontynuować do uzyskania najlepszej odpowiedzi (zwykle 6 cykli), po czym przerwać. [50, 86, 87]

Działania niepożądane

Do działań niepożądanych fludarabiny występujących bardzo często ($\geq 1/10$) zaliczamy: zakażenia/zakażenia oportunistyczne (postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa, półpasiec, wirus Epsteina Barr, zapalenie płuc), neutropenię, anemię, trombocytopenię, kaszel, wymioty, biegunkę, nudności, gorączkę, zmęczenie i osłabienie. Działania niepożądane występujące często ($\geq 1/100$) to: zespół mielodysplastyczny, ostra białaczka szpikowa, mielosupresja, jadłowstręt, neuropatia obwodowa, zaburzenia widzenia, zapalenie błon śluzowych, wysypka, obrzęk, dreszcze, złe samopoczucie. [50, 86, 87]

Status rejestracyjny

Fludarabina (Fludara Oral®) została dopuszczona do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Genzyme Europe dnia 30 kwietnia 2004 r. Do obrotu na terytorium Polski zostały dopuszczone także preparaty Fludarabine Teva® oraz Fludalym®. [50, 86, 87]

Status refundacyjny w Polsce

Fludarabina (Fludara Oral®, Fludarabine Teva®, Fludalym®) jest obecnie refundowana ze środków publicznych w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (w tym w leczeniu ALL). Lek jest wydawany pacjentom bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii. [73]

4.3.2. Cytarabina

Grupa farmakoterapeutyczna

Antymetabolit, analog pirymidyny. Kod ATC: L01BC01. [51, 88–90]

Mechanizm działania

Cytarabina hamuje działanie polimerazy DNA, przez co zahamowana zostaje synteza DNA. Jest także inhibitorem kinaz cytydylowych. Rolę w działaniu przeciwnowotworowym odgrywa też wbudowywanie się cytarabiny w cząsteczki kwasów nukleinowych. [51, 89] Cytarabina działa tylko na komórki w fazie S podziału komórkowego. [88, 90]

Wskazania do stosowania

Indukcja i podtrzymanie remisji w:

- białaczkach (ostra białaczka szpikowa, ostra białaczka limfoblastyczna, przewlekła białaczka szpikowa) [51, 88, 89]
- złośliwych chłoniakach nieziarnicznych (także zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu chłoniaka) [88, 90]
- naciekach białaczkowych w OUN. [88]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą [51, 88–90], niedokrwistość, leukopenia i trombocytopenia o niezłośliwej etiologii, zwyrodnieniowe i toksyczne encefalopatie [89], wcześniejsze stosowanie leku wywołującego supresję szpiku kostnego [88], czynne zakażenie opon mózgowo-rdzeniowych. [90]

Dawkowanie i sposób podania

Cytarabina może być podawana dożylnie (w postaci infuzji lub wstrzykiwań) lub podskórnie. Zalecana dawka w celu indukcji remisji wynosi 100 mg/m² na dobę w ciągłym wlewie dożylnym przez 7 dni. Wielkość dawki, schemat dawkowania i sposób podania różnią się w zależności od schematu leczenia. [51, 88, 89]

Działania niepożądane

Do najczęściej występujących działań niepożądanych cytarabiny zaliczamy: mielosupresję (małopłytkowość, niedokrwistość, megaloblastoza, leukopenia), zaburzenia ze strony układu pokarmowego (biegunka, wymioty, nudności, zapalenie jamy ustnej/odbytu, brak apetytu, dysfagia, wzrost aktywności enzymów wątrobowych, bóle brzucha), zaburzenia skórne (rumień, pokrzywka, łysienie, wysypka, zmiany pęcherzowe), zaburzenia oka (zapalenie spojówki, zapalenie rogówki, zaburzenia widzenia, oczopląs), zaburzenia układu nerwowego (zaburzenia czynności mózgu i mózdzku, obniżenie świadomości, dyzartria, drgawki), zaburzenia ogólne (gorączka, ból głowy, senność, ból mięśni) oraz zakrzepowe zapalenie żył w miejscu podania. [51, 88–90]

Status rejestracyjny

Cytarabina (Cytosar®) została dopuszczona do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Pfizer dnia 22 sierpnia 2014 roku. Do obrotu na terytorium Polski zostały dopuszczone także preparaty Alexan®, DepoCyte® oraz Cytarabine Kabi®. [51, 88–90]

Status refundacyjny w Polsce

Cytarabina (Cytosar®, Alexan®, DepoCyte®, Cytarabine Kabi®) jest refundowana ze środków publicznych w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Lek jest wydawany pacjentom bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii. [73]

4.3.3. Mitoksantron

Grupa farmakoterapeutyczna

Antracykliny i substancje pokrewne. Kod ATC: L01DB07 [52]

Mechanizm działania

Mitoksantron jest inhibitorem topoisomerazy II, odpowiedzialnej za naprawę uszkodzonych nici DNA. Wiąże się też z jądrowym DNA, przez co zaburza procesy transkrypcji i translacji. [52]

Wskazania do stosowania

Rak piersi z przerzutami, chłoniak nieziarniczny, ostra białaczka nieлимfocytowa, stwardnienie rozsiane [52]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na mitoksantron, inne antracykliny lub którąkolwiek substancję pomocniczą, mielosupresja, ciąża [52]

Dawkowanie i sposób podania

Zalecana dawka w leczeniu białaczki w celu wywołania remisji wynosi 12 mg/m² powierzchni ciała podawana dożylnie codziennie przez 5 kolejnych dni. Mitoksantron może być stosowany pojedynczo lub w skojarzeniu z innymi lekami. [52]

Działania niepożądane

Do bardzo często występujących ($\geq 1/10$) działań niepożądanych zaliczamy: zaburzenia rytmu serca, zmiany w EKG, mielosupresję, hipoplazję szpiku, trombocytopenię, leukopenię, granulocytopenię, neutropenię, niedokrwistość, nieprawidłowości dotyczące leukocytów, nudności, wymioty, biegunkę, zaparcia, zapalenie błon śluzowych przewodu pokarmowego, bóle brzucha, zmianę smaku, zwiększone stężenie mocznika we krwi, łysienie, zakażenia górnych dróg oddechowych i dróg moczowych, krwotoki, gorączkę oraz brak miesiączki. Działania niepożądane występujące często ($\geq 1/100$) to: zastoinowa niewydolność serca, bradykardia zatokowa, senność, zapalenie nerwów, dezorientacja, drgawki, niepokój, parestezje, zapalenie błony śluzowej nosa, krwawienie z przewodu pokarmowego, nefrotoksyczność, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, wysypka, rumień, jadłowstręt, zapalenie płuc, posocznica, niedociśnienie tętnicze, zmęczenie, obrzęk, hepatotoksyczność oraz zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT). [52]

Status rejestracyjny

Jedynym preparatem zarejestrowanym w Polsce, zawierającym substancję czynną mitoksantron jest Mitoksantron-Ebewe, który dopuszczono do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Ebewe w dniu 8 października 2012 roku. [91, 92]

Mitoksantron-Ebewe, podobnie jak inne preparaty zawierające mitoksantron, takie jak Oncortron czy Mitoxantron Teva, jest sprowadzany w ramach importu docelowego. [91]

Status refundacyjny w Polsce

Mitoksantron jest obecnie refundowany ze środków publicznych. Lek jest wydawany pacjentom bezpłatnie. [93]

5. METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych zgodnie z GRADE.

5.1. Kryteria włączenia i wykluczenia

5.1.1. Kryteria włączenia

Do analizy włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji i komparatora oraz metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

Populacja docelowa

Populację docelową dla ponatynibu, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi oraz wytycznymi praktyki klinicznej, stanowią pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Filadelfia (Ph+):

- z opornością lub nietolerancją leczenia dazatynibem i dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest właściwe ze względów klinicznych oraz
- pacjenci z mutacją T315I.

Z uwagi na brak badań klinicznych dotyczących komparatorów w populacji docelowej kryteria włączenia spełniały również prace przeprowadzone w populacji ogólnej ALL (tj. niezależnie od obecności chromosomu Filadelfia) po niepowodzeniu wcześniejszych terapii przeciwbiałaczkowych (niezależnie od rodzaju terapii).

Oceniana interwencja

- Iclusig® (ponatinib) stosowany zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi tj. w dawce początkowej 45 mg dziennie w podaniu doustnym.

Komparatory

- Hyper-CVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna i deksametazon),
- FLAM (fludarabina, cytarabina i mitoksantron).

Punkty końcowe

- Skuteczność:
 - odpowiedź na leczenie:
 - hematologiczna,
 - cytogenetyczna,
 - przeżycie całkowite (OS),
 - przeżycie wolne od progresji (PFS),
 - przeżycie wolne od objawów choroby (DFS),
 - zgony.
- Bezpieczeństwo:
 - zdarzenia niepożądane (AE):
 - ogółem,
 - prowadzące do zaprzestania leczenia,
 - ciężkie (SAE),
 - poszczególne rodzaje zdarzeń niepożądanych.

Metodyka badań klinicznych

- Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia,
- Badania nierandomizowane z grupą kontrolną,
- Badania nierandomizowane jednoramienne.

Pozostałe kryteria włączenia

- Badania ≥ 10 pacjentów z ALL,
- Badania opublikowane w formie pełnotekstowej lub wyniki z badań opublikowane w internetowych rejestrach badań klinicznych,
- Badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,
- Badania przeprowadzone u ludzi.

5.1.2. Kryteria wykluczenia

- Badania dotyczące stosowania ocenianej interwencji lub komparatorów w 1. linii leczenia ALL,
- Badania w populacji mieszanej, w których nie podano osobnych wyników dla chorych z ALL,
- Badania opublikowane wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych.

5.2. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

5.2.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących populacji, interwencji i komparatorów oraz metodyki badań. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano żadnych automatycznych filtrów. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak też do bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (PS). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd. została potwierdzona przez drugiego analityka (AR). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 18.1).

5.2.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. [75] Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- MEDLINE (przez PubMed),

- EMBASE (przez Ovid),
- CENTRAL (The Cochrane Library)
- rejestry badań klinicznych (ISRCTN, ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- stronę internetową CRD (Centre for Reviews and Dissemination),
- strony internetowe wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA,
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (FDA, EMA, URPLWMIpB, MHRA),
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką białaczek (American Society of Hematology, European Haematology Association, British Society for Haematology, American Society of Clinical Oncology, European Cancer Organization, European Organization for Research and Treatment of Cancer, The European Society for Medical Oncology, European Society of Oncology Pharmacy Practice, Polskie Towarzystwo Onkologiczne, Polska Unia Onkologii, European Group for Blood and Marrow Transplantation),
- stronę internetową producenta ponatynibu (ARIAD).

Wyszukiwanie w bazach informacji medycznej przeprowadzono w lipcu 2015 r. Przeszukania aktualizacyjne przeprowadzono w październiku 2015 r. Przeszukane bazy danych, strony internetowe oraz słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w Aneksie (Rozdz. 18.1)

5.2.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja publikacji dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (PS, MM). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego eksperta (AR).

5.2.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności odnalezionych publikacji

Wiarygodność badań włączonych została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, która dostępna jest na stronie internetowej NICE. [94] Na podstawie domen ocenianych w formularzu, współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt.

Formularz użyty do oceny wiarygodności badań włączonych do analizy został przedstawiony w aneksie (Rozdz. 18.7).

Każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia do/z badania,
- charakterystyki wyjściowej populacji (liczebność, wiek, liczba i rodzaj wcześniej stosowanych terapii, fenotyp choroby ze szczególnym uwzględnieniem obecności chromosomu Filadelfia, sprawności pacjenta wg ECOG),

- rodzaju interwencji (dawka, droga podania, dodatkowe terapie),
- okresu obserwacji,
- ocenianych punktów końcowych,
- metodyki badania (rodzaj badania, utrata z badania, typ i podtyp badania zgodnie z wytycznymi AOTMiT, lokalizacja badania, sponsor).

5.3. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadziło dwóch analityków (PS, AR) według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie. W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków rozbieżności wyjaśniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (SS). Wyekstrahowane dane zostały sprawdzone pod kątem zgodności z danymi źródłowymi przez analityka niezwiązanego bezpośrednio z pracami nad analizą (SS).

W pierwszej kolejności ekstrahowano dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych, następnie z raportów badań klinicznych oraz innych doniesień naukowych.

5.4. Analiza statystyczna wyników

Z uwagi na brak danych porównawczych nie przeprowadzono analizy statystycznej wyników. Ograniczono się do zaprezentowania rezultatów uzyskanych w poszczególnych pracach włączonych do analizy. Następnie, wyniki uzyskane dla interwencji ocenianej oraz komparatorów zestawiono w sposób jakościowy.

5.5. Ocena siły dowodów naukowych

Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego punktu końcowego przy pomocy skali GRADE, korzystając z metodologii programu GradePro. [95]

Zgodne z GRADE siła dowodów naukowych może być oceniona jako:

- wysoka (W),
- średnia (Ś),
- niska (N),
- bardzo niska (BN).

6. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

6.1. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie **395** pozycji, w tym powtarzające się tytuły i abstrakty, z czego po usunięciu powtarzających się rekordów pozostało **355** publikacji. W wyniku przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych oraz wybranych agencji HTA nie odnaleziono dodatkowych prac, natomiast **1** pozycję, stanowiącą nieopublikowane materiały do badań, otrzymano od firmy Angelini. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano **43** publikacje.

Kryteria włączenia do analizy spełniło w sumie 5 badań, w tym jedno (PACE) dotyczące stosowania ponatinibu po niepowodzeniu TKI u chorych z ALL(Ph+), a także 4 badania ukierunkowane na ocenę chemioterapii w schemacie hyper-CVAD lub FLAM u pacjentów z ALL (niezależnie od fenotypu) po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (Rysunek 3, Tabela 18).

Rysunek 3.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA

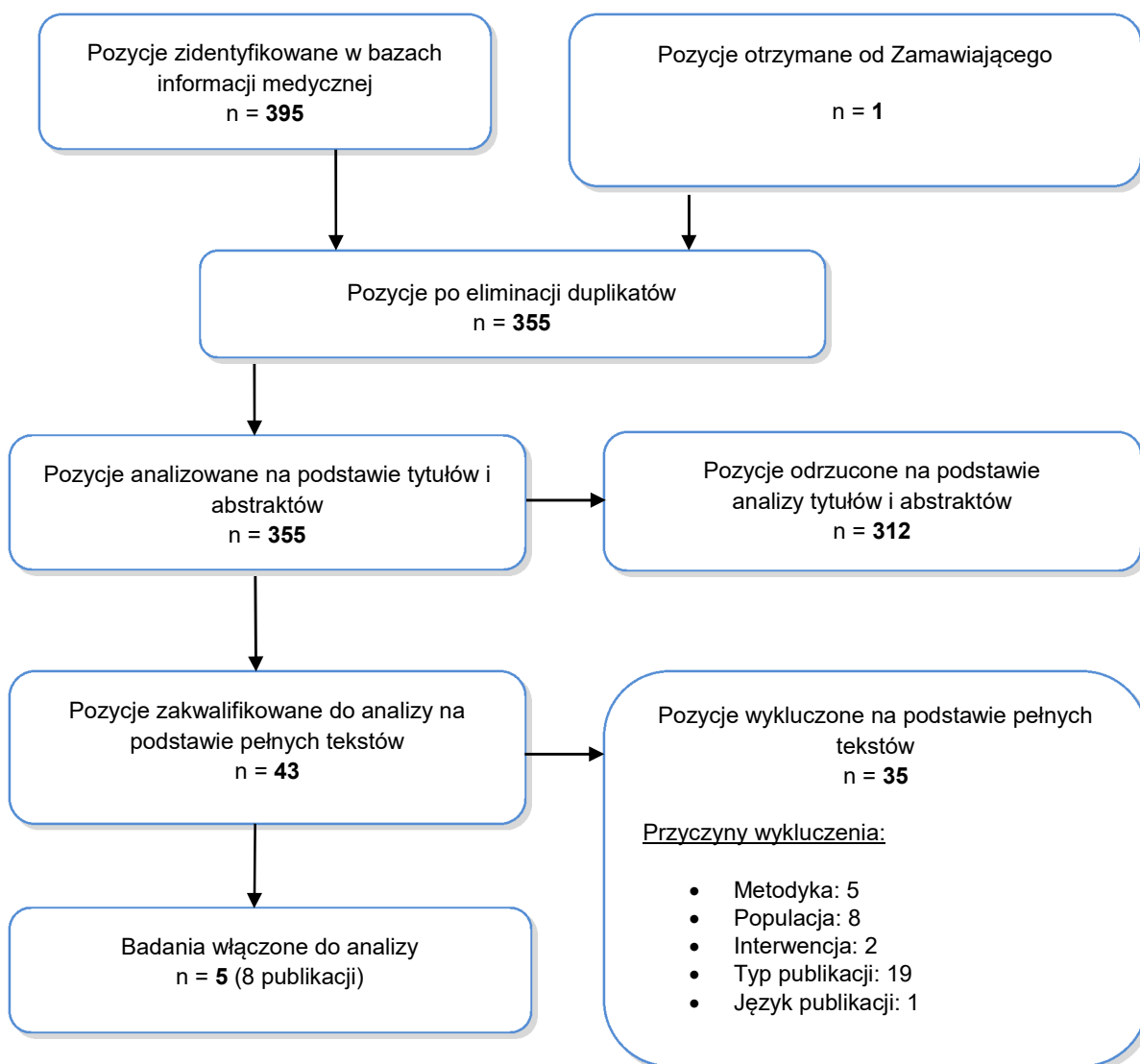


Tabela 18.
Badania włączone do analizy klinicznej

Interwencja	Badania	Ref	
Ponatinib	PACE	[96–99]	
Chemioterapie	Giebel 2006	[100]	
	FLAM	Kern 2001	[101]
		Koller 1999	[102]
	Hyper-CVAD	Koller 1997	[103]

6.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

6.2.1. Badania dla ponatinibu

Zidentyfikowano tylko jedno badanie oceniające skuteczność kliniczną ponatinibu u pacjentów z ALL(Ph+) po niepowodzeniu terapii za pomocą innych TKI lub z obecnością mutacji T315I, które spełniało kryteria włączenia do analizy:

- PACE. [96–99]

PACE to prospektywne, wielośrodkowe jednoramienne badanie II fazy, w którym wzięło udział 477 pacjentów z białaczką z chromosomem Filadelfia, w tym 32 chorych z ALL(Ph+). Do badania rekrutowano pacjentów z opornością lub brakiem tolerancji na dazatynib/nilotynib lub z obecnością mutacji T315I powstałą w trakcie terapii jakimkolwiek TKI.

PACE jest badaniem w toku, którego zakończenie zaplanowano na październik 2020 r. W analizie przedstawiono wyniki:

- z publikacji głównej do badania (Cortes 2013 [96]) z punktem odcięcia w dniu 9 listopada 2012, odnoszące się do okresu obserwacji, którego mediana wynosiła dla populacji łącznej 15 mies. (zakres: 0,1 do 25), a dla chorych z ALL(Ph+) – 6 mies. (zakres 0,1 do 19),

- z doniesień konferencyjnych:
 - Cortes 2014 [99] z punktem odcięcia w dniu 6 stycznia 2014, odnoszące się do okresu obserwacji, którego mediana dla populacji łącznej wynosiła 27,9 mies. (zakres 0,1 do 39,5),
 - Cortes 2015 [98] z punktem odcięcia w dniu 6 października 2014 r., odnoszące się do okresu obserwacji, którego mediana dla populacji łącznej wynosiła 43,2 mies. (zakres 0,1 do 48,6).

W badaniu PACE precyzyjnie określono kryteria włączenia i wykluczenia z badania, a także podano definicje wszystkich ocenianych punktów końcowych. Jakość metodologiczna badania oceniona została na bardzo dobrą (7/8 pkt wg skali NICE). Przyczyną nieznacznego obniżenia punktacji był brak informacji odnośnie konsekwentnego doboru próby.

Mediana wieku dla pacjentów z ALL(Ph+) wynosiła 62 lata, zaś mediana czasu od diagnozy – 1,5 roku, z czego przez 1,2 roku pacjenci stosowali terapię TKI. W badanej próbie 26 chorych (81%) było uprzednio leczonych za pomocą ≥ 2 TKI, natomiast u pozostałych 6 (19%) stosowano uprzednio tylko 1 linię leczenia lekami z grupy TKI. Imatynib stosowało 27 chorych (84%), dazatynib 30 (94%), nilotynib 13 (41%), dodatkowo 14 chorych (44%) stosowało cytarabinę a 9 (28%) było po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych. Przyczyną niepowodzenia terapii DAZA/NILO u 27 chorych (90%) była nieskuteczność, u 2 (7%) stwierdzono brak tolerancji, dla pozostałych nie podano żadnych informacji na ten temat. Obecność mutacji T315I stwierdzono u 22 pacjentów (69%). Stopień sprawności

u 11 (34%) pacjentów oceniono na 0 w skali ECOG, u 17 chorych (53%) na 1, zaś u pozostałych 4 osób (13%) na 2. Przed rozpoczęciem terapii PONA 10 leczonych (31%) miało odpowiedź MCyR.

Wszyscy pacjenci otrzymywali ponatinib w dawce początkowej 45 mg dziennie, z możliwością redukcji dawki (lub czasowego przerwania terapii) w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Po ustąpieniu dolegliwości związanych z działaniami niepożądanymi możliwe było ponowne zwiększenie dawki lub wznowienie terapii.

Pierwszorzędowym punktem końcowym dla pacjentów z ALL(Ph+) była odpowiedź hematologiczna większa (**MaHR**) **uzyskana do 6. mies. badania**. Definicja MaHR obejmowała uzyskanie całkowitej odpowiedzi hematologicznej lub brak dowodów białaczki (szczegóły definicji przedstawiono w Aneksie, Rozdz. 18.4). Drugorzędowe punkty końcowe zawierały ocenę pełnej lub częściowej odpowiedzi cytogenetycznej oraz potwierdzonej MCyR. W przeciwieństwie do I-rzędowego punktu końcowego w publikacji nie określono precyzyjnie czasu, w jakim pozostałe odpowiedzi miały być uzyskane.

Pozostałe punkty końcowe raportowane w badaniu PACE oceniające skuteczność leku to:

- czas do uzyskania odpowiedzi,
- czas trwania odpowiedzi,
- prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS),
- prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji (PFS),
- okres przeżycia ogółem,
- okres przeżycia bez progresji choroby.

Dla wszystkich ocenianych punktów końcowych podano precyzyjne definicje (Aneks, Rozdz. 18.4).

Szczegółowej analizie poddano również profil bezpieczeństwa leku, jednakże ograniczeniem badania był fakt, że dla analizowanego w niniejszej analizie okresu obserwacji, dane odnośnie działań niepożądanych dla pacjentów z ALL(Ph+) przedstawiono łącznie z wynikami dla chorych z CML w fazie kryzy blastycznej (N = 94).

6.2.2. Badania dla komparatorów

Żadne z badań dla komparatorów nie odpowiadało populacji docelowej w odniesieniu do wcześniejszej terapii za pomocą TKI (lub występowania mutacji T315I) oraz w odniesieniu do obecności chromosomu Filadelfia. Niemniej jednak zdecydowano się uwzględnić również dostępne badania w populacji pacjentów z ALL, leczonych za pomocą chemioterapii w schematach hyper-CVAD lub FLAM po niepowodzeniu wcześniejszych leków przeciwbiałaczkowych.

Chemioterapia w schemacie hyper-CVAD

Zidentyfikowano tylko jedno badanie dotyczące zastosowania chemioterapii w schemacie hyper-CVAD u chorych z ALL po niepowodzeniu wcześniejszej terapii:

- Koller 1997 [103]

Powyższą pracę zaprojektowano jako jednośrodkowe, prospektywne badanie obejmujące chorych z nawrotem białaczki. Wyniki uzyskane przez pacjentów leczonych hyper-CVAD porównano z historyczną grupą kontrolną leczoną za pomocą cytarabiny⁴. W publikacji nie podano pełnej informacji odnośnie kryteriów włączenia i wykluczenia, przedstawiono natomiast definicje ocenianych punktów końcowych, a także w przejrzysty sposób zaprezentowano najważniejsze wyniki z badania. Jakość metodologiczną oceniono wg skali NICE na umiarkowaną (5/8).

Do badania zrekrutowano w sumie 66 chorych z nawrotem białaczki. Mediana wieku wynosiła 32 lata, z czego 32% miało ≥ 40 lat. Stopień sprawności wg ECOG u 85% chorych oceniono na 0-1, natomiast u 15% na 2. Obecność chromosomu Filadelfia stwierdzono u 15%. Zdecydowana większość chorych (76%) leczona była uprzednio za pomocą jednej linii chemioterapii, 14% stosowało dwie linie chemioterapii, a 11% otrzymało co najmniej 3 linie. W publikacji nie podano natomiast szczegółowych informacji na temat rodzaju uprzednio stosowanych terapii.

W ramach schematu hyper-CVAD pacjenci otrzymywali następujące leki:

- cyklofosfamid w dawce 300 mg/m²
- winkrystyna w dawce 2 mg
- doksorubicyna w dawce 50 mg/m²
- deksametazon w dawce 40 mg/d.

Co drugi cykl, zamiast wymienionych powyżej leków, podawano im zamiennie cytarabinę (3 g/m²) w skojarzeniu z metotreksatem (1 g/m²) i leukoworyną (50 mg). W ramach terapii wspomagającej pacjentom podawano G-GSF. W publikacji opisano również terapię podtrzymującą, w ramach której stosowano merkaptourynę (50 mg 3 razy/dobę) oraz metotreksat (20 mg/m²/tydz.).

Zgodnie z protokołem każdy pacjent powinien otrzymać 8 cykli chemioterapii, ale nie podano żadnych informacji odnośnie liczby cykli, jaką chorzy rzeczywiście otrzymali. W publikacji nie określono również czasu trwania okresu obserwacji. Pierwszorzędnym punktem końcowym była CR. Pozostałe oceniane parametry obejmowały wczesny zgon, zgon podczas indukcji, zgon aplastyczny, zgon z 20% naciekiem białaczkowym, czas do osiągnięcia CR oraz bezpieczeństwo terapii, przy czym opis zdarzeń niepożądanych nie pozwalał na pełną ocenę profilu bezpieczeństwa i ograniczono go tylko do zdarzeń zaobserwowanych podczas pierwszego cyklu chemioterapii.

Chemioterapia w schemacie FLAM

Odnaleziono 3 badania dotyczące stosowania chemioterapii w schemacie FLAM u chorych z ALL:

- Giebel 2006 [100],
- Kern 2001 [101],

⁴ Nie uwzględnione w niniejszej analizie.

- Koller 1999 [102].

Giebel 2006

Praca Giebel 2006 została zaprojektowana jako prospektywna jednoramienna próba kliniczna ukierunkowana na ocenę efektywności klinicznej schematu FLAM u chorych z ALL po niepowodzeniu wcześniejszych terapii. W publikacji podano informację odnośnie kryteriów włączenia i wykluczenia, definicje ocenianych punktów końcowych, a także w przejrzysty sposób zaprezentowano najważniejsze wyniki. Jakość metodologiczną wg skali NICE oceniono jako wysoką (6/8 punktów). Przyczyną obniżenia punktacji był brak analizy w warstwach, a także brak informacji o konsekwentnym doborze próby. Do ograniczeń badania należały również brak szczegółowej charakterystyki pacjentów, a także brak osobnej analizy bezpieczeństwa dla chorych z ALL(Ph+). Pierwszorzędnym punktem końcowym była CR. Pozostałe oceniane parametry obejmowały DFS, OS, wczesny zgon, zgon aplastyczny, czas trwania remisji oraz bezpieczeństwo terapii.

Do badania włączono 50 chorych z ALL. Mediana wieku wynosiła 31 lat (zakres 18 do 60). Mężczyźni stanowili 52%. Obecność chromosomu Filadelfia stwierdzono u 14 chorych (28%). Zdecydowana większość stanowili pacjenci po niepowodzeniu I linii chemioterapii (70%), natomiast 13 chorych (26%) było po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych poprzedzonym chemioterapią mieloablacyjną. W czasie rozpoczynania badania większość chorych (56%) była w pierwszym nawrocie, 4 (8%) było w kolejnym nawrocie, u pozostałych stwierdzono oporność pierwotną (26%) lub wtórną (10%). Wszyscy pacjenci byli wcześniej leczeni zgodnie z protokołami PALG 4-99 lub PALG 4-2002, w ramach których otrzymywali indukcję za pomocą prednizonu, epirubicyny, winkrystyny oraz asparaginazy, konsolidacja natomiast obejmowała wysokie dawki cytarabiny i cyklofosfamidu oraz metotreksat, etopozyd, merkaptopurynę oraz radioterapię OUN. Chorzy z grupy wysokiego ryzyka byli następnie poddawani SCT, pozostali kierowani byli na 2-letnią terapię podtrzymującą za pomocą epirubicyny, winkrystyny, prednizonu, merkaptopuryny i metotreksatu.

W przypadku stwierdzenia oporności na leczenie lub nawrotu choroby pacjenci stosowali chemioterapię FLAM, w ramach której otrzymywali następujące leki:

- fludarabina w dawce 15 mg/m²,
- cytarabina w dawce 100 mg/m²,
- mitoksantron w dawce 10 mg/m².

Dodatkowo stosowano leczenie wspomagające, w tym przetoczenie koncentratów krwinek czerwonych i płytek krwi, preparaty G-CSF oraz profilaktykę antybiotykową. Terapia wspomagająca uzależniona była od praktyki klinicznej obowiązującej w poszczególnych ośrodkach klinicznych.

W publikacji nie podano informacji odnośnie liczby cykli. Mediana okresu obserwacji wynosiła 15 mies.

Kern 2001

Praca Kern 2001 została ukierunkowana na ocenę efektywności klinicznej schematu FLAM u chorych z ostrymi białaczkami (ALL lub AML) po niepowodzeniu dwóch linii intensywnej chemioterapii, które zdefiniowano jako oporność pierwotną lub wystąpienie nawrotu choroby. Badanie zaprojektowano, jako prospektywne, wieloośrodkowe z konsekwentnym dobozem próby. Podano informacje odnośnie kryteriów włączenia i wykluczenia, definicje ocenianych punktów końcowych, a także w przejrzysty sposób zaprezentowano najważniejsze wyniki. Jakość metodologiczną wg skali NICE oceniono jako wysoką (7/8 punktów). Przyczyną obniżenia punktacji był brak analizy w warstwach. Do ograniczeń badania należały również brak szczegółowej charakterystyki pacjentów, a także brak osobnej analizy bezpieczeństwa dla chorych z ALL.

Spośród wszystkich chorych opisanych w publikacji Kern 2001 (N = 26), ALL dotyczyło 10 pacjentów, a mediana wieku wynosiła w tej grupie chorych 29 lat (zakres 22 do 56). Wszyscy zostali uznani za pacjentów wysokiego ryzyka, z powodu wystąpienia ≥ 1 nawrotu białaczki (9 chorych) lub oporności na leczenie (1 pacjent). Obecność chromosomu Filadelfia stwierdzono u jednego spośród leczonych (10%). W publikacji nie podano szczegółowych informacji na temat rodzaju wcześniej stosowanych terapii.

Wszyscy pacjenci otrzymywali chemioterapię według schematu FIS-HAM, stanowiącego odmianę FLAM. W skład schematu wchodziły następujące leki:

- fludarabina w dawce 15 mg/m²,
- cytarabina w dawce 750 mg/m²,
- mitoksantron w dawce 10 mg/m².

Dodatkowo stosowano leczenie wspomagające, w tym G-CSF oraz glikokortykosteroidy miejscowe w celu zapobiegania zapaleniu spojówek i światłowstrętowi, które mogą wystąpić podczas leczenia cytarabiną. Prowadzono również profilaktykę antybiotykową z wykorzystaniem kotrimoksazolu, siarczanu kolastyny oraz amfoterycyny B.

W publikacji nie podano informacji odnośnie liczby cykli ani danych na temat czasu trwania okresu obserwacji i interwencji.

Pierwszorzędnym punktem końcowym była CR. Pozostałe oceniane parametry obejmowały: DFS, OS, wczesny zgon, zgon aplastyczny, czas trwania remisji oraz bezpieczeństwo terapii, przy czym wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych dostępne były tylko dla populacji łącznej.

Koller 1999

Pracę Koller 1999 zaprojektowano jako prospektywne, jednośrodkowe badanie fazy I/II, ukierunkowane na ocenę efektywności klinicznej schematu FLAM u chorych z ALL, AML, a także CML w fazie kryzy blastycznej po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, zdefiniowanym jako nawrót choroby

lub oporność na leczenie. Dodatkowo porównywano różne schematy dawkowania mitoksantronu w schemacie FLAM (40, 50 oraz 60 mg). W publikacji nie podano pełnej informacji odnośnie kryteriów włączenia i wykluczenia, podano natomiast definicje ocenianych punktów końcowych, a także w przejrzysty sposób zaprezentowano najważniejsze wyniki z badania i przeprowadzono analizę w warstwach. Jakość metodologiczną badania oceniono jako umiarkowaną (5/8 punktów).

Spośród wszystkich chorych opisanych w publikacji Koller 1999 (N = 55), ALL rozpoznano u 12 pacjentów, jednakże nie przedstawiono dla nich osobnej charakterystyki wyjściowej. Mediana wieku wszystkich leczonych (niezależnie od rodzaju białaczki) wynosiła 45 lat (zakres 18 do 81). Mężczyźni stanowili 49%. Stopień sprawności wg ECOG u 69% chorych oceniono na 0-1, natomiast u 31% na 2-4. W publikacji nie podano danych odnośnie obecności chromosomu Filadelfia, ani szczegółowych informacji na temat wcześniej stosowanych terapii. Spośród 12 chorych z ALL u 15 pacjentów (42%) stosowano uprzednio 1 linię leczenia, po 2 pacjentów (17%) otrzymywało 2 i 3 linie, zaś 3 kolejnych ≥ 4 linii. Spośród 29 chorych z ostrymi białaczkami (zarówno ALL jak i AML) u 23 (79%) stwierdzono nawrót choroby, u pozostałych 6 (21%) przyczyną niepowodzenia wcześniejszej terapii była oporność pierwotna.

Wszyscy pacjenci otrzymywali schemat FLAM, składający się z:

- fludarabiny w dawce 30 mg/m²,
- cytarabiny w dawce 1000 mg/m²,
- mitoksantronu w dawce 40, 50 lub 60 mg/m².

Dodatkowo stosowano leczenie wspomagające, w tym: allopurynol, przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych i płytek krwi, antybiotyki (trimetoprym/sulfametoksazol lub lewofloksacyna) profilaktycznie lub w przypadku wystąpienia objawów infekcji, a także preparaty G-CSF.

W publikacji nie podano informacji odnośnie liczby cykli ani danych na temat czasu trwania okresu obserwacji i interwencji.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była CR. Pozostałe oceniane parametry obejmowały: wczesny zgon, zgon aplastyczny, zgon z 20% naciekiem białaczkowym, czas do osiągnięcia CR oraz bezpieczeństwo terapii, przy czym dane odnośnie bezpieczeństwa raportowano łącznie dla wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu, niezależnie od diagnozy.

6.2.3. Podsumowanie charakterystyk badań

Wszystkie prace włączone do analizy klinicznej miały charakter prospektywny i były badaniami jednoramiennymi. Jedna próba kliniczna dotyczyła ponatinibu, jedna chemioterapii w schemacie hyper-CVAD, natomiast chemioterapię FLAM oceniono w trzech pracach, przy czym w każdej z nich zastosowano odmienne dawkowanie poszczególnych leków wchodzących w skład tego schematu. W pierwszym rzędzie oceniano wystąpienie MaHR (badanie dla ponatinibu) lub CR (pozostałe prace). Czas trwania okresu obserwacji podano zaledwie w 2 pracach (PACE, Giebel 2006). Wiarygodność

metodologiczną wg skali NICE oceniono na 5 do 7 punktów. Podsumowanie najważniejszych informacji dotyczących metodyki badań oraz charakterystyki interwencji przedstawiono poniżej (Tabela 19).

Populacji docelowej, tj. chorym z ALL(Ph+) po niepowodzeniu terapii TKI lub z obecnością mutacji T315I odpowiadało wyłącznie badanie dla ponatinibu (PACE). Do pozostałych prób klinicznych rekrutowano chorych z ALL⁵ niezależnie od obecności chromosomu Filadelfia, po niepowodzeniu wcześniejszych terapii przeciwbiałaczkowych (innych niż TKI). **Obecność chromosomu Filadelfia związana jest z niekorzystnym rokowaniem, dlatego wydaje się, że populacja badania PACE była bardziej obciążona niż pacjenci uczestniczący w pozostałych pracach. Chorzy w badaniu PACE byli również najstarsi – mediana wieku wynosiła 62, podczas gdy w pozostałych pracach mediana wieku mieściła się w przedziale od 29 do 45 lat.** Podsumowanie najważniejszych informacji dotyczących charakterystyki wyjściowej pacjentów przedstawiono poniżej (Tabela 20).

⁵ W pracach Kern 2001 oraz Koller 1999 rekrutowano również pacjentów z innymi białaczkami: (AML oraz AML i CML-BP, odpowiednio), przy czym badania te spełniały kryteria włączenia do analizy, gdyż raportowano osobne wyniki dotyczące skuteczności u chorych z ALL.

Tabela 19.
Charakterystyka metodyki w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Charakterystyka	Typ badania	Badana hipoteza	Interwencja	Mediana OB [mies.]	Punkty końcowe		Sponsor	Podtyp badania wg AOTMIT	Ocena w skali NICE
					I°rzędowy	Pozostałe			
PACE	Prospektywne badanie II fazy	brak	Ponatinib: 45 mg OD	Sk: 6 (0,1-19) Bezp: 6 (0,07–35,2)	MaHR	MCyR, PCyR, CCyR, OS, PFS	Ariad	IVA	7/8
Koller 1997	Prospektywne	brak	Hyper-CVAD: Cyklofosfamid: 300 mg/m ² Winkrystyna: 2 mg OD Doksorubicyna: 50 mg/m ² Deksametazon: 40 mg OD	bd	CR	CR, ED, zgon podczas indukcji, zgon aplastyczny, oporność pierwotna i wtórna, DFS, OS, bezpieczeństwo	bd	IIIC	5/8
Giebel 2006	Prospektywne	brak	FLAM: Fludarabina: 15 mg/m ² Cytarabina: 100 mg/m ² Mitoksantron: 10 mg/m ²	15	CR	ED, DFS, OS, zgon aplastyczny, bezpieczeństwo, czas trwania remisji	bd	IVA	6/8
Kern 2001	Prospektywne	brak	FLAM (w odmianie: FIS-HAM) Fludarabina: 15 mg/m ² Cytarabina: 750 mg/m ² Mitoksantron: 10 mg/m ²	bd	CR	NR, ED, DFS, OS, czas do niepowodzenia leczenia, czas trwania remisji, bezpieczeństwo	bd	IVA	7/8
Koller 1999	Prospektywne Badanie I i II fazy	brak	FLAM: Fludarabina: 30 mg/m ² Cytarabina: 1 g/m ² Mitoksantron: 40/50/60 mg/m ²	bd	CR	ED, zgon aplastyczny, zgon z >20% naciekiem białaczkowym oporność pierwotna i wtórna, bezpieczeństwo, czas do osiągnięcia remisji	bd	IVA	5/8

CR – remisja całkowita; DFS – przeżycie wolne od choroby; ED – wczesny zgon; NR – brak odpowiedzi; OB - okres obserwacji; OD – raz dziennie; OS – przeżycie całkowite; PR - remisja częściowa,

Tabela 20.
Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Charakterystyka	N	% mężczyzn	Mediana wieku [lata]	Status choroby	Liczba wcześniejszych terapii	Fenotyp Ph+	SCT w wywiadzie	Sprawność w skali ECOG
PACE	32	bd	62	Po niepowodzeniu terapii DAZA/NILO: 31% Z obecnością mutacji T315I: 69%	TKI: 1: 19% 2: 44% 3: 38% Cytarabina: 44%	100%	28%	0: 34% 1: 53% 2: 13%
Koller 1997	66	bd	32	bd	1: 76% 2: 14% ≥3: 11%	15%	bd	0-1: 85% 2: 15%
Giebel 2006	50	52	31	1 nawrót: 56% ≥2 nawroty: 8% Oporność pierwotna: 26% Oporność wtórna: 10%	1: 70% 2: 22% ≥3: 8%	28%	26%	bd
Kern 2001	10	bd	29	1 nawrót: 40% 2 nawroty: 30% 3 nawroty: 10% 4 nawroty: 10% Brak odpowiedzi: 10%	Zgodnie z kryteriami włączenia: ≥2.	10%	Zgodnie z kryteriami włączenia: 0%	bd
Koller 1999	12	49	45 ^a	Oporność pierwotna: 21% ^b Pierwsza CR ≤6 mies.: 31% ^b Pierwsza CR: 6-12 mies.: 31% ^b Pierwsza CR >1 rok: 13% ^b	1: 42% 2: 17% 3: 17% ≥4: 25%	bd	bd	0-1: 69% ^a 2-4: 31% ^a

a) Dane dotyczą populacji łącznej: pacjentów z ALL, AML i CML-BP (N=55);

b) Dane dotyczą populacji łącznej: pacjentów z ALL i AML (N=29).

7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA PONATYNIBU

7.1. Ocena skuteczności

7.1.1. Odpowiedź na leczenie

Pierwszorządowy punkt końcowy, czyli **MaHR** uzyskany do 6. miesiąca terapii osiągnęło 41% pacjentów [CI95% 24; 59]. Mediana czasu potrzebnego do osiągnięcia MaHR wynosiła 2,9 tyg. (zakres 1,6 do 24), natomiast mediana czasu trwania MaHR wynosiła 3 mies. (zakres: 2 do 14). Odsetek pacjentów z odpowiedzią hematologiczną utrzymaną przez co najmniej 12 miesięcy oszacowano na 8%.

MCyR odnotowano u 47% leczonych, a **CCyR** u 38% chorych. Mediana czasu do uzyskania MCyR wynosiła 1 mies. (0,9-3,7), natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła – 3,7 mies. Odsetek pacjentów z MCyR utrzymaną przez co najmniej 12 miesięcy oszacowano na 32% (Tabela 21).

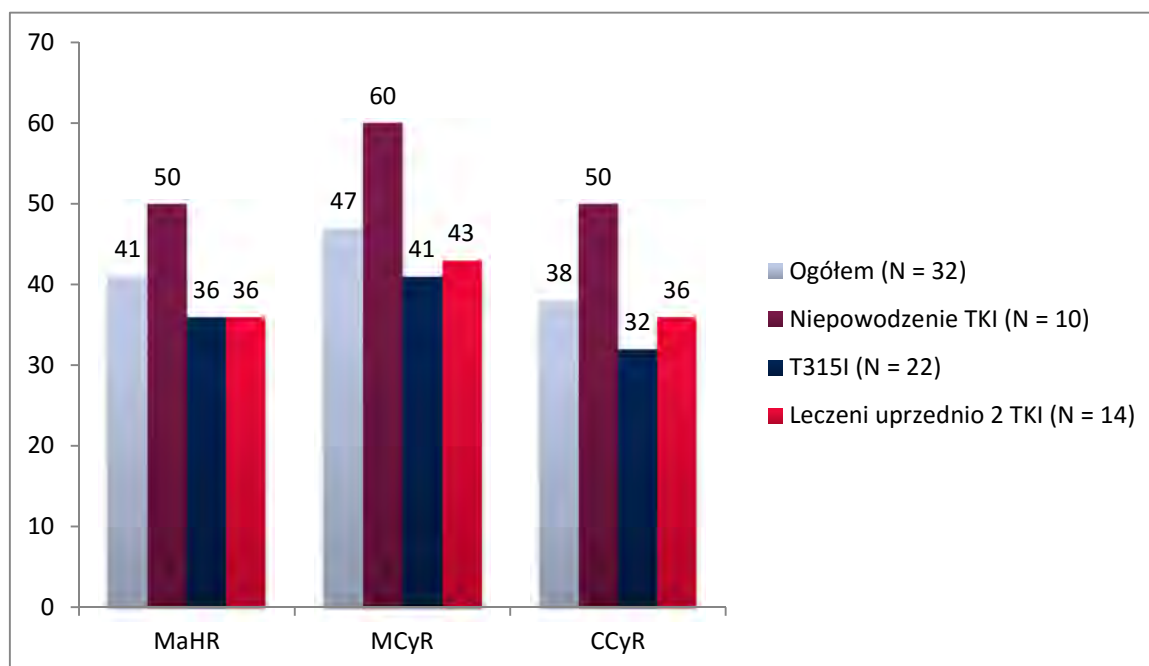
Tabela 21.
Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie ponatinibem u chorych z ALL(Ph+) w badaniu PACE

Rodzaj odpowiedzi	PK	Uzyskanie odpowiedzi		Utrzymanie odpowiedzi	
		n/N (%)	Czas do odp. ^a	Prawdopodobieństwo ^b	Czas [mies.] ^a
Hematologiczna	MaHR	13/32 (41)	2,9 tyg. (1,6–24)	roczne: 8%	3,0 (2-14)
	MCyR	15/32 (47)	1 mies. (0,9–3,7)	roczne: 32%	3,7 (bd)
Cytogenetyczna	CCyR	12/32 (38)	bd	bd	bd
	PCyR	3/32 (9)	bd	bd	bd

Przedstawione wyniki odnoszą się do mediany okresu obserwacji wynoszącej 6 mies. (0,1-19) a) mediana (zakres); b) estymator Kaplana-Meiera.

W badaniu PACE wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie dostępne były również w podziale na podgrupy pacjentów po niepowodzeniu TKI (N = 10) oraz z obecnością mutacji T315I (N = 22). W raporcie do badania odnaleziono również wyniki dla chorych, leczonych uprzednio za pomocą 2 TKI, niezależnie od obecności mutacji (N = 14). W przypadku wszystkich ocenianych rodzajów odpowiedzi nieco lepsze wyniki uzyskano w podgrupie pacjentów po niepowodzeniu terapii TKI, jednakże, z uwagi na bardzo niewielką liczebność próby, wyniki te obciążone są wysokim ryzykiem błędu losowego (Rysunek 4).

Rysunek 4.
Odsetek pacjentów z ALL(Ph+) z odpowiedzią na leczenie ponatinibem w populacji ogólnej oraz w poszczególnych podgrupach w badaniu PACE



7.1.2. Przeżycie

Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 8 miesięcy, zaś estymowany na podstawie krzywych Kaplana-Meiera odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 oraz 36 miesięcy wynosił 40% oraz 16% odpowiednio. Roczne przeżycie **wolne od progresji** wynosiło 7% (mediana 3 mies.). PFS zdefiniowano, jako czas od przyjęcia pierwszej dawki leku do zgonu lub progresji choroby, którą stwierdzano w przypadku wzrostu liczby blastów we krwi obwodowej lub w szpiku kostnym zaobserwowanego w okresie 4 tygodni (Tabela 22).

Tabela 22.
Wyniki dotyczące przeżycia u chorych z ALL(Ph+) leczonych ponatinibem

Punkt końcowy	Horyzont czasowy	Prawdopodobieństwo
OS	roczny	40% ^a
	2-letni	18% ^b
	3-letni	16% ^c
PFS	roczny	7% ^a

Estymator Kaplana-Meiera; wyniki dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła a) 6 mies. dla ALL(Ph+), 15 mies. dla populacji łącznej CML i ALL; b) 27,9 mies. (dla populacji łącznej), c) 34,2 mies. (dla populacji łącznej).

7.1.3. Przerwanie terapii

Dane na temat przerwania terapii odnoszą się do okresu obserwacji, którego mediana w populacji ALL(Ph+) wynosiła 6 mies. (zakres 0,1 do 19). W tym okresie terapię ponatinibem przerwało 31 pacjentów (97%), z czego u 17 chorych (53%) spowodowane to było progresją choroby, u 5 pacjentów (16%) zgonem, u 4 osób (12%) brakiem skuteczności, zaś u pozostałych: wystąpieniem AE (2 pacjentów), decyzją lekarza (1 pacjent), wycofaniem zgody (1 pacjent) oraz innymi przyczynami (1 pacjent).

7.2. Ocena profilu bezpieczeństwa ponatinibu

Wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych ogółem dla pacjentów z ALL(Ph+) raportowano łącznie z fazą kryzy blastycznej CML po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 6 mies. (zakres 0,07 do 35,2). Mediana okresu obserwacji w populacji łącznej (razem z CML-CP oraz CML-AP) wynosiła 27,9 mies., co odpowiada 659 pacjento-letom terapii ponatinibem. Wyniki dotyczące AE z podziałem na zdarzenia raportowano osobno dla chorych ALL(Ph+) po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 6 mies. (0,1 do 19 mies.).

AE ogółem

AE ogółem wystąpiły u wszystkich pacjentów z ALL leczonych ponatinibem, z czego u 79% były to zdarzenia związane z leczeniem, u 63% zdarzenia prowadzące do redukcji dawki, opóźnienia przyjęcia kolejnej dawki leku lub przerwania terapii. Całkowite zaprzestanie terapii ponatinibem na skutek wystąpienia AE dotyczyło 14% leczonych, natomiast u pozostałych była ona kontynuowana. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 83% leczonych (Tabela 23).

Tabela 23.
Działania niepożądane ogółem u pacjentów leczonych ponatinibem w badaniu PACE

Punkt końcowy	Ogółem	ALL(Ph+) / CML-BP
AE ogółem	448/449 (99,8)	94/94 (100,0)
AE związane z leczeniem	419/449 (93,3)	74/94 (78,7)
SAE ogółem	277/449 (61,7)	78/94 (83,0)
SAE związane z leczeniem	137/449 (30,5)	25/94 (26,6)
AE prowadzące do opóźnienia przyjęcia dawki, redukcji dawki lub przerwania leczenia	361/449 (80,4)	59/94 (62,8)
AE prowadzące do przerwania terapii	68/449 (15,1)	13/94 (13,8)
AE zw. z leczeniem prowadzące do przerwania terapii	37/449 (8,2)	3/94 (3,2)

Wyniki dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 15 mies. dla populacji ogólnej oraz 6 mies. dla chorych z ALL(Ph+) oraz CML-BP.

Poszczególne rodzaje AE

Przy klasyfikowaniu poszczególnych rodzajów AE używano klasyfikacji MedRA ver 16.0, natomiast przy określaniu stopnia ciężkości poszczególnych AE opierano się na klasyfikacji NCI CTCAE ver. 4.0.

Pośród pacjentów z ALL(Ph+) najczęściej występującymi niehematologicznymi AE związanymi z leczeniem były: sucha skóra, wysypka, zaparcia, ból w jamie brzusznej, ból głowy, zmęczenie oraz wzrost poziomu lipazy. W większości miały one charakter łagodny (stopień 1.) lub umiarkowany (stopień 2.). Najczęściej notowanymi niehematologicznymi AE w stopniu ≥ 3 . były: podwyższony poziom lipazy (6%) oraz ból brzucha (6%). Hematologiczne zdarzenia niepożądane w większości przypadków miały charakter ciężki. Najczęściej obserwowanymi AE w stopniu 3. były przypadki neutropenii (12%), anemii (12%), trombocytopenii (6%) oraz gorączki neutropenicznej (6%).

Najczęściej raportowane AE (>10%) oraz AE stopniu ≥ 3 . (>1%) u pacjentów z ALL(Ph+) zestawiono poniżej (Tabela 24). Szczegółowe zestawienie AE oraz SAE raportowanych w populacji ogółem, jak i u chorych z ALL(Ph+) oraz CML-BP zaprezentowano w Aneksie (Tabela 45, Tabela 46).

Tabela 24.
AE związane z leczeniem z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia u pacjentów z ALL(Ph+) w badaniu PACE

Punkt końcowy	Ogółem	Stopień ≥ 3 .
Niehematologiczne AE		
Wysypka (w tym rumieniowata i grudkowata)	6/32 (19)	1/32 (3)
Sucha skóra	7/32 (22)	0/32 (0)
Ból brzucha	6/32 (19)	2/32 (6)
Ból głowy	4/32 (12)	0/32 (0)
Wzrost poziomu lipazy	3/32 (9)	2/32 (6)
Zmęczenie	3/32 (9)	0/32 (0)
Zaparcie	6/32 (19)	1/32 (3)
Ból mięśni	2/32 (6)	0/32 (0)
Ból stawów	1/32 (3)	0/32 (0)
Nudności	1/32 (3)	0/32 (0)
↑ poziom aminotransferazy alaninowej	1/32 (3)	1/32 (3)
Zapalenie trzustki	0/32 (0)	0/32 (0)
Nadciśnienie	1/32 (3)	1/32 (3)
↑ poziom aminotransferazy asparaginianowej	1/32 (3)	1/32 (3)
↑ poziom amylazy we krwi	1/32 (3)	0/32 (0)
↑ poziom γ-glutamylotransferazy	0/32 (0)	0/32 (0)
Duszności	0/32 (0)	0/32 (0)
Niewydolność serca	0/32 (0)	0/32 (0)

Punkt końcowy	Ogółem	Stopień ≥ 3 .
Hematologiczne AE		
Trombocytopenia	3/32 (9)	2/32 (6)
Neutropenia	4/32 (12)	4/32 (12)
Anemia	5/32 (16)	4/32 (12)
Leukopenia	1/32 (3)	1/32 (3)
Pancytopenia	0/32 (0)	0/32 (0)
Gorączka neutropeniczna	2/32 (6)	2/32 (6)

Wyniki dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 6 mies. W publikacji do badania PACE przedstawiono AE występujące u $\geq 10\%$ leczonych oraz AE w stopniu ≥ 3 . występujące u co najmniej 1% leczonych.

Działania niepożądane związane z niedrożnością naczyń

Dodatkowo, szczegółowej analizie poddano zdarzenia związane z niedrożnością naczyń, które odnotowano u 23% spośród wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu, w tym u 16% chorych zdarzenia miały charakter ciężki, a u 10% uczestników zdarzenie zostało uznane za związane z leczeniem. Zdarzenia sercowo-naczyniowe obserwowano u 9,6% pacjentów (najczęściej dławica piersiowa, zawał serca oraz choroba niedokrwienna serca); zdarzenia związane z niedrożnością naczyń mózgowych (najczęściej udar) odnotowano u 7,3% chorych; zdarzenia związane z tętnicami obwodowymi u 6,9% pacjentów, zaś zdarzenia żyłne u 5,1% uczestników badania. Dane raportowano łącznie dla CML oraz ALL(Ph+), szczegóły przedstawiono poniżej (Tabela 25).

Przy ocenie ryzyka zdarzeń okluzyjnych uwzględniono także łączny czas ekspozycji na ponatinib, która u pacjentów z ALL(Ph+) wynosiła 12,7 lat. Naczyniowe zdarzenia obserwowano z częstością 39,3/100 pacjento-lat, w tym zdarzenia tętnicze 15,7 a żyłne 23,6 na 100 pacjento-lat. Większość zdarzeń okluzyjnych miała charakter ciężki (Tabela 26).

Tabela 25.
Działania niepożądane związane z niedrożnością naczyń u pacjentów z CML oraz ALL(Ph+) w badaniu PACE

Punkt końcowy	Zdarzenia ogółem n/N (%)		Zdarzenia związane z leczeniem n/N (%)	
	AE	SAE	AE	SAE
Naczyniowe zdarzenia okluzyjne (tętnicze i żyłne)				
Ogółem	101/449 (23)	72/449 (16)	45/449 (10)	33/449 (7)
Zdarzenia sercowo-naczyniowe				
Ogółem	43/449 (9,6)	29/449 (6,5)	16/449 (4)	14/449 (3)
Dławica piersiowa	19/449 (4,2)	6/449 (1,3)	4/449 (0,9)	2/449 (0,4)
Ostry zawał mięśnia sercowego / zawał mięśnia sercowego	16/449 (3,6)	16/449 (3,6)	7/449 (1,6)	7/449 (1,6)
Choroba niedokrwienna serca	11/449 (2,4)	9/449 (2,0)	4/449 (0,9)	4/449 (0,9)
Ostre zespoły wieńcowe	3/449 (0,7)	3/449 (0,7)	2/449 (0,4)	2/449 (0,4)

Punkt końcowy	Zdarzenia ogółem n/N (%)		Zdarzenia związane z leczeniem n/N (%)	
	AE	SAE	AE	SAE
Zwężenie tętnicy wieńcowej	3/449 (0,7)	2/449 (0,4)	0/449 (0)	0/449 (0)
Dyskomfort w klatce piersiowej	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)
Kardiomiopatia niedokrwienna	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)
Niedokrwienie mięśnia sercowego	2/449 (0,4)	0/449 (0)	1/449 (0,2)	0/449 (0)
Zdarzenia związane z naczyniami mózgu				
Ogółem	33/449 (7,3)	23/449 (5,1)	14/449 (3,1)	12/449 (2,7)
Udar mózgu	9/449 (2,0)	9/449 (2,0)	4/449 (0,9)	4/449 (0,9)
Zawał mózgu	5/449 (1,1)	4/449 (0,9)	4/449 (0,9)	4/449 (0,9)
Przemijający atak niedokrwienny	5/449 (1,1)	4/449 (0,9)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)
Zwężenie tętnic szyjnych	4/449 (0,9)	3/449 (0,7)	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)
Niedokrwienie mózgu	3/449 (0,7)	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)	0/449 (0)
Afazja	2/449 (0,4)	0/449 (0)	0/449 (0)	0/449 (0)
Zwężenie tętnicy mózgowej	2/449 (0,4)	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)
Zdarzenia związane z tętnicami obwodowymi				
Ogółem	31/449 (6,9)	19/449 (4,2)	15/449 (3)	6/449 (1)
Okluzyjna choroba tętnic obwodowych	12/449 (2,7)	7/449 (1,6)	7/449 (1,6)	4/449 (0,9)
Chromanie przestankowe	9/449 (2,0)	1/449 (0,2)	6/449 (1,3)	0/449 (0)
Zwężenie tętnicy obwodowej	6/449 (1,3)	3/449 (0,7)	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)
Niedokrwienie naczyń obwodowych	5/449 (1,1)	4/449 (0,9)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)
Martwica kończyn	3/449 (0,7)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)	0/449 (0)
Zaburzenia naczyń obwodowych	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)	0/449 (0)
Zawał śledziony	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)	1/449 (0,2)	0/449 (0)
Zdarzenia żyłne				
Ogółem	23/449 (5,1)	14/449 (3,1)	8/449 (1,8)	5/449 (1,1)
Zakrzepica żył głębokich	10/449 (2,2)	5/449 (1,1)	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)
Zator płucny	6/449 (1,3)	5/449 (1,1)	2/449 (0,4)	2/449 (0,4)
Zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych	3/449 (0,7)	1/449 (0,2)	0/449 (0)	0/449 (0)
Zakrzep żył siatkówki	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)	2/449 (0,4)	1/449 (0,2)

Wyniki dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 27,9 mies.

Tabela 26.

Liczba zdarzeń niepożądanych związanych z niedrożnością naczyń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat u pacjentów z ALL(Ph+) w przeliczeniu na 100 pacjento-lat z badania PACE

Punkt końcowy	Ogółem	SAE
Naczyniowe zdarzenia okluzyjne	39,3	23,6
Tętnicze zdarzenia zakrzepowe	15,7	15,7
Zdarzenia sercowe	7,9	0
Zdarzenia związane z naczyniami mózgu	7,9	7,9
Zdarzenia związane z naczyniami obwodowymi	15,7	15,7
Żylna zdarzenia zakrzepowe	23,6	7,9

Wyniki dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 27,9 mies.

8. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA KOMPparatorÓW

8.1. Ocena skuteczności

8.1.1. Odpowiedź na leczenie

Chemioterapia w schemacie hyper-CVAD

W badaniu Koller 1997 CR uzyskało 44% leczonych, u takiego samego odsetka chorych stwierdzono oporność. W przypadku 10 pacjentów (15%) była to oporność pierwotna, zdefiniowana jako >20% naciek komórek białaczkowych w szpiku w czasie indukcji, podczas gdy u 19 chorych oporność miała charakter wtórny, czyli po początkowym zmniejszeniu nacieku białaczkowego <20%, obserwowano dalszy rozrost komórek nowotworowych. W czasie trwania fazy indukcji zmarło 7 pacjentów (11%), w tym 1 zgon (2%) uznano za wczesny, pozostałe 6 (9%) określono jako zgony aplastyczne, w tym 1 (2%) był zgonem z >20% naciekiem białaczkowym (Tabela 27).

Tabela 27.
Odpowiedź na leczenie u pacjentów z ALL leczonych schematem hyper-CVAD

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)
Wyniki w populacji ogólnej ALL			
Remisja całkowita (CR)			29/66 (44)
Oporność pierwotna		bd	10/66 (15)
Oporność wtórna			19/66 (29)
ogółem	Koller 1997		7/66 (11)
Zgon		Faza indukcji remisji	
wczesny (ED)			1/66 (2)
aplastyczny			6/66 (9)
z > 20% naciekiem białaczkowym			1/66 (2)

Chemioterapia w schemacie FLAM

Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie raportowano we wszystkich 3 badaniach włączonych do analizy, przy czym tylko w jednym dostępne były osobne dane dla chorych z chromosomem Filadelfia (Giebel 2006).

W badaniu Giebel 2006 CR odnotowano u 57% leczonych z ALL(Ph+). W populacji ogólnej ALL CR obserwowano u 50% pacjentów, natomiast u 8 (16%) odnotowano zgon aplastyczny. Mediana czasu trwania CR wynosiła 3 miesiące. Ograniczeniem dla tych wyników jest brak definicji CR, co utrudnia interpretację.

Spośród 25 pacjentów z CR, dla 7 (28%) odnaleziono zgodnego dawcę i przeprowadzono alloSCT, co pozwoliło utrzymać CR u 3 (43%) chorych przez okres obserwacji, którego mediana wynosiła 15 mies. U pozostałych chorych poddanych alloSCT stwierdzono nawrót choroby (2 pacjentów) lub zgon z powodu powikłań po przeszczepie (2 pacjentów).

W pracy Kern 2001 CR odnotowano u 5 spośród 10 leczonych (50%), a mediana czasu do uzyskania CR wynosiła 55 dni. W publikacji tej raportowano również wyniki na temat liczby chorych z odpowiedzią częściową oraz bez odpowiedzi, każdy z tych punktów końcowych obserwowano u jednego pacjenta (10%). U 3 spośród 10 chorych (30%) zaobserwowano wczesny zgon (tj. zgon w ciągu 6 tygodni od rozpoczęcia terapii, bez wystąpienia nawrotu białaczki). Mediana czasu do niepowodzenia leczenia w badaniu Kern 2001 wynosiła 58 dni, przy czym definicji tego punktu końcowego nie określono.

W badaniu Koller 1999 CR osiągnęło 4 spośród 12 leczonych (33%) z ALL. Mediana czasu do uzyskania CR wynosiła 42 dni dla populacji łącznej, obejmującej 55 chorych z ALL, AML oraz CML-BP. Wyniki dotyczące zgonów również raportowano tylko dla populacji łącznej. Zgon aplastyczny stwierdzono u 13 chorych (24%), natomiast zgon wczesny odnotowano u 1 pacjenta (2%).

Podsumowanie wyników dotyczących odpowiedzi na leczenie u chorych z ALL leczonych za pomocą chemioterapii FLAM przedstawiono poniżej (Tabela 28; Tabela 29).

Tabela 28.
Odpowiedź na leczenie u pacjentów z ALL leczonych FLAM

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)	
Wyniki w populacji ALL(Ph+)				
Remisja całkowita (CR)	Giebel 2006	15 mies. ^a	8/14 (57)	
Wyniki w populacji ogólnej ALL				
Remisja całkowita (CR)^b	Kern 2001	bd	5/10 (50)	
	Giebel 2006	15 mies. ^a	25/50 (50)	
	Koller 1999	bd	4/12 (33)	
Remisja częściowa (PR)	Kern 2001	bd	1/10 (10)	
Brak odpowiedzi (NR)	Kern 2001	bd	1/10 (10)	
	Giebel 2006	15 mies. ^a	8/50 (16%)	
	Koller 1999	bd	13/55 (24) ^c	
Zgon	wczesny (ED)	Kern 2001	bd	3/10 (30)
		Koller 1999	bd	1/55 (2) ^c
		z > 20% naciekiem białaczkowym	Koller 1999	bd

a) mediana; b) średnia ważona dla 3 badań wynosiła 47%; c) dane dotyczą pacjentów z ALL/AML/BP CML.

Tabela 29.
Pozostałe punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie u pacjentów z ALL leczonych FLAM

Punkt końcowy	Badanie	N	Okres obserwacji	Mediana (±zakres) [dni]
Wyniki w populacji ogólnej ALL				
Czas do uzyskania CR	Kern 2001	26 ^b	bd	55
	Koller 1999	55 ^a	bd	42 dni (21-113) ^a
Czas do porażki leczenia	Kern 2001	10	bd	58

a) wyniki dla populacji łącznej badania: pacjenci z ALL/AML/CML-BP (N=55); b) wyniki dla populacji łącznej n=badania: pacjenci z ALL oraz AML (N = 26).

8.1.2. Przeżycie

Chemioterapia w schemacie hyper-CVAD

W badaniu Koller 1997 wyniki dotyczące przeżycia raportowano wyłącznie dla chorych, którzy w momencie rozpoczęcia terapii hyper-CVAD byli po 1. nawrocie choroby (50 spośród 66 leczonych, 76%). Mediana OS wynosiła w tej grupie chorych 42 tyg., zaś mediana DFS oszacowana tylko w grupie chorych z remisją po hyper-CVAD – 52 tyg. (Tabela 30)

Tabela 30.
Przeżywalność u pacjentów z ALL leczonych hyper-CVAD

Punkt końcowy	Badanie	N	Okres obserwacji	Prawdopodobieństwo	Mediana [tyg.]
Wyniki w populacji ogólnej ALL (tylko pacjenci rozpoczynający terapię w 1. nawrocie choroby)					
OS	Koller 1997	50 ^a	bd	bd	42
DFS		bd ^b	bd	bd	52

a) Wyniki tylko dla pacjentów będących w 1. nawrocie ALL; b) wyniki tylko dla pacjentów będących w 1. nawrocie ALL, którzy uzyskali remisję po zastosowaniu hyper-CVAD.

Chemioterapia w schemacie FLAM

Wyniki dotyczące prawdopodobieństwa przeżycia (OS i DFS) podano w badaniu Giebel 2006, w badaniu Kern 2001 raportowano natomiast dane dotyczące mediany OS i DFS. Dodatkowo we wszystkich badaniach podano informację na temat liczby zgonów.

W badaniu Giebel 2006 2-letnie prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego wynosiło 12%. Wyniki dotyczące DFS raportowano wyłącznie dla grupy 25 chorych uzyskujących CR, dla której 2-letnie prawdopodobieństwo DFS wynosiło 15%.

W pracy Kern 2001 medianę OS oszacowano na 90 dni, natomiast medianę DFS na 40 dni.

Tabela 31.
Przeżywalność u pacjentów z ALL leczonych FLAM

Punkt końcowy	Badanie	N	Horyzont czasowy	Prawdopodobieństwo	Mediana [dni]
Wyniki w populacji ogólnej ALL					
OS	Giebel 2006	50	2-letni	12% (SE: 6%)	bd
	Kern 2001	10	bd	bd	90
DFS	Giebel 2006	25 ^a	2-letni	15% (SE: 8%)	bd
	Kern 2001	5 ^a	bd	bd	40

a) Wyniki dla chorych z CR

8.2. Ocena bezpieczeństwa

Chemioterapia w schemacie hyper-CVAD

W badaniu Koller 1997 nie raportowano pełnych danych dotyczących profilu bezpieczeństwa. Wyników dotyczących AE ogółem nie raportowano w ogóle, natomiast rezultaty dotyczące poszczególnych rodzajów AE ograniczały się do pierwszego cyklu chemioterapii i kilku wybranych AE: ciężkiej neutropenii (ANC <0,5 x 10⁹/l), epizodów gorączkowych (w tym gorączki o nieustalonej etiologii) oraz infekcji. Mediana czasu do wzrostu liczby ANC 0,5 x 10⁹/l wynosiła 20 dni (Tabela 32).

Tabela 32.
Poszczególne rodzaje zdarzeń niepożądanych u pacjentów z ALL leczonych hyper-CVAD

Punkt końcowy	n/N (%)
Neutropenia <0,5 x 10 ⁹ /l	60/66 (91)
Epizody gorączkowe	31/66 (47)
Gorączka o nieznannej przyczynie	15/66 (23)
Ogółem	16/66 (24)
Bakteryjne	11/66 (17)
Udokumentowane infekcje	
Zapalenie płuc	3/66 (5)
Zapalenie płuc + Sepsa	3/66 (5)
Grzybicze	0/66 (0)

Chemioterapia w schemacie FLAM

W żadnym z badań ukierunkowanych na ocenę chemioterapii FLAM u chorych z ALL nie raportowano wyników dotyczących AE ogółem. Dane odnoszące się do występowania poszczególnych rodzajów AE przedstawiono we wszystkich 3 badaniach, przy czym tylko w badaniu Giebel 2006 dotyczyły one wyłącznie chorych z ALL, podczas gdy w pozostałych pracach raportowano wyniki w populacji łącznej, obejmującej także pacjentów z AML (Kern 2001, Koller 1999) oraz CML-BP (Koller 1999).

Hematologiczne AE

W badaniach Giebel 2006 oraz Koller 1999 podano informację, że znacząca mielosupresja wystąpiła u wszystkich leczonych. Dodatkowo, we wszystkich badaniach podano wartości mediany czasu do odnowy hematologicznej, które w zależności od badania mieściły się w przedziale od 26 do 47 dni (Tabela 33).

Tabela 33.
Mediana czasu do odnowy hematologicznej u pacjentów z ALL leczonych FLAM

Punkt końcowy	Badanie	N	Mediana (zakres) [dni]	
Wyniki w populacji ogólnej ALL (tylko pacjenci rozpoczynający terapię w 1. nawrocie choroby)				
ANC > 0,5 x 10⁹	Giebel 2006	50	26 (17-55)	
	Kern 2001	10	46 (bd)	
	Koller 1999	Mitoksantron 40 mg/m ²	24	32 (19-44)
		Mitoksantron 60 mg/m ²	11	38 (17-42)
PLT > 50 x 10⁹	Giebel 2006	50	29,5 (15-62)	
PLT >30 x 10⁹	Koller 1999	Mitoksantron 40 mg/m ²	24	31 (20-50+)
		Mitoksantron 60 mg/m ²	11	47 (25-80+)

Niehematologiczne AE w populacji pacjentów z ALL

W badaniu Giebel 2006 podczas okresu obserwacji (mediana: 15 mies.) do najczęściej raportowanych niehematologicznych AE należały: infekcje (80%), nudności i wymioty (80%), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (58%), krwawienia (50%), biegunka (30%), gorączka związana z leczeniem (30%), a także zaburzenia czynności wątroby (28%). Wśród zdarzeń o nasileniu ciężkim (stopień 3. oraz 4. wg klasyfikacji WHO) najczęściej obserwowano infekcje (46%). Pozostałe AE w stopniu 3. lub 4. obejmowały: nudności i wymioty (10%), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (8%), zaburzenia czynności wątroby (8%), biegunkę (6%), niewydolność serca (6%), krwawienia (4%) oraz pojedyncze przypadki gorączki, zaparc oraz zaburzeń czynności OUN (Tabela 34).

Tabela 34.
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane u pacjentów z ALL leczonych FLAM w badaniu Giebel 2006

Punkt końcowy	n/N (%)		
	Ogółem	Stopień 1. i 2.	Stopień 3. i 4.
Infekcja	40/50 (80)	17/50 (34)	23/50 (46)
Nudności/wymioty	40/50 (80)	35/50 (70)	5/50 (10)
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	29/50 (58)	24/50 (48)	4/50 (8)
Zaburzenia czynności wątroby	14/50 (28)	10/50 (20)	4/50 (8)
Biegunka	15/50 (30)	12/50 (24)	3/50 (6)
Niewydolność serca	4/50 (8)	1/50 (2)	3/50 (6)

Punkt końcowy	n/N (%)		
	Ogółem	Stopień 1. i 2.	Stopień 3. i 4.
Krwawienie	25/50 (50)	23/50 (46)	2/50 (4)
Gorączka związana z leczeniem	15/50 (30)	14/50 (28)	1/50 (2)
Zaparcia	5/50 (10)	4/50 (8)	1/50 (2)
Zaburzenia czynności OUN	4/50 (8)	3/50 (6)	1/50 (2)
Ból związany z leczeniem	10/50 (20)	10/50 (20)	-
Arytmia	9/50 (18)	9/50 (18)	-
Alergia	7/50 (14)	7/50 (14)	-
Zaburzenia czynności płuc	3/50 (6)	3/50 (6)	-
Zaburzenia czynności nerek	4/50 (8)	4/50 (8)	-

Niehematologiczne AE w populacji łącznej

W żadnym z badań nie podano danych na temat okresu obserwacji dla profilu bezpieczeństwa. W badaniu Kern 2001 najczęściej obserwowanymi AE o nasileniu ciężkim były: infekcje (61%), biegunka (48%), nudności i wymioty (43%), zaburzenia czynności serca (30%) oraz zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (26%). W badaniu Koller 1999 najczęściej zgłaszano przypadki ciężkich infekcji (85%), a także : hiperbilirubinemii (51%), zaburzenia czynności nerek (18%), podczas gdy nudności i wymiotów nie obserwowano w ogóle. Poniżej zaprezentowano szczegółowe zestawienie niehematologicznych AE raportowanych w badaniach Kern 2011 (Tabela 35) oraz Koller 1999 (Tabela 36).

Tabela 35.
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane u pacjentów z ALL oraz AML leczonych FLAM w badaniu Kern 2001

Punkt końcowy	n/N (%)		
	Ogółem	Stopień 1. i 2.	Stopień 3. i 4.
Infekcja	20/23 (87)	6/23 (26)	14/23 (61)
Biegunka	19/23 (83)	8/23 (35)	11/23 (48)
Nudności i wymioty	21/23 (91)	11/23 (48)	10/23 (43)
Zaburzenia czynności serca	8/23 (35)	1/23 (4)	7/23 (30)
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	9/23 (39)	3/23 (13)	6/23 (26)
Nieprawidłowy poziom AST/ALT	20/23 (87)	16/23 (70)	4/23 (17)
Nieprawidłowy poziom bilirubiny	11/23 (48)	7/23 (30)	4/23 (17)
Zaburzenia OUN	6/23 (26)	3/23 (13)	3/23 (13)
Krwawienie	10/23 (43)	8/23 (35)	2/23 (8)
Zaburzenia obwodowego układu nerwowego	3/23 (13)	1/23 (4)	2/23 (8)
Krwiomocz	7/23 (30)	6/23 (26)	1/23 (4)
Zaburzenia skóry	5/23 (22)	4/23 (17)	1/23 (4)

Punkt końcowy	n/N (%)		
	Ogółem	Stopień 1. i 2.	Stopień 3. i 4.
Nieprawidłowy poziom fosfatazy zasadowej	14/23 (61)	14/23 (61)	-
Nieprawidłowy poziom kreatyniny	14/23 (61)	14/23 (61)	-
Zaburzenia rytmu serca	12/23 (52)	12/23 (52)	-
Alergia	3/23 (13)	3/23 (13)	-
Zapalenie osierdzia	3/23 (13)	3/23 (13)	-
Białkomocz	2/23 (8)	2/23 (8)	-

Tabela 36. Niehematologiczne zdarzenia niepożądane u pacjentów z ALL, AML oraz CML-BP leczonych FLAM w badaniu Koller 1999

Punkt końcowy	n/N (%)
Ogółem	47/55 (85)
Infekcje o nasileniu ciężkim	
Gorączka o nieznannej przyczynie / sepsa	22/55 (40)
Zapalenie płuc	19/55 (35)
Aspergillus/pleśń	4/55 (7)
Herpes zoster	2/55 (4)
Wzrost poziomu bilirubiny	
Ogółem (stopnie 3. i 4.)	28/55 (51)
Stopień 3.	13/55 (24)
Stopień 4.	15/55 (27)
Zaburzenia czynności nerek	
Stopień 3.	8/55 (15)
Stopień 4.	2/55 (4)
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	
Stopień 3.	1/55 (2)
Nudności/wymioty stopnia 3. i 4.	0/55 (0)
Znaczące klinicznie zaburzenia czynności serca	0/55 (0)
Zapalenie spojówek	0/55 (0)
Działanie toksyczne na mózdzek	0/55 (0)

9. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Nie odnaleziono badań pozwalających na ilościowe porównanie ponatynibu z komparatorami, a zidentyfikowane prace cechowały się wysokim poziomem zróżnicowania w odniesieniu do takich obszarów jak populacja, interwencja oraz oceniane punkty końcowe. Wobec tego w ramach niniejszej analizy przeprowadzono wyłącznie porównanie jakościowe, polegające na tabelarycznym zestawieniu wyników. Z uwagi na niepełne raportowanie AE w badaniach dla komparatorów (szczególnie hyper-CVAD), jak i różnice w profilu zdarzeń niepożądanych obserwowanych dla poszczególnych interwencji, analizę porównawczą przeprowadzono w sposób opisowy.

10.1. Analiza skuteczności

Zastosowanie ponatynibu w populacji chorych odpowiadającej populacji docelowej, tj. ALL(Ph+) po niepowodzeniu terapii dazatynibem lub z obecnością mutacji T315I pozwala na uzyskanie poprawy hematologicznej, ocenianej za pomocą parametru MaHR u 41% oraz odpowiedzi cytogenetycznej u 47%. Roczne prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego oszacowano na 40%, a przeżycia wolnego od progresji na 7%.

Badania dla komparatorów przeprowadzono w populacji ogólnej ALL (tj. niezależnie od obecności chromosomu Filadelfia) oraz po niepowodzeniu innych niż leki z grupy TKI terapii przeciwbiałaczkowych. Młodszy wiek pacjentów, jak również szczątkowe dane przedstawione w badaniach, pozwalają przypuszczać, że zdecydowana większość chorych miała białaczkę o fenotypie (Ph-), w przypadku której rokowanie jest lepsze niż u chorych (Ph+). W populacji ogólnej ALL zastosowanie chemioterapii hyper-CVAD oraz FLAM pozwala na uzyskanie poprawy hematologicznej, mierzonej za pomocą parametru CR u 44% oraz 47% leczonych odpowiednio.

Tabela 37.
Zestawienie wyników dotyczących skuteczności poszczególnych opcji z uwzględnieniem populacji

Interwencja	Populacja	N	Mediana wieku [lata]	Mediana OB [mies.]	Odp. hematologiczna	OS	PFS / DFS
PONA	ALL(Ph+) po niepowodzeniu TKI lub z mutacją T315I	32	62	6	MaHR: 41%	Roczne: 40% 2-letnie: 18%	Roczny PFS: 7%
Hyper-CVAD	ALL po niepowodzeniu innych CT	66	32	bd	CR: 44%	bd	bd
FLAM	ALL(Ph+) po niepowodzeniu innych CT	14	bd	bd	CR: 57%	bd	bd
FLAM	ALL po niepowodzeniu innych CT	72	29-45	bd lub 15 ^a	CR: 47% ^c	2-letnie: 12% ^a	2-letni DFS: 15% ^b

a) wyniki dla N = 50; b) wyniki dla chorych, którzy uzyskali CR (N = 25); c) średnia ważona dla 3 badań.

Z uwagi na znaczące różnice w odniesieniu do populacji, a przede wszystkim fakt, że dla komparatorów nie odnaleziono żadnych badań w populacji zbliżonej do docelowej, a także odmienne punkty końcowe, wszelkie próby porównywania uzyskanych wyników prowadziłyby do błędnych wniosków.

Jedyną opcją terapeutyczną wykazującą skuteczność w populacji pacjentów z ALL(Ph+) po niepowodzeniu dazatynibu lub z obecnością mutacji T315I jest ponatinib, którego stosowanie pozwala na uzyskanie poprawy hematologicznej u 41% leczonych.

10.2. Analiza bezpieczeństwa

Podczas terapii ponatinibem pacjentów z ALL(Ph+) po niepowodzeniu dazatynibu lub z obecnością mutacji T315I najczęściej obserwowanymi AE o nasileniu ciężkim były zdarzenia hematologiczne: neutropenia (12%), anemia (12%), trombocytopenia (6%) oraz gorączka neutropeniczna (6%). Wśród zdarzeń niehematologicznych o nasileniu ciężkim dominowały: podwyższony poziom lipazy (6%) oraz ból w jamie brzusznej (6%).

Kolejnym istotnym ryzykiem związanym z terapią ponatinibem były zdarzenia spowodowane niedrożnością naczyń, które obserwowano u 23% pacjentów biorących udział w badaniu PACE (zarówno ALL(Ph+), jak i CML). W podgrupie chorych z ALL(Ph+) częstość występowania tych zdarzeń oszacowano na 39,3/100 pacjento-lat.

W badaniach dla komparatorów (a szczególnie hyper-CVAD) nie przedstawiono precyzyjnej analizy profilu bezpieczeństwa chorych z ALL. Ciężkie zdarzenia hematologiczne, określone jako znacząca mielosupresja występowały u wszystkich lub prawie wszystkich leczonych. Spośród zdarzeń niehematologicznych o nasileniu ciężkim, najczęściej obserwowanymi podczas terapii hyper-CVAD były epizody gorączkowe (47%) i infekcje (24%). U chorych leczonych za pomocą FLAM najczęściej raportowano infekcje (46%), nudności i wymioty (10%), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (8%), zaburzenia czynności wątroby (8%), niewydolność serca (6%) oraz biegunkę (6%).

Podsumowując, wydaje się, że chemioterapie FLAM oraz hyper-CVAD mają większą toksyczność hematologiczną w porównaniu z ponatinibem.

11. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

11.1. Analiza bezpieczeństwa na podstawie informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne

Zgodnie z wytycznymi AOTM [75] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymogów dla analiz HTA [76] poszerzoną analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa publikowanych przez:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejską Agencję Leków (EMA),
- Agencję Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- Agencję ds. Regulacji Leków i Produktów Leczniczych (MHRA).

11.1.1. Ponatinib

URPL wydał 27 listopada 2013 roku informację odnośnie stanowiska EMA i PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii Europejskiej Agencji Leków) w sprawie poważnych zagrożeń związanych z występowaniem zatorowości tętniczej i żyłnej po zastosowaniu leku przeciwnowotworowego Iclusig®. W komunikacie podano, że pacjenci oraz przedstawiciele zawodów medycznych mogą nadal stosować Iclusig przy zachowaniu zwiększonej ostrożności i monitorowaniu pacjentów w celu wykrycia choroby zakrzepowo-zatorowej. [104] W dniu 3 listopada 2014 roku prezes URPL wydał komunikat, że EMA zaleciła wprowadzenie wyraźnych ostrzeżeń w Charakterystyce Produktu Leczniczego, ulotce i oznakowaniu preparatu Iclusig®, mających na celu wprowadzenie działań minimalizujących ryzyko powstawania zakrzepów. [105]

W dniu 22 listopada 2013 roku **EMA** wydała uaktualnienie zaleceń stosowania produktu leczniczego Iclusig w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zakrzepów. Zgodnie z powyższym stanowiskiem Iclusig® nie powinien być stosowany u osób, które przebyły zawał mięśnia sercowego bądź udar mózgu, chyba, że potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem. U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem terapii ponatinibem, należy ocenić czynniki ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, a pacjenci z nadciśnieniem tętniczym powinni otrzymywać leczenie przeciwnadciśnieniowe. W czasie terapii należy kontrolować ciśnienie tętnicze krwi oraz monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia oznak niedrożności sercowo-naczyniowej i choroby zakrzepowo-zatorowej. W przypadku wystąpienia objawów sugerujących możliwość wystąpienia powyższych zdarzeń należy natychmiast odstawić ponatinib. [106]

W dniu 24 października 2014 roku EMA opublikowała informację o zaostrzeniu środków ostrożności dla preparatu Iclusig®, wynikających z ryzyka wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej i niedrożności naczyń. Komunikat zawiera rekomendacje postępowania dla pracowników służby zdrowia takie jak:

- czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego powinny być monitorowane przed i w trakcie terapii ponatynibem;
- leczenie preparatem Iclusig należy przerwać w przypadku braku całkowitej odpowiedzi hematologicznej po 3 miesiącach stosowania;
- modyfikacja dawki lub przerwanie leczenia powinny być rozważane w przypadku toksycznego działania leku;
- istnieje podejrzenie, że ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych jest zależne od dawki ponatynibu;
- po zmniejszeniu dawki leku pacjent powinien być monitorowany pod kątem odpowiedzi na terapię.

Komunikat zawiera także informację o planowanych badaniach w celu wyznaczenia optymalnej dawki początkowej ponatynibu. [107]

W lipcu 2015 roku EMA wydała informację dotyczącą zaleceń wynikających z przeprowadzonych procedur wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (tzw. procedura PSUR), według których należy zaktualizować ChPL produktu Iclusig® o dodatkowe ostrzeżenia dotyczące możliwości wystąpienia zamknięcia światła naczyń, nadciśnienia oraz hepatotoksyczności, a także dopisać do rozdziału dotyczącego rzadkich działań niepożądanych – kryzę nadciśnieniową i niewydolność wątroby. [108]

Na swojej stronie internetowej EMA zawarła także dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa stosowania ponatynibu w ramach ChPL. Specjalne środki ostrożności i ostrzeżenia dotyczące preparatu Iclusig® związane są z możliwością wystąpienia: mielosupresji, niedrożności naczyń, zastoinowej niewydolności serca, zapalenia trzustki i zwiększenia aktywności lipazy, zaburzeń czynności wątroby, krwotoków oraz wydłużenia odstępu QT. [33]

W dniu 31 października 2013 roku **FDA** wydała komunikat, w którym nakazała producentowi ponatynibu wstrzymanie sprzedaży i działań marketingowych w związku z ryzykiem wystąpienia zagrażających życiu zakrzepów oraz zwężeń światła naczyń krwionośnych. Wydano następujące zalecenia dla pacjentów przyjmujących ponatynib:

- pacjenci nie uzyskujący odpowiedzi powinni niezwłocznie zaprzestać stosowania leku,
- pacjenci odpowiadający na leczenie oraz, u których korzyści ze stosowania ponatynibu przeważają nad potencjalnym ryzykiem, powinni kontynuować jego stosowanie po otrzymaniu specjalnego zezwolenia (*Single-Patient Investigational New Drug*).

Leczenie ponatynibem może być wdrożone u nowych pacjentów tylko w przypadkach, gdy alternatywne opcje nie są dostępne, lub gdy wszystkie alternatywne opcje leczenia nie spowodowały uzyskania odpowiedzi. [109]

W dniu 20 grudnia 2013 roku FDA wydała komunikat dotyczący stosowania ponatynibu, w którym poinformowano o wymogu wprowadzenia środków bezpieczeństwa w związku z danymi postmarketingowymi, na podstawie których stwierdzono wystąpienie zdarzeń zakrzepowych żylnych i tętniczych u $\geq 27\%$ pacjentów leczonych ponatynibem. Do zdarzeń tych należały: zawał mięśnia sercowego zakończony zgonem, udar mózgu, stenoza dużych naczyń tętniczych mózgu, ciężkie schorzenia naczyń obwodowych i potrzeba nagłej rewaskularyzacji. Do wymaganych środków bezpieczeństwa należały:

- ograniczenie wskazań dla ponatynibu do pacjentów z CML lub ALL(Ph+) oraz mutacją T315I oraz pacjentów z CML lub ALL(Ph+), dla których terapia żadnym innym dostępnym TKI nie jest wskazana,
- informacja o zwiększonym ryzyku wystąpienia zdarzeń zakrzepowych w specjalnych środkach ostrożności i ostrzeżeniach (ang. *Warnings and Precautions*) w ulotce,
- informacja o niezidentyfikowaniu optymalnej dawki ponatynibu w ulotce,
- uzupełnienie ulotki o dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa,
- opracowanie i uprawomocnienie Strategii Oceny i Minimalizowania Ryzyka (ang. *Risk Evaluation and Mitigation Strategy – REMS*),
- przeprowadzenie badań postmarketingowych dotyczących bezpieczeństwa ponatynibu.

FDA zezwoliła na wznowienie sprzedaży i działań marketingowych po wprowadzeniu wymaganych środków bezpieczeństwa. Ponadto, w komunikacie zawarto dodatkowe informacje dla pacjentów i opiekunów. Zalecają one natychmiastową interwencję lekarską w przypadku wystąpienia objawów zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu oraz przedyskutowanie z lekarzem prowadzącym korzyści i ryzyka związanych ze stosowaniem ponatynibu. [110]

MHRA wydało w listopadzie 2014 roku komunikat dotyczący ryzyka wystąpienia zatorów naczyń krwionośnych u pacjentów leczonych ponatynibem. Ryzyko powyższych zdarzeń zależne jest od dawki produktu, jednakże obniżenie dawki może skutkować zmniejszoną skutecznością terapii. W związku z tym, zalecana dawka początkowa pozostaje niezmieniona i wynosi 45 mg na dobę. W komunikacie zalecono zaprzestania terapii ponatynibem, jeśli całkowita odpowiedź nie pojawiła się w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia oraz wskazano na konieczność monitorowania nadciśnienia i objawów mogących sugerować problemy kardiologiczne w trakcie terapii. [111]

11.1.2. Cyklofosfamid

Na stronach internetowych **URPL**, **EMA**, **FDA** i **MHRA** nie znaleziono alertów dotyczących bezpieczeństwa cyklofosfamidu. [112–115]

11.1.3. Winkrystyna

URPL wydał 4 maja 2006 roku komunikat firmy Gedeon Richter Ltd., odnośnie błędnego zapisu zawartości substancji czynnej w ulotce informacyjnej dla preparatu Vincristin® zatwierdzonej 20 kwietnia 1998 roku. Zawartość podana w ulotce wynosiła 0,05 mg w 1 ml, podczas gdy zawartość prawidłowa to 0,1 mg w 1 ml. Do komunikatu dołączona jest wspomniana ulotka informacyjna zawierająca także informacje odnośnie ostrzeżeń specjalnych. Ulotka zabrania dooponowego lub dokanałowego podania leku, gdyż postępowanie takie może prowadzić do zgonu pacjenta. Zezwala na stosowanie winkrystyny tylko w leczeniu zamkniętym. Zawiera także informacje odnośnie konieczności regularnego oznaczania stężenia kwasu moczowego w surowicy, dostarczania ilości płynów koniecznej do prawidłowego przesączania kłębuszkowego oraz kontroli objętości moczu w celu zapobiegania ostrej nefropatii moczanowej. W ulotce wskazano też na konieczność regularnej kontroli morfologii krwi. Komunikat zabrania stosowania leku w okresie ciąży, chyba że jego zastosowanie jest u matki bezwzględnie konieczne, a użycie leku alternatywnego jest niemożliwe lub przeciwwskazane. Zalecane jest także przerwanie karmienia piersią w trakcie stosowania winkrystyny. W ulotce zawarto także informacje odnośnie możliwych interakcji. Zabrania się jednoczesnego podawania winkrystyny z asparaginazą, ze względu na wzrost neurotoksyczności. Podano informacje o zwiększonym ryzyku uszkodzenia szpiku przy jednoczesnym stosowaniu z doksorubicyną lub innymi lekami uszkadzającymi szpik. W ulotce zawarto także informacje o interakcjach z mitomycyną C, lekami hamującymi metabolizm wątroby oraz fenytoiną. Ze względu na zwiększanie stężenia kwasu moczowego w surowicy, w ulotce zawarto również zalecenia dotyczące równoczesnego podawania allopurynolu. [116]

Na stronach **EMA**, **FDA** oraz **MHRA** nie znaleziono żadnych alertów dotyczących bezpieczeństwa stosowania winkrystyny. [113–115]

11.1.4. Doksorubicyna

W dniu 16 listopada 2012 **URPL** wydał komunikat odnośnie ponownego wprowadzenia do obrotu preparatu Caelyx®, po jego ograniczonej dostępności ze względu na trudności występujące w miejscu produkcji. Komunikat informuje o wprowadzeniu systemu zamówień „*CAELYX® Managed Access*”, będącego doraźnym rozwiązaniem wobec ograniczonych zapasów produktu. Leczenie produktem Caelyx® miało być zarezerwowane w pierwszej kolejności dla pacjentów już stosujących ten lek oraz dla których nie istnieje alternatywne leczenie. [117]

Na swojej stronie internetowej, **EMA** zawarła dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa stosowania doksorubicyny w ramach ChPL. Specjalne środki ostrożności i ostrzeżenia dotyczące preparatu Caelyx® związane są z możliwością wystąpienia: kardiotoxyczności, mielosupresji, wtórnych hematologicznych nowotworów złośliwych oraz wtórnych nowotworów złośliwych jamy ustnej. ChPL zawiera też informacje odnośnie reakcji związanych z wlewem, takich jak reakcje rzekomoalergiczne i rzekomoanafilaktyczne oraz drgawki. Zabronione jest stosowanie preparatu Caelyx® zamiennie

z innymi preparatami zawierającymi chlorowoderek doksorubicyny. W ChPL zawarta jest także informacja dla diabetyków odnośnie zawartości sacharozy w produkcie oraz podawaniu leku w roztworze glukozy. [118]

Przeszukując bazę **FDA** – MedWatch znaleziono informacje o uaktualnieniu ulotki doksorubicyny we wrześniu 2011 roku, wrześniu 2012 roku i w sierpniu 2013 roku. We wrześniu 2011 roku ulotka została uzupełniona o możliwe poważne działania niepożądane – zaburzenia pracy serca mogące prowadzić do zgonu. Według uaktualnienia, ryzyko wystąpienia tych zaburzeń jest większe u pacjentów z już obecnymi zaburzeniami pracy serca oraz po przebytej radioterapii. [119] We wrześniu 2012 roku z ulotki usunięto informację o przeciwwskazaniu do stosowania leku u kobiet karmiących piersią. [120] W sierpniu 2013 roku zostało dodane dodatkowe ostrzeżenie o zaobserwowanych w badaniach postmarketingowych przypadkach wystąpienia wtórnych nowotworów jamy ustnej. [121]

Na stronie internetowej **MHRA** nie odnaleziono żadnego alertu odnośnie bezpieczeństwa doksorubicyny. [115]

11.1.5. Deksametazon

Na stronie internetowej **URPL** nie znaleziono alertów dotyczących bezpieczeństwa stosowania deksametazonu. [112]

EMA zawarła dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa stosowania deksametazonu w ramach ChPL. Informacje te dotyczą jednak deksametazonu w postaci implantu do ciała szklistego stosowanego w chorobach oczu. [122] Na stronie internetowej EMA nie odnaleziono alertów bezpieczeństwa odnośnie doustnego stosowania deksametazonu w leczeniu onkologicznym. [113]

Na stronie **FDA** nie odnaleziono żadnego alertu dotyczącego bezpieczeństwa deksametazonu. [114]

W dniu 14 października 2014 roku, **MHRA** wydało komunikat odnośnie zmiany nazwy, stężenia, warunków przechowywania oraz wyglądu deksametazonu 4 mg/ml w postaci roztworu do wstrzykiwań. [123]

11.1.6. Fludarabina

Na stronach internetowych **URPL** i **EMA** nie znaleziono alertów dotyczących bezpieczeństwa stosowania fludarabiny. [112, 113]

W lutym 2009 roku, **FDA** zamieściło informację o uaktualnieniu ulotki fludarabiny. Ulotka została uzupełniona o dane dotyczące toksycznego wpływu leku na płód - fludarabina została zakwalifikowana do leków kategorii D. Do specjalnych środków ostrożności i ostrzeżeń dodano informacje odnośnie kobiet karmiących piersią oraz odnośnie możliwości wystąpienia działania toksycznego na ośrodkowy układ nerwowy, którego skutkiem mogą być śpiączka, drgawki, pobudzenie i splątanie. [124]

Na stronie internetowej **MHRA** nie odnaleziono żadnego alertu odnośnie bezpieczeństwa stosowania fludarabiny. [115]

11.1.7. Cytarabina

Na stronie internetowej **URPL** nie znaleziono alertów dotyczących bezpieczeństwa stosowania cytarabiny. [112]

Na swojej stronie internetowej, **EMA** zawarła dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa stosowania cytarabiny w ramach ChPL. Specjalne środki ostrożności i ostrzeżenia dotyczące preparatu DepoCyte® związane są z możliwością wystąpienia neurotoksyczności. ChPL wskazuje zapalenie pajęczynówki jako bardzo częste działanie niepożądane, objawiające się wymiotami, nudnościami, bólami głowy i gorączką. Zawarte są także ostrzeżenia odnośnie możliwości wystąpienia nudności, wymiotów, ciężkiej toksyczności OUN prowadzącej do ślepoty i zaburzeń czynności szpiku, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych oraz wodogłowia po podaniu dokanałowym. Po podaniu dożylnym może wystąpić mielosupresja z leukopenią, trombocytopenią oraz niedokrwistością. [125]

Przeszukując bazę **FDA** – MedWatch znaleziono informacje o uaktualnieniu ulotki cytarabiny w sierpniu 2011 roku. Specjalne środki ostrożności i ostrzeżenia zostały zaktualizowane o możliwe działanie neurotoksyczne oraz możliwe zaburzenia widzenia, w tym ślepota po podaniu dokanałowym cytarabiny. Dodano także informację o wystąpieniu objawów neurologicznych raportowanych jako zespół ogona końskiego. [126] W dniu 23 lutego 2012 roku FDA zamieściła alert bezpieczeństwa odnośnie wycofania trzech serii cytarabiny w postaci roztworu do wstrzykiwań firmy Bedford Laboratories ze względu na potencjalne ryzyko braku sterylności fiolek. [127] W dniu 24 kwietnia 2015 roku zamieszczono alert bezpieczeństwa związany z obecnością widocznych ciał obcych w wybranych partiach produktu wykrytych podczas badania próbek retencyjnych. [128]

Na stronie internetowej **MHRA** odnaleziono alert bezpieczeństwa z dnia 6 marca 2013 roku dotyczący możliwości krystalizacji substancji czynnej w jednej z partii cytarabiny w postaci roztworu do wstrzykiwań. Komunikat zaleca pracownikom służby zdrowia wzrokową ocenę fiołki przed podaniem leku. W razie zauważenia kryształów produkt nie powinien być stosowany. [129]

11.1.8. Mitoksantron

Na stronach internetowych **URPL** i **EMA** nie znaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania mitoksantronu. [112, 113]

W kwietniu 2015 roku, na stronie internetowej **FDA** pojawił się list do pracowników ochrony zdrowia w związku z ryzykiem wystąpienia kardiotoxyczności i wtórnej ostrej białaczki szpikowej. W związku z ryzykiem kardiotoxyczności, pracownicy ochrony zdrowia powinni podjąć poniższe środki ostrożności przed rozpoczęciem terapii:

- Pacjenci powinni podlegać dokładnej ocenie pod kątem objawów kardiologicznych poprzez wywiad i badanie lekarskie;
- Należy oznaczyć frakcję wyrzutową lewej komory w echokardiografii lub za pomocą wielobramkowej angiografii radioizotopowej.

Dokument zawiera także ostrzeżenie dotyczące zwiększonego ryzyka kardi toksyczności u osób z już obecną chorobą układu krążenia, wcześniejszą lub jednoczesną radioterapią okolicy śródpiersia/osierdzia, wcześniejszą terapią antracyklinami lub jednoczesnym stosowaniem innych leków o działaniu kardi toksycznym. W dokumencie zawarte są także środki ostrożności, które należy podjąć w związku z ryzykiem wystąpienia wtórnej ostrej białaczki szpikowej (AML):

- Morfologia powinna być wykonywana przy każdym kursie stosowania mitoksantronu oraz w przypadku wystąpienia objawów infekcji;
- Regularne badania morfologiczne powinny być przeprowadzane także po odstawieniu mitoksantronu.

Dokument zawiera także informację o zwiększonym ryzyku wystąpienia wtórnej AML przy jednoczesnym stosowaniu mitoksantronu z innymi lekami cytotoksycznymi i radioterapią. [130]

Na stronie internetowej FDA, znaleziono także dwa uaktualnienia ulotki leku: z lutego 2009 roku i z czerwca 2010 roku. W lutym 2009 roku dodano ostrzeżenie o kardi toksyczności mitoksantronu. [131] W czerwcu 2010 roku do ulotki dodano informację o możliwym wystąpieniu wtórnej AML w związku ze stosowaniem mitoksantronu. [132]

W dniu 23 grudnia 2014 roku FDA opublikowała komunikat odnośnie wycofania 10 partii mitoksantronu ze względu na potwierdzone osłabienie działania i podwyższony poziom zanieczyszczenia leku. [133]

Na stronie internetowej **MHRA** nie odnaleziono żadnego alertu odnośnie bezpieczeństwa stosowania mitoksantronu. [115]

11.1.9. Podsumowanie alertów bezpieczeństwa dla poszczególnych opcji

Poniżej przedstawiono tabelę podsumowującą wszystkie odnalezione alerty dla poszczególnych opcji stosowanych w terapii ALL (Tabela 38).

Tabela 38.
Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania omówionych wyżej leków wydane przez UPRL, EMA, FDA i MHRA

Ostrzeżenia	Ponatinib	Hyper-CVAD				FLAM		
		Cyklofosfamid	Winkrystyna	Doksorubicyna	Deksametazon	Fludarabina	Cytarabina	Mitoksantron
Zaburzenia serca								
Kardiotoksyczność	✓(EMA, FDA)	-	-	✓(EMA, FDA)	-	-	-	✓(FDA)
Zawał mięśnia sercowego/choroba niedokrwienna serca	✓(EMA, FDA)	-	-	-	-	-	-	-
Wydłużenie odstępu QT	✓(EMA)	-	-	-	-	-	-	-
Zastoinowa niewydolność serca	✓(EMA)	-	-	-	-	-	-	-
Zaburzenia rytmu/kołatanie serca	-	-	-	✓(FDA)	-	-	-	-
Zaburzenia naczyniowe								
Krwotok	✓(EMA)	-	-	-	-	-	-	-
Choroba zakrzepowo-zatorowa	✓(UPRL, EMA, FDA, MHRA)	-	-	-	-	-	-	-
Niedrożność naczyniowo-sercowa	✓(EMA)	-	-	-	-	-	-	-
Nadciśnienie tętnicze	✓(EMA)	-	-	-	-	-	-	-
Stenoza dużych naczyń tętniczych mózgu	✓(FDA)	-	-	-	-	-	-	-
Zamknięcie naczyń	✓(EMA)	-	-	-	-	-	-	-
Zaburzenia układu nerwowego								
Udar mózgu	✓(EMA, FDA)	-	-	-	-	-	-	-
Drgawki	-	-	-	✓(EMA)	-	✓(FDA)	-	-
Śpiączka	-	-	-	-	-	✓(FDA)	-	-
Pobudzenie	-	-	-	-	-	✓(FDA)	-	-

Ostrzeżenia	Ponatinib	Hyper-CVAD				FLAM		
		Cyklofosfamid	Winkrystyna	Doksorubicyna	Deksametazon	Fludarabina	Cytarabina	Mitoksantron
Splątanie	-	-	-	-	-	✓(FDA)	-	-
Zapalenie pajęczynówki	-	-	-	-	-	-	✓(EMA)	-
Nudności	-	-	-	-	-	-	✓(EMA)	-
Wymioty	-	-	-	-	-	-	✓(EMA)	-
Ból głowy	-	-	-	-	-	-	✓(EMA)	-
Ślepotą	-	-	-	-	-	-	✓(EMA, FDA ^a)	-
Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	-	-	-	-	-	-	✓(EMA)	-
Wodogłowie	-	-	-	-	-	-	✓(EMA) ^b	-
Zespół ogona końskiego	-	-	-	-	-	-	✓(FDA)	-
Nieprawidłowości biochemiczne								
Wzrost aktywności lipazy	✓(EMA)	-	-	-	-	-	-	-
Zaburzenia czynności wątroby	✓(EMA)	-	-	-	-	-	-	-
Wzrost stężenia kwasu moczowego we krwi	-	-	✓(URPL)	-	-	-	-	-
Zaburzenia szpiku i krwi								
Mielosupresja	✓(EMA)	-	-	✓(EMA)	-	-	✓(EMA)	-
Leukopenia	-	-	-	-	-	-	✓(EMA)	-
Trombocytopenia	-	-	-	-	-	-	✓(EMA)	-
Niedokrwistość	-	-	-	-	-	-	✓(EMA)	-
Nowotwory								
Wtórne nowotwory jamy ustnej	-	-	-	✓(EMA, FDA)	-	-	-	-
Wtórne nowotwory hematologiczne	-	-	-	✓(EMA)	-	-	-	✓(FDA) ^c

Ostrzeżenia	Ponatinib	Hyper-CVAD				FLAM		
		Cyklofosfamid	Winkrystyna	Doksorubicyna	Deksametazon	Fludarabina	Cytarabina	Mitoksantron
Inne								
Interakcje z innymi lekami	-	-	✓(URPL)	-	-	-	-	-
Nagły zgon	✓(FDA)	-	✓(URPL) ^d	-	-	-	-	-
Zapalenie trzustki	✓(EMA)	-	-	-	-	-	-	-
Toksyczność zarodkowo-płodowa	-	-	✓(URPL)	-	-	✓(FDA)	-	-
Hepatotoksyczność	✓(EMA)	-	-	-	-	-	-	-
Gorączka	-	-	-	-	-	-	✓(EMA)	-
Reakcje alergiczne	-	-	-	✓(EMA)	-	-	-	-
Zalecane monitorowanie								
Nadciśnienie	✓(EMA, MHRA)	-	-	-	-	-	-	-
Choroba zakrzepowo-zatorowa	✓(UPRL, EMA)	-	-	-	-	-	-	-
Niedrożność naczyniowo-sercowa	✓(EMA)	-	-	-	-	-	-	-
Objawy sercowe	-	-	-	-	-	-	-	✓(FDA)
Fracja wyrzutowa lewej komory	-	-	-	-	-	-	-	✓(FDA)
Stężenie kwasu moczowego w surowicy	-	-	✓(URPL)	-	-	-	-	-
Objętość moczu	-	-	✓(URPL)	-	-	-	-	-
Morfologia krwi	-	-	✓(URPL)	-	-	-	-	✓(FDA)
Zalecane zachowanie ostrożności								
Zaburzenia czynności wątroby	✓(EMA)	-	-	-	-	-	-	-

- a) FDA: Po podaniu dokanałowym;
b) Po podaniu dokanałowym;
c) Wtórna ostra białaczka szpikowa;
d) Po podaniu dokanałowym lub dooponowym.

12. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

Nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego dedykowanego ocenie skuteczności lub bezpieczeństwa terapii ALL(Ph+) za pomocą ponatynibu.

13. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej. Niemniej wyniki te stanowią najlepsze dostępne dane o efektywności klinicznej ocenianej interwencji.

1. Wszystkie włączone do analizy badania stanowiły serie przypadków lub inne jednoramienne próby kliniczne, co uniemożliwiało przeprowadzenie ilościowego porównania efektywności klinicznej ponatinibu oraz komparatorów w sposób bezpośredni lub pośredni.
2. Dla komparatorów nie odnaleziono żadnego badania przeprowadzonego w populacji docelowej:
 - a. W żadnej z prac dla komparatorów nie zastosowano kryterium włączenia odnoszącego się do obecności chromosomu Filadelfia. Odsetek chorych (Ph+) był niewielki (10% pacjentów z badania Kern 2001, 15% pacjentów z badania Koller 1997, 28% pacjentów z badania Giebel 2006, w badaniu Koller 1999 w ogóle nie podano informacji na ten temat). Osobne wyniki dla tej grupy chorych przedstawiono tylko w badaniu Giebel 2006 (N = 14) i ograniczały się one do jednego punktu końcowego (CR).
 - b. W żadnej z prac dla komparatorów nie zastosowano kryterium włączenia odnoszącego się do wcześniejszej terapii TKI lub obecności mutacji T315I. We wszystkich rekrutowano pacjentów po niepowodzeniu wcześniej stosowanych leków przeciwbiałaczkowych.
3. Przedstawione wyniki charakteryzowały się wysokim stopniem niepewności i obarczone były dużym ryzykiem błędu losowego ze względu na niską liczebność włączonych prób klinicznych. W badaniu dla ponatinibu wzięło udział 32 pacjentów z ALL(Ph+), w badaniu dla hyper-CVAD 66 chorych z ALL, natomiast w 3 badaniach dla FLAM uczestniczyło łącznie 72 pacjentów z ALL, w tym 15 z ALL(Ph+).
4. W badaniu PACE część wyników dotyczących bezpieczeństwa terapii (AE ogółem) dla pacjentów z ALL(Ph+) raportowano łącznie z wynikami chorych w fazie kryzy blastycznej CML.
5. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej u wszystkich pacjentów, u których uzyskano remisję choroby, powinno się wykonać przeszczep alloSCT. Zarówno w badaniu PACE, jak i w 3 innych badaniach włączonych (wyjątkiem była jedynie praca Giebel 2006) nie przedstawiono danych na ten temat, toteż wnioskowanie odnośnie przeżycia całkowitego obarczone jest niepewnością.
6. W badaniu Koller 1999, w którym brali udział zarówno chorzy z ALL (N = 12), jak i z AML oraz CML-BP, informacje na temat wyjściowej charakterystyki pacjentów raportowano łącznie dla wszystkich leczonych (N = 55).
7. Spośród 5 badań włączonych do analizy tylko w dwóch podano informację na temat mediany okresu obserwacji (PACE, Giebel 2006). W badaniach dla komparatorów nie określono liczby cykli chemioterapii. Za wyjątkiem MaHR w badaniu PACE nie sprecyzowano również po jakim czasie stosowania interwencji dokonano oceny wystąpienia poszczególnych rodzajów odpowiedzi.
8. W badaniu dotyczącym chemioterapii hyper-CVAD (Koller 1997) nie przedstawiono wyników umożliwiających pełną ocenę profilu bezpieczeństwa. W 2 badaniach dla chemioterapii w schemacie

FLAM wyniki dotyczące bezpieczeństwa raportowano w populacji łącznej, obejmującej poza chorymi z ALL również pacjentów z AML (Kern 2001) lub AML i CML-BP (Koller 1999).

9. Zidentyfikowane badania dla schematu FLAM były wysoce heterogenne pod względem stosowanych dawek poszczególnych leków, szczególnie cytarabiny, którą w zależności od badania podawano w dawce 100 mg/m² (Giebel 2006), 750 mg/m² (Kern 2001) lub 1000 mg/m² (Koller 1999).

14. DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy klinicznej była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa ponatynibu u pacjentów z udokumentowaną obecnością genu fuzyjnego BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+), u których stwierdzono niepowodzenie lub nietolerancję dazatynibu albo obecność mutacji T315I.

Ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Filadelfia to nowotwór związany ze złym rokowaniem [20, 24] choć uległo ono zasadniczej poprawie po wprowadzeniu inhibitorów kinazy tyrozynowej. [40, 134] Aktualnie stosowane schematy indukujące dają 90–95% całkowitych remisji, jednak z powodu niestabilności genetycznej i oporności na imatynib nawrotowość jest duża. [8] Nawroty występują najczęściej w okresie do 2 lat od uzyskania całkowitej remisji. [2] Jedyną terapią umożliwiającą całkowite wyleczenie pacjenta jest allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych, podczas gdy terapia za pomocą leków z grupy TKI jest traktowana głównie jako leczenie pomostowe do przeszczepu. [40]

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT [75] oraz z minimalnymi wymaganiami MZ [76]. Wytyczne praktyki klinicznej nie wskazują innych niż ponatynib (ewentualnie nilotynib) sposobów postępowania po niepowodzeniu imatynibu i dazatynibu. Zgodnie z opinią ekspertów, po niepowodzeniu imatynibu oraz dazatynibu, stosunkowo dobre wyniki można uzyskać u pacjentów, którym podawany jest nilotynib, jednakże lek ten nie ma rejestracji w terapii ALL i nie ma możliwości jego finansowania przez NFZ, toteż nie jest to terapia standardowa. Z tego względu lek ten nie stanowi komparatora dla ponatynibu. Wobec braku alternatyw indukację remisji próbuje się uzyskać za pomocą polichemioterapii. Obaj eksperci wskazali tutaj na dwa schematy możliwe do zastosowania: hyper-CVAD oraz FLAM, które uznano za komparatory dla ponatynibu. Obydwaj eksperci podkreślili równocześnie niską skuteczność takiego postępowania.

W wyniku przeszukania systematycznego baz informacji medycznej zidentyfikowano tylko 1 badanie dotyczące terapii pacjentów z ALL(Ph+) po niepowodzeniu leków z grupy TKI odpowiadające populacji docelowej. W pracy PACE oceniono efektywność kliniczną ponatynibu w dawce rejestracyjnej (tj. 45 mg). [96] Dla wybranych komparatorów dostępne były wyłącznie badania dotyczące stosowania chemioterapii u pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie ALL niezależnie od fenotypu i bez względu na rodzaj stosowanej uprzednio terapii przeciwbiałaczkowej, a zatem odbiegające od populacji badania PACE. W sumie zidentyfikowano 4 prace dla komparatorów: w trzech opisano chemioterapię w schemacie FLAM [100–102], w jednym chorzy stosowali schemat hyper-CVAD [103].

Wiarygodność metodologiczna odnalezionych badań była niska, zaś głównym ograniczeniem wszystkich odnalezionych publikacji był brak grupy kontrolnej i niewielka liczebność (32 pacjentów w badaniu dla ponatynibu, 66 w badaniu dla hyper-CVAD oraz w sumie 72 w badaniach dla FLAM). Przy czym podkreślić należy, że ALL jest chorobą ultrazadką, a populacja docelowa stanowi niewielką część chorych z ALL. Wszystkie prace charakteryzowały się natomiast prospektywnym kierunkiem obserwacji, w jasny sposób przedstawiono w nich wyniki wraz z podaniem definicji większości

ocenianych punktów końcowych, toteż wiarygodność wg skali NICE oceniano na 5 do 7 pkt na 8 możliwych.

Populację badania PACE stanowili w przeważającej większości pacjenci wysoko obciążeni chorobą, spośród których 26 osób (81%) przyjmowało uprzednio ≥ 2 leki z grupy TKI. U 22 chorych (69%) stwierdzono obecność mutacji T315I. Stosowanie leku pozwoliło na uzyskanie poprawy hematologicznej, mierzonej za pomocą parametru MaHR do 6 mies. terapii u 41% chorych. W okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 6 miesięcy MCyR uzyskano u 47% chorych z ALL(Ph+), w tym CCyR u 38% chorych. Odpowiedź na leczenie ponatinibem pojawiała się w krótkim czasie - mediana czasu do uzyskania MaHR wynosiła 2,9 tyg., a mediana czasu do uzyskania MCyR 4 tyg. Uzyskana odpowiedź była jednakże krótkotrwała. Roczne prawdopodobieństwo utrzymania MaHR oszacowano na 8%, natomiast roczne prawdopodobieństwo utrzymania MCyR oszacowano na 32%. [96, 98] Ponatinib wykazywał aktywność przeciwbiałaczkową również w grupie chorych z mutacją T315I, pozwalając na uzyskania MaHR u 36% leczonych, MCyR u 41% oraz CCyR u 32%) U żadnego z pacjentów nie zaobserwowano mutacji skutkującej pierwotną lub wtórną opornością na ponatinib. [96, 135]

Do badania Koller 1997, dotyczącego oceny efektywności schematu hyper-CVAD u chorych z nawrotem białaczki po chemioterapii zrekrutowano w sumie 66 chorych z ALL. Obecność chromosomu Filadelfia stwierdzono u 15% chorych, jednakże nie podano żadnych osobnych wyników dla tych pacjentów. Mediana wieku wynosiła zaledwie 32 lata, a zdecydowana większość chorych (68%) nie przekraczała 40. roku życia. CR osiągnęło 44% leczonych, tyle samo pacjentów było opornych na zastosowane leczenie, pozostali pacjenci nie przeżyli fazy indukcyj. [103]

W badaniach dotyczących schematu FLAM zrekrutowano w sumie 72 chorych po nawrocie białaczki lub z opornością na wcześniejszą terapię. Mediana wieku w badaniach Giebel 2006 oraz Kern 2001 wynosiła odpowiednio 31 oraz 29 lat, zaś w badaniu Koller 1999 nie podano osobnej charakterystyki dla pacjentów z ALL (rekrutowano również chorych z AML oraz CML-BP). ALL(Ph+) rozpoznano u 28% pacjentów z badania Giebel 2006 oraz u 1 pacjenta z pracy Kern 2001. Odsetek CR u 14 chorych z ALL(Ph+) wynosił 57%, podczas, gdy w populacji ogólnej ALL (N = 72) było to 47%. 2-letnie prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego oszacowano na 12%. [100–102]

Dla ponatinibu, poza pracą PACE, zidentyfikowano jeszcze jedno badanie opublikowane w postaci pełnotekstowej, w którym brali udział chorzy po niepowodzeniu terapii TKI (Cortes 2012 [136]). Wspomniana praca to badanie I fazy, ukierunkowane na wyznaczenie optymalnej dawki ponatinibu, stąd pacjenci stosowali różne dawki początkowe leku (od 2 do 60 mg/dobę). Spośród 81 chorych, tylko pięciu miało diagnozę ALL(Ph+), z czego tylko jeden pacjent otrzymywał ponatinib w dawce początkowej 45 mg (u jednego dawkowanie wynosiło 2 mg, u trzech 60 mg dziennie). Badanie to nie spełniało zatem kryteriów włączenia do analizy klinicznej. Spośród 5 pacjentów z ALL(Ph+) czterech miało mutację T315I. Odpowiedź MaHR stwierdzono u 2 leczonych (obydwaj stosowali dawkę początkową 60 mg), w tym u jednego z nich stwierdzono również CCyR oraz MMR.

Kryteria wykluczenia z niniejszej analizy obejmowały również prace opublikowane wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych. Łącznie zidentyfikowano 3 takie prace dla ponatynibu, w których uczestniczyli pacjenci po niepowodzeniu lub z nietolerancją dazatynibu i/lub nilotynibu (Papayannidis 2014 [137–139], Kyo 2014, [140] Jeyakumar 2013 [141]). W badaniu Papayannidis 2014 wzięło udział 17 pacjentów po niepowodzeniu lub nietolerancji TKI, w tym 14 z ALL Ph+ oraz 3 z CML w fazie blastycznej. Mediana wieku chorych wynosiła 64 lata, a mediana czasu od diagnozy 2 lata; 11 pacjentów (65%) stosowało ≥ 2 TKI, a mutacja T315I została wykryta u 8 osób (47%). Mediana czasu trwania badania wynosiła 153 dni, a mediana okresu obserwacji 8 mies. MaHR uzyskało 12 pacjentów (71%). Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 19 mies., a przeżycia wolnego od progresji – 57 dni. Przeżycie wolne od progresji po 12 mies. oszacowano na 35%. W sumie 6 pacjentów zmarło z powodu progresji choroby. Nie odnotowano żadnych SAE ani zdarzeń naczyniowych podczas badania.

Jeyakumar i wsp. opisał wyniki 49 pacjentów (w tym 12 z ALL(Ph+)) leczonych ponatynibem w ramach *expanded access program*, tj. przed rejestracją leku, ale poza badaniami klinicznymi. Po 9 miesiącach prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji wynosiło 17%, przeżycia całkowitego – 53%. Medianę PFS oszacowano na 1,4 mies. Po 9 miesiącach terapię ponatynibem kontynuował tylko 1 pacjent z ALL. U pozostałych stwierdzono progresję choroby (83%) lub nieakceptowalną toksyczość (8%). W czasie 9-miesięcznej terapii 7 chorych uzyskało MCyR (35%, dane łączne z CML-BP).

Kyo i wsp. ocenili ponatynib w populacji japońskiej, diagnozę ALL(Ph+) miało 12 spośród 35 chorych opisanych w badaniu. W medianie okresu interwencji wynoszącej dla wszystkich leczonych 174 dni (zakres 3 do 539) MaHR uzyskała połowa chorych z ALL(Ph+).

W badaniu PACE przeprowadzono szczegółową ocenę profilu bezpieczeństwa z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów. Spośród zdarzeń w stopniu ≥ 3 . O możliwym związku z zastosowanym leczeniem najczęściej obserwowano zdarzenia hematologiczne: neutropenię (12%), anemię (12%), trombocytopenię (6%) czy gorączkę neutropeniczną (6%), a także zdarzenia niehematologiczne wśród których najczęściej raportowano: podwyższony poziom lipazy (6%) czy ból w jamie brzusznej (6%). Istotnym ryzykiem związanym z terapią ponatynibem jest również niebezpieczeństwo wystąpienia okluzji naczyń krwionośnych. Przypadki wystąpienia epizodów zatorowo-zakrzepowych obserwowano u 23% pacjentów spośród wszystkich biorących udział w badaniu PACE (w tym u 16% miały one charakter ciężki). Zdarzenia związane z niedrożnością naczyń obserwowano zarówno u pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, jak i bez czynników ryzyka, w tym również u chorych poniżej 50 r.ż., aczkolwiek częściej dotyczyły pacjentów starszych, z niedokrwieniem, nadciśnieniem, cukrzycą lub hiperlipidemią w wywiadzie. [96] W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia zakrzepów EMA wydała uaktualnienie zaleceń stosowania ponatynibu. Zgodnie z tymi zaleceniami lek ten nie powinien być stosowany u osób, które przeżyły zawał mięśnia sercowego bądź udar mózgu, chyba, że potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem. U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem terapii ponatynibem, należy ocenić czynniki ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, a pacjenci z nadciśnieniem tętniczym powinni rozpocząć leczenie. W czasie terapii konieczne jest kontrolowanie ciśnienia tętniczego krwi oraz monitorowanie oznak niedrożności sercowo-naczyniowej i choroby

zakrzepowo-zatorowej, a w przypadku ich wystąpienia zalecane jest natychmiastowe odstawianie ponatynibu. [106] Obserwowane w badaniu PACE przypadki okluzji naczyń stały się również przyczyną przedwczesnego zakończenia randomizowanego badania III fazy EPIC, ukierunkowanego na porównanie ponatynibu z imatynibem u pacjentów z nowo zdiagnozowaną CML. [142] Mechanizm w jaki ponatynib może przyczynić się do wystąpienia niedrożności naczyń nie został jak dotąd poznany. [143] Ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z niedrożnością naczyń jest zależne od dawki leku. [33] Podobnie, zależne od dawki wydaje się być również ryzyko występowania innych AE, w szczególności zapalenia trzustki oraz wysypki. [144] Stąd też w październiku 2013 r. wprowadzono zalecenia dotyczące redukcji dawki u pacjentów pozostających w badaniu PACE. Dawkę leku zmniejszono do 15 mg (pacjenci z CML-CP, którzy uzyskali MCyR) lub 30 mg (w przypadku braku MCyR u chorych z CML-AP oraz CML-BP). [145] Niemniej jednak kandydaci do terapii ponatynibem winni być ściśle monitorowani pod kątem czynników ryzyka okluzji naczyń, zarówno przed rozpoczęciem terapii, jak i w trakcie jej trwania.

Analiza profilu bezpieczeństwa dla komparatorów, obarczona jest znaczną niepewnością, przede wszystkim ze względu na fakt, iż przeprowadzono ją w populacji odmiennej od docelowej. Dodatkowo w pracy Koller 1997, oceniającej schemat hyper-CVAD, AE raportowano w sposób wybiórczy, ograniczając się do kilku rodzajów zdarzeń (ciężkiej neutropenii, epizodów gorączkowych oraz infekcji) i tylko do pierwszego cyklu chemioterapii, podczas, gdy zgodnie z protokołem badania zaplanowanych było 8 cykli. [103] W badaniach dotyczących schematu FLAM zaprezentowano pełniejszą ocenę AE, przy czym w dwóch z nich (Kern 2001, Koller 1999) obejmowała ona nie tylko chorych z ALL, ale także pacjentów z AML oraz CML-BP. U chorych z ALL (badanie Giebel 2006) najczęściej raportowanymi niehematologicznymi zdarzeniami stopnia ≥ 3 . były: infekcje (46%), nudności i wymioty (10%), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (8%), zaburzenia czynności wątroby (8%), niewydolność serca (6%) oraz biegunka (6%). Ciężką mielosupresję obserwowano u niemal wszystkich chorych, niezależnie od stosowanego schematu chemioterapii. [100–102]

Do głównych ograniczeń niniejszej analizy należą: brak badań dla komparatorów w populacji docelowej oraz niewielka liczebność próby, powodująca, że uzyskane wyniki obarczone są wysokim ryzykiem błędu losowego, co znacząco ogranicza ich wiarygodność i przydatność w ocenie efektywności klinicznej. Nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego dedykowanego ocenie efektywności ponatynibu u chorych z ALL(Ph+), co również ma swoje uzasadnienie w niewielkiej liczbie chorych z ALL(Ph+) po niepowodzeniu innych leków z grupy TKI.

Z uwagi na charakter dostępnych danych dotyczących leczenia ALL w ≥ 3 . linii terapii (wyłącznie badania nieporównawcze), siłę wszystkich przedstawionych dowodów naukowych według skali GRADE [95], zgodnie z wytycznymi Cochrane [146] ocenić należy jako niską lub bardzo niską. Ocenę niską przyznano wynikom badania PACE, natomiast bardzo niską wynikom wszystkich pozostałych badań z uwagi na znaczne rozbieżności z populacją docelową. Należy jednak wziąć pod uwagę, że już sam ALL jest chorobą ultraradką, a w tym przypadku populacja docelowa jest dodatkowo zawężona przez określenie fenotypu białaczki (Ph+, który stanowi ok 20%-30% wszystkich przypadków ALL [8]), a także

wcześniejsze niepowodzenie leczenia lub obecność mutacji T315I. W przypadku tak wąskiej populacji przeprowadzenie wiarygodnych badań porównawczych na odpowiednio dużej liczbie pacjentów jest niemożliwe. Ponatinib, podobnie jak dazatynib ma status leku sierocego [14, 147], zatem przy podejmowaniu decyzji refundacyjnej, bardziej niż efektywność kliniczna czy kosztowa, winna mieć znaczenie możliwość zapewnienia skutecznej terapii grupie pacjentów, dla których nie istnieją żadne opcje leczenia lub istniejące interwencje nie pozwalają na uzyskanie akceptowalnych efektów.

Dotychczas wszystkie agencje HTA oceniające zasadność finansowania ponatinibu, w tym SMC, HAS, TLV, PBAC oraz CADTH, wydały pozytywne rekomendacje dla refundacji tej terapii. [57–59, 61, 62] Większość rekomendacji dotyczy populacji zbieżnej ze wskazaniem rejestracyjnym leku. Jedynie agencja australijska zastosowała ograniczenie finansowania do chorych z obecnością mutacji T315I. Z kolei NICE z uwagi na niewielką liczebność populacji docelowej zaniechał przeprowadzania oceny efektywności klinicznej i kosztowej ponatinibu. [63] Pomimo braku formalnej oceny lek jest refundowany również w Wielkiej Brytanii, zarówno u chorych z CML, jak i ALL(Ph+), jednakże podobnie jak w Australii, warunkiem finansowania jest udokumentowana obecność mutacji T315I. [64]

Należy podkreślić, iż aktualnie w Polsce pacjenci z ALL(Ph+) z opornością lub nietolerancją dazatynibu całkowicie pozbawieni są możliwości skutecznego leczenia, przez co objęcie preparatu Iclusig® finansowaniem ze środków publicznych stanowi jedyną szansę na zatrzymanie postępu choroby i utrzymanie ich przy życiu.


15. BIBLIOGRAFIA

1. Gajewski P. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. Kraków 2013.
2. Giebel S. Ostre białaczki limfoblastyczne i choniaki limfoblastyczne *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych* Tom 2. Gdańsk 2013.
3. Giebel S., Piątkowska-Jakubas B., Adamczyk-Cioch M., Czyż A., Hałka J., Krawczyk-Kuliś M., Lech-Marańda E., Piszcz J., Stella-Hołowiecka B., Polakiewicz A., Hołowiecki J. (2011) Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia. *Hematologia* 2(1):33–41.
4. Harrison C.J. (2001) Acute lymphoblastic leukaemia. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 14(3):593–607.
5. Sefryńska I., Warzocha K. (2014) Raport z rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych w Polsce w latach 2004–2010 prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG). *Hematologia* 5(2):162–172.
6. Sefryńska I., Biliński P., Warzocha K. (2005) Epidemiologia ostrych białaczek. *Acta Haematologica Polonica* 36(3):269–281.
7. Enrico A., Milone J. (2013) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Philadelphia Positive (Ph1) (Incidence Classifications, Prognostic Factor in ALL Principles of ALL Therapy). InTech Dostęp: <http://www.intechopen.com/books/clinical-epidemiology-of-acute-lymphoblastic-leukemia-from-the-molecules-to-the-clinic/acute-lymphoblastic-leukemia-all-philadelphia-positive-ph1-incidence-classifications-prognostic-fact>.
8. Cioch M. (2011) Inhibitory kinazy tyrozynowej w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia. *Acta Haematologica Polonica* 42(2):109–115.
9. Dores G.M., Devesa S.S., Curtis R.E., Linet M.S., Morton L.M. (2012) Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood* 119(1.):
10. (2015) Krajowy Rejestr Nowotworów - współczynnik standaryzowany zgonów. Krajowy Rejestr Nowotworów.
11. (2015) Krajowy Rejestr Nowotworów - współczynnik zapadalności. Krajowy Rejestr Nowotworów.
12. (2012) Estimated incidence & mortality from leukaemia in both sexes, 2012. International Agency for Research on Cancer Dostęp: <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Cancer.aspx?Cancer=40> (15.10.2015).
13. (2012) Acute Lymphoblastic Leukaemia US Estimated Complete Prevalance (Including Counts). National Cancer Institute Dostęp: http://canques.seer.cancer.gov/cgi-bin/cq_submit?dir=prev2012&db=4&rpt=TAB&sel=1,3^11^11^1^8^0,88^0&y=Site^0,88&x=Statistic%20Type^1,3&dec=0,5&template=null (15.10.2015).
14. EMA. Committee for Orphan Medicinal Prod, ucts. Public summary of opinion on orphan designation B enzamide, 3-(2-imidazo[1,2-b]pyridazin-3-ylethynyl)-4-methyl -N-[4-[(4-methyl-piperaziny)methyl]-3-(trifluoromethyl)phenyl] for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. EMA/COMP/804144/2009 Rev.2. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/03/WC500075157.pdf.
15. Ono T, Miyawaki S, Kimura F, Kanamori H, Ohtake S, Kitamura K, Fujita H, Sugiura I, Usuki K, Emi N, Tamaki S, Aoyama Y, Kaya H, Naoe T, Tadokoro K, i in. (2011) BCR-ABL1 mutations in patients with imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemia by use of the PCR-Invader assay. *Leuk. Res.* 35(5):598–603.
16. Soverini S, Colarossi S, Gnani A, Rosti G, Castagnetti F, Poerio A, Iacobucci I, Amabile M, Abruzzese E, Orlandi E, Radaelli F, Ciccone F, Tiribelli M, di Lorenzo R, Caracciolo C, i in. (2006) Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *Clin. Cancer Res.* 12(24):7374–7379.
17. Soverini S, De Benedittis C, Papayannidis C, Paolini S, Venturi C, Iacobucci I, Luppi M, Bresciani P, Salvucci M, Russo D, Sica S, Orlandi E, Intermesoli T, Gozzini A, Bonifacio M, i in. (2014) Drug resistance and BCR-ABL kinase domain mutations in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia from the imatinib to the second-generation tyrosine kinase inhibitor era: The main changes are in the type of mutations, but not in the frequency of mutation involvement. *Cancer* 120(7):1002–1009.
18. (2015) Uchwała nr 13/2015/III Rady NFZ z dnia 15 września 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności NFZ za II kwartał 2015 r. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-132015iii,6359.html>.
19. Wniosek o objęciu refundacją leku Sprycel (dazatynib) w ramach programu lekowego „Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) ICD-10 C91.0”. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTMiT-OT-4351-24/2014. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/198/AWA/198_AWA_OT_4351_24_Sprycel_ALL_Ph_2014.09.26.pdf.
20. Pui C.H., Relling M.V., Downing J.R. (2004) Acute Lymphoblastic Leukemia. *The New England Journal of Medicine* (350):1535–1548.

21. Perez-Caro M., Sanchez-Garcia I. (2006) BCR-ABL and Human Cancer. *Apoptosis, Cell Signaling and Human Diseases: Molecular Mechanisms* 1.:
22. Wrzesień-Kuś A., Wierzbowska A., Robak T. (2003) Biologia i leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej Ph+/BCR-ABL+ u dorosłych. *Acta Haematologica Polonica* 34(1):21–33.
23. Onciu M. (2009) Acute lymphoblastic leukemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America* (23):655–674.
24. (2011) Wytyczne Pan Brimingham i NHS. Guideline for the Management of Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL) in Adults. Dostęp: http://www.birminghamcancer.nhs.uk/uploads/document_file/document/4dd389ee358e98267b00095c/guideline_for_the_management_of_acute_lymphoblastic_leukaemia_all_version_2_0.pdf.
25. NCI. (2015) Wytyczne NCI. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment—for health professionals. Dostęp: <http://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/adult-all-treatment-pdq#section/all>.
26. (2011) Wytyczne UHN. Princess Margaret Cancer Centre Clinical Practise Guidelines. Acute Lymphoblastic Leukemia. Dostęp: http://www.uhn.ca/PrincessMargaret/Health_Professionals/Programs_Departments/Leukemia/Documents/CPG_Leukemia_AcuteLymphoblasticLeukemia.pdf.
27. (2014) Wytyczne NCCN. Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 1.2014. Dostęp: <http://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/hematologic/english/all.pdf>.
28. Kyrzcz-Krzemień S, Giebel S. (2008) Postępy w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dorosłych. *Acta Haematologica Polonica* (4):631–638.
29. Jabbour E, Kantarjian H, Cortes J. (2015) Use of second- and third-generation tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia: an evolving treatment paradigm. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 15(6):323–334.
30. Giebel S. (2010) Leczenie chorych w starszym wieku z ostrą białaczką limfoblastyczną. *Hematologia* 1(1):41–48.
31. (2014) Wytyczne ACC. Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma - Adult. Dostęp: <http://www.mdanderson.org/education-and-research/resources-for-professionals/clinical-tools-and-resources/practice-algorithms/ca-treatment-all-adult-web-algorithm.pdf>.
32. (2014) Wytyczne ACS. Leukemia – Acute Lymphocytic (Adults). American Cancer Society Dostęp: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003109-pdf.pdf>.
33. (2013) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Ponatinib. EMA Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002695/WC500145646.pdf.
34. ASCO. (2014) Wytyczne ASCO. Leukemia - Acute Lymphocytic - ALL: Treatment Options. Dostęp: <http://www.cancer.net/cancer-types/leukemia-acute-lymphocytic-all/treatment-options>.
35. An X, Tiwari AK, Sun Y, Ding P-R, Ashby CR, Chen Z-S. (2010) BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in the treatment of Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia: a review. *Leuk. Res.* 34(10):1255–1268.
36. Żołnierowicz J, Kawiak J, Hoser G. (2010) Patogeneza przewlekłej białaczki szpikowej — od genu do terapii celowanej. *Hematologia* 1(3):195–218.
37. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, Cervantes F, Clark RE, Cortes JE, Guilhot F, Hjorth-Hansen H, Hughes TP, Kantarjian HM, Kim D-W, Larson RA, i in. (2013) European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 122(6):872–884.
38. Dawidowska M., Wachowiak J. (2007) Rozwój badań molekularnych w hematologii - monitorowanie minimalnej choroby resztkowej w ostrej białaczce limfoblastycznej i potransplantacyjnego chimeryzmu hematopoetycznego. *Nowiny Lekarskie* 76(3):282–291.
39. Pukownik E., Gil L., Styczyński J. (2014) Minimalna choroba resztkowa w ostrych białaczkach u dzieci i dorosłych. *Acta Haematologica Polonica* (45):330–339.
40. Ottmann O.G., Pfeifer H. (2009) Management of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *American Society of Hematology* (1):371–381.
41. Hoelzer D., Gökbüget N., Ottmann O., Pui C.H., Relling M.V., Appelbaum F.R., van Dongen J.J.M., Szczepański T. (2002) Acute Lymphoblastic Leukemia. *American Society of Hematology* 162–192.
42. PALG. (2012) Wytyczne PALG. Protokół leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dorosłych PALG ALL6.
43. (2014) Wytyczne NHS. Kent & Medway - Cancer. NHS Dostęp: The Management of Leukaemia Oncological Treatment Guidelines for the Management of Leukaemia & Pathway of Care (22.10.2015).
44. Charakterystyka produktu leczniczego. GLIVEC (imatynib). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000406/WC500022207.pdf.
45. (2009) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Sprycel. EMA Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000709/WC500056998.pdf.

46. (2009) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Cyklofosamid. Baxter Dostęp: http://baxter.com.pl/downloads/charakterystyki/Oncology/Endoxan_50mg.pdf (6.8.2015).
47. (2007) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Vincristin-Richter. Gedeon-Richter Dostęp: <http://onkologia-online.pl/upload/1/391/Vincristin-Richter.PDF> (6.8.2015).
48. (2008) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Adriblastyna. Pharmacia Italia Dostęp: http://onkologia-online.pl/upload/1/6/Adriblastyna_RD.pdf (6.8.2015).
49. (2008) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Pabi-Dexamethason. Polfa Pabianice Dostęp: <http://leki.urpl.gov.pl/files/PabiDexamethason.pdf> (6.8.2015).
50. (2010) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Fludara Oral. Genzyme Europe Dostęp: http://onkologia-online.pl/upload/1/156/Fludara_Oral.pdf (6.10.2015).
51. (2008) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Cytosar. Pfizer Dostęp: <http://onkologia-online.pl/upload/1/83/Cytosar.pdf> (16.6.2015).
52. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Mitoksantron. Alliance Pharma Dostęp: <http://bazalekow.info/mitoxantron-ap-5909991018252> (16.6.2015).
53. EMA. Committee for Orphan Medicinal Products. (2007) Public summary of opinion for orphan designation of dasatinib for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. EMEA/COMP/386781/2005 Rev.1. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006109.pdf.
54. EMA. Committee for Orphan Medicinal Products. (2015) Public summary of opinion for orphan designation of imatinib for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. EMA/COMP/244140/2005Rev.4. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006408.pdf.
55. Łanda K, Wendykowska K, Lis J, Adamski J. *Pricing. Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka*. Kraków/Warszawa 2009.
56. Bochenek T. (2013) Leki sieroce stosowane w chorobach rzadkich – wyzwanie dla współczesnych systemów opieki zdrowotnej. *Nowiny Lekarskie* 82(4):338–342.
57. (2015) Rekomendacja SMC w sprawie finansowania produktu Iclusig (ponatinib) w leczeniu CML oraz ALL(Ph+). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ponatinib__Iclusig__FINAL_March_2015_for_website.pdf.
58. (2015) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania produktu Iclusig (ponatinib) w leczeniu CML oraz ALL(Ph+). Dostęp: has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13118_ICLUSIG_PIC_INS_Avis2_CT13118.pdf.
59. (2015) Rekomendacja TLV w sprawie finansowania produktu Iclusig (ponatinib) w leczeniu CML oraz ALL(Ph+). Dostęp: http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2015/bes150327-iclusig.pdf.
60. (2014) Rekomendacja AWMSG w sprawie finansowania produktu Iclusig (ponatinib). Dostęp: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1163>.
61. (2015) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania produktu Iclusig (ponatinib). Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2015-07/web-outcomes-july-2015-positive-recommendations.pdf>.
62. (2015) Wstępna rekomendacja CADTH w sprawie finansowania produktu Iclusig (ponatinib). Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ponatinib_iclusig_cml_all_in_rec.pdf.
63. NICE. Ponatinib for treating chronic myeloid leukaemia. Consultation on Batch 33 draft remits and draft scopes and summary of comments and discussions at scoping workshops. Item 5. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/media/default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisals/Block-scoping-reports/Batch-33-block-scoping-report.pdf>.
64. NHS England. (2015) National Cancer Drugs Fund List. Version 5.1.
65. (2011) Rekomendacja nr 6/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 28 lutego 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (ALL Ph+) przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)” rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej. Dostęp: http://onkologia-online.pl/upload/12/17/RP_06_2011_Glivec_Filadelfia.pdf.
66. (2007) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania produktu Glivec (imatynib) w leczeniu ALL Ph (+). Dostęp: has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/glivec_ct_4005.pdf.
67. (2007) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania produktu Glivec (imatynib) w leczeniu ALL. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2007-07/2007-07-pbac-outcomes-positive-recommendations.pdf>.
68. (2014) Rekomendacja nr 221/2014 z dnia 6 października 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Sprycel (dasatynibum), tab. powł., 20 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909990621323; Sprycel (dasatynibum), tab. powł., 50 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909990621354; Sprycel (dasatynibum), tab. powł., 80 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990818631; Sprycel (dasatynibum), tab. powł., 100 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990671601; Sprycel (dasatynibum), tab. powł., 140 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990818655 stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie dazatyningiem

- ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (Ph+) (ICD - 10 C9 1.0)". Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/198/REK/RP_221_2014_Sprycel.pdf.
69. (2007) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania produktu Sprycel (dazatynib) w leczeniu PBSz oraz ALL (Ph+). Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/sprycel_ct_4070.pdf.
70. (2007) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania produktu Sprycel (dazatynib) w leczeniu ALL Ph (+). Dostęp: www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2007-07/2007-07-pbac-outcomes-positive-recommendations.pdf.
71. (2007) Rekomendacja SMC w sprawie finansowania produktu Sprycel (dazatynib) w leczeniu ALL Ph (+). Dostęp: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/dasatanib__Sprycel__ALL_FINAL_April_2007_for_website.pdf.
72. (2014) Rekomendacja nr 19/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie nilotynibu u we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD - 10: C91.0 , realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/282/REK/RP_19_2014_nilotynib.pdf.
73. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.66). Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2015/66/akt.pdf.
74. Propozycja programu lekowego. Leczenie ponatinibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (ICD-10 C91.0).
75. AOTM; Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA); Kraków-Warszawa kwiecień 2009. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf (2.2.2010).
76. (2012) Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Minister Zdrowia Dostęp: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/slajd?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=0019625>.
77. (2013) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Ponatinib. EMA Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002695/WC500145646.pdf.
78. EMA. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. Inklusig (ponatinib). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002695/WC500145649.pdf.
79. (2013) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Vincristine Teva. Teva Dostęp: http://tevamед.pl/products/Vincristine_Teva_INJ_SPC_2013_03_20.pdf (6.8.2015).
80. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Caelyx. EMA Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000089/WC500020180.pdf (6.8.2015).
81. (2007) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Doxorubicin-Ebewe. EBEWE Pharma Dostęp: <http://onkologia-online.pl/upload/1/105/Doxorubicin-Ebewe.pdf> (6.8.2015).
82. (2013) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Doxorubicin medac. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH Dostęp: <http://bazalekow.info/doxorubicin-medac-5909990859405> (8.6.2015).
83. (2013) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Doxorubicinum Accord. Accord Healthcare Limited Dostęp: <http://bazalekow.info/doxorubicinum-accord-5909991030599> (6.8.2015).
84. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Myocet. EMA Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000297/WC500031811.pdf (8.6.2015).
85. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Xorucin. Actavis Dostęp: http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/2/Xorucin_50mg_spc.pdf (6.8.2015).
86. (2010) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Fludalym. Actavis Dostęp: <http://bazalekow.info/fludalym-5909990683550> (6.10.2015).
87. (2014) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Fludarabine Teva. Teva Dostęp: http://tevamед.pl/products/Fludarabine_Teva_CON_SPC_2014_10_25.pdf (6.10.2015).
88. (2006) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Alexan. EBEWE Pharma Dostęp: <http://onkologia-online.pl/upload/1/12/Alexan.pdf> (16.6.2015).
89. (2013) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Cytarabine Kabi. Fresenius Kabi Oncology Dostęp: http://fresenius.pl/usr/itemserver/pdf/2011/leki-onkologiczne/Cytarabine%20Kabi_ChPL_24.07.2013.pdf (16.6.2015).

90. (2012) Charakterystyka Produktu Leczniczego. DepoCyte. EMA Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000317/WC500035649.pdf (16.6.2015).
91. Mitoxantron-Ebewe mitoxantronum) we wskazaniach: rak piersi z przerzutami, chłoniak nieziarniczy (typu non-Hodgkin), ostra białaczka nielimfocytowa u dorosłych, wtórna postępująca (SPMS) lub nawracająco-ustępująca (RRMS) postać stwardnienia rozsianego.. Analiza weryfikacyjna Nr AOTMiT-OT-4352-1/2015". Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/085/AWA/085_OT_4352_1_Mitoxantron-Ebewe_AWA_2015.08.21.pdf.
92. Ministerstwo zdrowia. informator o lekach. Dostęp: <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search>.
93. Minister Zdrowia. (2012) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 20 września 2012 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Dostęp: <http://dokumenty.rcl.gov.pl/D2012000110801.pdf> (16.6.2015).
94. Sutcliffe A. (2003) Quality of case series form. In: Preoperative tests: the use of routine preoperative tests for elective surgery guideline. Dostęp: <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byID&o=10919>.
95. Brozek J, Oxman A, Schunemann H. *GRADEpro*.
96. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, Ie CP, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE, Apperley JF, Khoury HJ, Talpaz M, DiPersio J, DeAngelo DJ, Abruzzese E, Rea D, Baccarani M, i in. (2013) A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N.Engl.J.Med.* 369(1533-4406 (Electronic)):1783–1796.
97. 
98. Cortes J, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J. Efficacy and safety of ponatinib in heavily pretreated leukemia patients in the PACE trial: 3-year results. *2015 ASCO Annual Meeting*; 2015; 33:suppl; abstr e18052.
99. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, Ie CP, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE, Apperley JF, Khoury HJ, Talpaz M, DiPersio JF, DeAngelo DJ, Abruzzese E, Rea D, Baccarani M, i in. (2014) Long-term follow-up of ponatinib efficacy and safety in the phase 2 PACE trial. *Blood* 124(21.):
100. Giebel S, Krawczyk-Kulis M, mczyk-Cioch M, Jakubas B, Palynyczko G, Lewandowski K, Dmoszynska A, Skotnicki A, Nowak K, Holowiecki J. (2006) Fludarabine, cytarabine, and mitoxantrone (FLAM) for the treatment of relapsed and refractory adult acute lymphoblastic leukemia. A phase study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG). *Ann Hematol.* 85(0939-5555 (Print)):717–722.
101. Kern W, Schleyer E, Braess J, Wittmer E, Ohnesorge J, Unterhalt M, Wormann B, Buchner T, Hiddemann W. (2001) Efficacy of fludarabine, intermittent sequential high-dose cytosine arabinoside, and mitoxantrone (FISHAM) salvage therapy in highly resistant acute leukemias. *Ann Hematol.* 80(0939-5555 (Print)):334–339.
102. Koller CA, Kantarjian HM, Feldman EJ, O'Brien S, Rios MB, Estey E, Keating M. (1999) A phase I-II trial of escalating doses of mitoxantrone with fixed doses of cytarabine plus fludarabine as salvage therapy for patients with acute leukemia and the blastic phase of chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 86(0008-543X (Print)):2246–2251.
103. Koller CA, Kantarjian HM, Thomas D, O'Brien S, Rios MB, Kornblau S, Murphy S, Keating M. (1997) The hyper-CVAD regimen improves outcome in relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 11(12):2039–2044.
104. Prezes URPL. (2013) Informacja Prezesa Urzędu z dnia 27.11.2013 r. dotycząca stanowiska Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) Europejskiej Agencji Leków (EMA) w sprawie poważnych zagrożeń związanych z występowaniem zatorowości tętniczej i żyłnej po zastosowaniu leku przeciwnowotworowego Iclusig. URPL Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/komunikaty-prezesa/informacja-prezesa-urzedu-z-dnia-27-11-2013-r-dotyczaca-stanowiska-komitetu-prac-europejskiej-agencji-lekow-w-sprawie-powaznych-zagrozen-zwiazanych-z-#>.
105. Prezes URPL. (2014) Informacja z dnia 2014.11.03 r. dotycząca stanowiska Europejskiej Agencji Leków (EMA) w sprawie podjęcie dalszych kroków w celu zminimalizowania ryzyka niedrożności naczyń krwionośnych w przypadku stosowania leku Iclusig. URPL Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/article/informacja-z-dnia-2014-11-03-r-dotyczaca-stanowiska-europejskiej-agencji-lekow-ema-w-sprawie-podjecie-dalszych-krokow-w-celu-zminimalizowania-ryzyka-n>.
106. (2013) European Medicines Agency recommends changes in use of leukaemia medicine Iclusig (ponatinib) in order to minimise risk of blood clots. EMA Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/11/WC500155451.pdf (26.5.2015).
107. (2014) European Medicines Agency recommends further measures to minimise risk of blood vessel blockage with Iclusig. EMA Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/10/WC500176331.pdf.
108. EMA. Opinions on safety variations July 2015 adopted at the CHMP meeting of 20-23 July 2015. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annex_to_CHMP_highlights/2015/07/WC500190954.pdf (7.8.2015).

109. FDA. (2015) FDA Drug Safety Communication: FDA asks manufacturer of the leukemia drug Iclusig (ponatinib) to suspend marketing and sales. Dostęp: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm373040.htm> (28.5.2015).
110. FDA. (2013) FDA Drug Safety Communication: FDA requires multiple new safety measures for leukemia drug Iclusig; company expected to resume marketing. FDA Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/ucm380607.pdf> (26.5.2015).
111. MHRA. (2014) Ponatinib (Iclusig ▼): risk of vascular occlusive events. MHRA Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/ponatinib-iclusig-risk-of-vascular-occlusive-events> (26.5.2015).
112. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/>.
113. European Medicines Agency. Dostęp: <http://www.ema.europa.eu/>.
114. U.S. Food and Drug Administration. Dostęp: <http://www.fda.gov/>.
115. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. Dostęp: <https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>.
116. (2006) Komunikat Bezpieczeństwa Vincristin. URPL Dostęp: http://www.urpl.gov.pl/system/files/PL/Produkty_lecznicze/PIKomunikatyArch/Vincristin_uletka_komunikat.pdf (10.8.2015).
117. (2012) Komunikat bezpieczeństwa Doksorubicyna. URPL Dostęp: http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/3773/original/Caelyx_DHCPL_29_10_2012.pdf.pdf?1353050732 (10.8.2015).
118. (2009) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Caelyx. EMA Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000089/WC500020180.pdf (10.8.2015).
119. (2011) Safety Information - Doxorubicin (doxorubicin hydrochloride) for injection. FDA Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm275489.htm> (8.10.2015).
120. (2012) Safety Information - Doxil (doxorubicin HCl liposome injection) for intravenous infusion, single dose vial: 20 mg/10 mL and 50 mg/25 mL. FDA Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safety-relateddruglabelingchanges/ucm323183.htm> (8.10.2015).
121. (2013) Safety Information. Doxil (Doxorubicin HCL) Liposome Injection 2013. FDA Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm368248.htm> (8.10.2015).
122. (2010) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Deksametazon. EMA Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001140/WC500095499.pdf (8.10.2015).
123. (2014) Drug Safety Update. Dexamethasone 4 mg/ml injection (Organon Laboratories Limited): reformulation with changes in name, concentration, storage conditions, and presentation. MHRA Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/dexamethasone-4-mg-ml-injection-organon-laboratories-limited-reformulation-with-changes-in-name-concentration-storage-conditions-and-presentation> (8.10.2015).
124. (2009) Safety Information. Fludara (fludarabine phosphate), 50 milligrams, for intravenous injection February 2009. FDA Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safety-relateddruglabelingchanges/ucm133054.htm> (8.10.2015).
125. (2009) Charakterystyka Produktu Leczniczego. DepoCyt. EMA Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000317/WC500035649.pdf (8.10.2015).
126. (2011) Safety Information. DepoCyt (cytarabine liposome injection). FDA Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm268834.htm> (8.10.2015).
127. (2012) Safety Information. Cytarabine for Injection, 1 gm/vial [Bedford Labs]: Recall: Risk of Lack of Sterility. FDA Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm293132.htm> (8.10.2015).
128. (2015) Safety Information. Injectable Products by Mylan: Recall - Presence of Particulate Matter. FDA Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm444517.htm> (8.10.2015).
129. (2013) Drug Alert. Hospira UK Limited Cytarabine Injection 100mg/ml (1g/10ml). MHRA Dostęp: <https://assets.digital.cabinet-office.gov.uk/media/5485abbded915d4c1000024d/con247096.pdf> (10.8.2015).
130. (2005) Letter for Healthcare Professional - Mitoxantrone. FDA Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm164682.pdf> (8.10.2015).
131. (2009) Safety Information. Novantrone (mitoxantrone HCl) Injection February 2009. FDA Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safety-relateddruglabelingchanges/ucm133055.htm> (8.10.2015).

132. (2010) Safety Information. Novantrone (mitoxantrone HCl) injection. FDA Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm219174.htm> (8.10.2015).
133. (2014) Safety Information. Mitoxantrone by Hospira: Recall - Confirmed Subpotency and Out-Of-Specification. FDA Dostęp: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm427967.htm> (8.10.2015).
134. Giebel S., Piątkowska-Jakubas B., Adamczyk-Cioch M., Czyż A., Hańka J., Krawczyk-Kuliś M., Lech-Marańda E., Piszcz J., Stella-Hołowiecka B., Polakiewicz A., Hołowiecki J. (2011) Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia. *Hematologia* 2(1):33–41.
135. Deininger MW, Shah NP, Cortes JE, Kim DW, Nicolini FE, Talpaz M, Baccarani M, Muller MC, Li J, Lustgarten S, Clackson T, Turner CD, Haluska FG, Hodgson G, Rivera VM, i in. (2014) Longer-term follow-up of the impact of baseline (BL) mutations on ponatinib response and end of treatment (EOT) mutation analysis in patients (PTS) with chronic phase chronic myeloid leukemia (CP-CML). *Haematologica* 99:533.
136. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, Bixby D, Mauro MJ, Flinn I, O'Hare T, Hu S, Narasimhan NI, Rivera VM, Clackson T, Turner CD, Haluska FG, Druker BJ, Deininger MW, i in. (2012) Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N.Engl.J.Med.* 367(1533-4406 (Electronic)):2075–2088.
137. Papayannidis C, Benedittis CD, Soverini S, Iacobucci I, Abbenante MC, Sartor C, Bochicchio MT, Ferrari A, Venturi C, Robustelli V, Di Rora AGL, Guadagnuolo V, Ottaviani E, Testoni N, Baldazzi C, i in. (2014) Ponatinib is well tolerated and active in patients with relapsed/refractory philadelphia positive leukemias: The Bologna experience. *Cancer Res.* 74(19.):
138. Papayannidis C, De BC, Soverini S, Iacobucci I, Abbenante MC, Sartor C, Bochicchio MT, Ferrari A, Venturi C, Robustelli V, Di Rora AGL, Guadagnuolo V, Ottaviani E, Testoni N, Baldazzi C, i in. (2013) Ponatinib is well tolerated and active in patients with relapsed/refractory philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ all) and advanced phase of chronic myelogenous leukemia (CML) harbouring T315I mutation: The bologna experience. *Blood* 122(21.):
139. Papayannidis C, Sartor C, Iacobucci I, Abbenante MC, Soverini S, De BC, Conficoni A, Bochicchio MT, Ferrari A, Guadagnuolo V, Ottaviani E, Testoni N, Baldazzi C, Luatti S, Parisi S, i in. (2013) Ponatinib is safe and active in patients with relapsed/refractory philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) harbouring T315I mutation: The Bologna experience. *Haematologica* 98:21.
140. Kyo T, Tojo A, Yamamoto K, Takahashi N, Nakamae H, Kobayashi Y, Tauchi T, Okamoto S, Miyamura K, Iwasaki H, Hatake K, Matsumura I, Usui N, Yanase K, Hu S, i in. (2014) Ponatinib safety and efficacy in Japanese patients with philadelphia positive leukemia: Update of a phase 1/2 study. *Blood* 124(21.):
141. Jeyakumar G, Kantarjian HM, Sweet KL, rana Yi CY, Jain N, Jabbour E, Quintas-Cardama A, O'Brien S, Walker B, Pierce SR, Kadia TM, Ravandi F, Pinilla J, Cortes JE. (2013) Expanded access program of ponatinib (AP24534) for patients (PTS) with refractory chronic myeloid leukemia (CML) or philadelphia chromosome-positive (PH+) acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* 122(21.):
142. Lipton JH, Deininger MWN, Lustgarten S, Turner CD, Rivera VM, Clackson T, Baccarani M, Cortes JE, Guilhot F, Hochhaus A, Hughes TP, Kantarjian HM, Shah NP, Talpaz M, Haluska FG. (2013) EPIC: A phase III randomized, open-label study of ponatinib versus imatinib in adult patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Journal of clinical oncology* 31(15.):
143. Valent P, Hadzijusufovic E, Schernthaner G-H, Wolf D, Rea D, le Coutre P. (2015) Vascular safety issues in CML patients treated with BCR/ABL1 kinase inhibitors. *Blood* 125(6):901–906.
144. Knickerbocker R, Dorer DJ, Haluska FG, Baccarani M, Cortes JE, Hochhaus A, Talpaz M. (2014) Impact of dose intensity of ponatinib on selected adverse events: Multivariate analyses from a pooled population of clinical trial patients. *Blood* 124(21.):
145. ARIAD Announces Long-Term Safety and Efficacy Data of Ponatinib from Phase 2 Pace Clinical Trial. Median Follow-Up Now Approximately 3.5 Years for Chronic Phase CML Patients. Dostęp: <http://www.businesswire.com/news/home/20150612005041/en/ARIAD-Announces-Long-Term-Safety-Efficacy-Data-Ponatinib#.VeBErJe2o2l>.
146. Higgins JP, Green S (red). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2015.
147. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. Sprycel (dasatynib). EMA Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000709/WC500056993.pdf.
148. Sanford DS, Kantarjian H, O'Brien S, Jabbour E, Cortes J, Ravandi F. (2015) The role of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev.Anticancer Ther.* 15(1744-8328 (Electronic)):365–373.
149. Shamroe CL, Comeau JM. (2013) Ponatinib: A new tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Ann Pharmacother.* 47(1542-6270 (Electronic)):1540–1546.
150. Price KE, Saleem N, Lee G, Steinberg M. (2013) Potential of ponatinib to treat chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia. *Onco Targets Ther.* 6(1178-6930 (Electronic)):1111–1118.

151. Landsburg DJ, Stadtmauer E, Loren A, Goldstein S, Frey N, Nasta SD, Porter DL, Tsai DE, Perl AE, Hexner EO, Luger S. (2013) Receipt of maintenance therapy is most predictive of survival in older acute lymphoblastic leukemia patients treated with intensive induction chemotherapy regimens. *Am.J.Hematol.* 88(1096-8652 (Electronic)):657–660.
152. Li Y, Zou D, Zhao Y, Wang J, Qiu L. (2009) Clinical characteristics and treatment outcome of adult acute lymphoblastic leukemia with t(4;11)(q21;q23) using a modified hyper-CVAD regimen. *Acta Haematol.* 122(1421-9662 (Electronic)):23–26.
153. Arteaga-Ortiz L, Buitron-Santiago N, Rosas-Lopez A, Rosas-Arzate G, rmengolt-Jimenez A, Aguayo A, Lopez-Karpovitch X, Crespo-Solis E. (2008) [Acute lymphoblastic leukemia: experience in adult patients treated with hyperCVAD and 0195 Protocol, at the Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion Salvador Zubiran. Cohort 2003-2007]. *Rev.Invest Clin.* 60(0034-8376 (Print)):459–469.
154. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Jeha S, Bueso-Ramos CE, Pierce S, Shan J, Koller C, Beran M, Keating M, Freireich EJ. (2004) Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 101(0008-543X (Print)):2788–2801.
155. Papayannidis C, Sartor C, Iacobucci I, Abbenante MC, Soverini S, De BC, Conficoni A, Bochicchio MT, Ferrari A, Guadagnuolo V, Ottaviani E, Testoni N, Baldazzi C, Luatti S, Parisi S, i in. (2013) Ponatinib is safe and active in patients with relapsed/refractory philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) harbouring T315I mutation: The Bologna experience. *Haematologica* 98:21.
156. Mauro M, Cortes J, Kantarjian H, Shah N, Bixby D, Flinn I, O'Hare T, Hu S, Rivera V, Clackson T, Turner C, Haluska F, Druker B, Deininger M, Talpaz M. (2013) Safety and durability of ponatinib in patients with philadelphia chromosome-positive (PH+) leukemia: Long-term follow-up of an ongoing phase 1 study. *Haematologica* 98:295–296.
157. Jabbour E, Kantarjian HM, Thomas DA, Ravandi F, Cortes JE, Faderl S, Pemmaraju N, Kadia TM, Garris RS, Garcia-Manero G, Borthakur G, Wierda WG, O'Brien SM. (2013) Phase II study of combination of hyperCVAD with ponatinib in frontline therapy of patients (pts) with Philadelphia chromosome (Ph) positive acute lymphoblastic leukemia (ALL) 94. *J.Clin.Oncol.* 31(15.):
158. Khoury HJ, Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, Le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE, Apperley J, Talpaz M, DiPersio JF, DeAngelo DJ, Abruzzese E, Rea D, Baccarani M, i in. (2013) Analysis of the cardiovascular risk profile of Ph+ leukemia patients treated with ponatinib 97. *J.Clin.Oncol.* 31(15.):
159. Neji HB, Abdennebi YB, Aissaoui L, Jeddi R, Zarrouk M, Benamor R, Kacem K, Lakhel RB, Ali ZB, Abid HB, Meddeb B. (2012) Adult ALL patients treated with pediatric inspired trials have unacceptable early death but better relapse free survival compared to adult trials: A Tunisian single center experience 116. *Blood* 120(21.):
160. Deininger MW, Cortes JE, Kantarjian HM, Shah N, Bixby D, Mauro MJ, Flinn IW, O'Hare T, Hu S, Dorer DJ, Rivera VM, Clackson T, Turner CD, Haluska FG, Druker BJ, i in. (2012) Long-term anti-leukemic activity of ponatinib in patients with philadelphia chromosome-positive leukemia: Updated results from an ongoing phase 1 study 117. *Blood* 120(21.):
161. Kantarjian HM, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, le CP, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE, Apperley J, Khoury HJ, Talpaz M, DiPersio JF, De AD, Abruzzese E, Rea D, Baccarani M, i in. (2012) Efficacy and safety of ponatinib in patients with accelerated phase or blast phase chronic myeloid leukemia (AP-CML or BP-CML) or philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (PH+ all): 12-month follow-up of the pace trial 118. *Blood* 120(21.):
162. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, le CP, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE, Apperley J, Khoury HJ, Talpaz M, DiPersio JF, DeAngelo DJ, Abruzzese E, Rea D, Baccarani M, i in. (2012) A pivotal phase 2 trial of ponatinib in patients with chronic myeloid leukemia (CML) and philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (PH+ALL) resistant or intolerant to dasatinib or nilotinib, or with the T315I BCR-ABL mutation: 12-month follow-up of the pace trial 119. *Blood* 120(21.):
163. Hochhaus A, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, le CP, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE, Apperley J, Khoury HJ, Talpaz M, DiPersio JF, DeAngelo D, Abruzzese E, Rea D, Baccarani M, i in. (2012) Molecular responses with ponatinib in patients with philadelphia chromosome positive (PH+) leukemia: Results from the pace trial 120. *Blood* 120(21.):
164. Mauro MJ, Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, le CP, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE, Apperley J, Khoury HJ, Talpaz M, DiPersio JF, DeAngelo DJ, Abruzzese E, Rea D, i in. (2012) Multivariate analyses of the clinical and molecular parameters associated with efficacy and safety in patients with chronic myeloid leukemia (CML) and philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (PH+ all) treated with ponatinib in the pace trial 121. *Blood* 120(21.):
165. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, Le Coutre PD, Chuah C, Nicolini FE, Paquette R, Apperley JF, DiPersio JF, Khoury HJ, Rea D, Talpaz M, DeAngelo DJ, Abruzzese E, Baccarani M, i in. (2011) Initial findings from the PACE trial: A pivotal phase 2 study of ponatinib in patients with CML and Ph+ ALL resistant or intolerant to dasatinib or nilotinib, or with the T315I mutation 162. *Blood* 118(21.):
166. Cortes J, Talpaz M, Bixby D, Deininger M, Shah N, Flinn IW, Mauro M, O'Hare T, Hu S, Kan R, Rivera VM, Clackson T, Haluska F, Kantarjian H. (2010) A Phase 1 trial of oral ponatinib (AP24534) in patients with

- refractory Chronic Myelogenous Leukemia (CML) and other hematologic malignancies: Emerging safety and clinical response findings 192. *Blood* 116(21.):
167. Cortes J, Talpaz M, Kantarjian HM, Shah NP, Bixby D, Flinn IW, O'Hare T, Hu S, Rivera V, Clackson T, Turner C, Haluska F, Druker BJ, Deininger MW, Mauro MJ. (2014) Longer-term follow-up of a phase 1 study of ponatinib in patients (PTS) with philadelphia chromosome-positive (Ph+) leukemias. *Haematologica* 99:335.
 168. Greer DM, Liewer S, Akhtari M. (2014) Hematologic safety data of single-agent ponatinib from a phase I and phase II trial in Philadelphia chromosome-positive (Ph+) CML/ALL patients 33. *J. Clin. Oncol.* 32(15.):
 169. Jabbour E, Kantarjian H, Thomas DA, Ravandi F, Cortes JE, Faderl SH, Pemmaraju N, Kadia TM, Garris R, Hillary P, Garcia-Manero G, Borthakur G, Wierda WG, O'Brien S. (2013) Phase II study of combination of Hyper-CVAD with ponatinib in front line therapy of patients (pts) with philadelphia chromosome (Ph) Positive acute lymphoblastic Leukemia (ALL) 65. *Blood* 122(21.):
 170. Jabbour E, Kantarjian HM, Thomas DA, Sasaki K, Ravandi F, Cortes JE, Pemmaraju N, Kadia T, Garris R, Garcia-Manero G, Borthakur G, Wierda WG, O'Brien S. (2014) Phase II study of combination of hypercvad with ponatinib in front line therapy of patients (pts) with philadelphia chromosome (Ph) positive acute lymphoblastic leukemia (ALL) 14. *Blood* 124(21.):
 171. Jabbour E, Kantarjian H, Thomas D, Ravandi F, Cortes J, Hoehn D, Pemmaraju N, Kadia T, Garris R, Garcia-Manero G, Borthakur G, Wierda W, O'Brien S. (2014) Phase II study of combination of hypercvad with ponatinib in front line therapy of patients (PTS) with philadelphia chromosome (Ph) positive acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Haematologica* 99:258–259.
 172. Jeyakumar G, Kantarjian HM, Sweet KL, rana Yi CY, Jain N, Jabbour E, Quintas-Cardama A, O'Brien S, Walker B, Pierce SR, Kadia TM, Ravandi F, Pinilla J, Cortes JE. (2013) Expanded access program of ponatinib (AP24534) for patients (PTS) with refractory chronic myeloid leukemia (CML) or philadelphia chromosome-positive (PH+) acute lymphoblastic leukemia (ALL) 67. *Blood* 122(21.):
 173. Kyo T, Tojo A, Yamamoto K, Takahashi N, Nakamae H, Kobayashi Y, Tauchi T, Okamoto S, Miyamura K, Iwasaki H, Hatake K, Matsumura I, Usui N, Yanase K, Hu S, i in. (2014) Ponatinib safety and efficacy in Japanese patients with philadelphia positive leukemia: Update of a phase 1/2 study 16. *Blood* 124(21.):
 174. Le Coutre PD, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, Paquette R, Chuah C, Nicolini FE, Apperley JF, Khoury HJ, Talpaz M, DiPersio JF, DeAngelo D, Abruzzese E, Rea D, Baccarani M, Muller M, i in. (2014) Ponatinib in patients (PTS) with philadelphia chromosome-positive (Ph+) leukemias resistant or intolerant to dasatinib or nilotinib, or with the t315i mutation: Longer-term follow-up of the pace trial. *Haematologica* 99:334.
 175. Mauro MJ, Cortes JE, Hochhaus A, Baccarani M, Hughes TP, Guilhot F, Deininger MW, Kantarjian HM, Shah NP, Bixby D, Flinn I, Lustgarten S, Rivera VM, Haluska FG, Clackson T, i in. (2014) Ponatinib efficacy and safety in patients with the T315I mutation: Long-term follow-up of phase 1 and phase 2 (PACE) trials 18. *Blood* 124(21.):
 176. Nicolini FE, Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, Le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, Apperley JF, Khoury HJ, Talpaz M, DiPersio JF, DeAngelo DJ, Abruzzese E, Rea D, Baccarani M, i in. (2014) Clinical impact of dose modification and dose intensity on response to ponatinib in patients (PTS) with philadelphia chromosome-positive (Ph+) leukemias. *Haematologica* 99:334.
 177. Nicolini FE, DeAngelo DJ, Abruzzese E, Apperley JF, Holyoake TL, Larson RA, Lustgarten S, Rivera VM, Clackson T, Conlan MG, Haluska FG, Talpaz M, Cortes JE. (2015) Ponatinib for chronic myeloid leukemia (CML) and philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) with history of stem cell transplantation (SCT): Efficacy and safety results of the PACE trial. *Bone Marrow Transplantation* 50:S490.
 178. Papayannidis C, De BC, Soverini S, Iacobucci I, Abbenante MC, Sartor C, Bochicchio MT, Ferrari A, Venturi C, Robustelli V, Di Rora AGL, Guadagnuolo V, Ottaviani E, Testoni N, Baldazzi C, i in. (2013) Ponatinib is well tolerated and active in patients with relapsed/refractory philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ all) and advanced phase of chronic myelogenous leukemia (CML) harbouring T315I mutation: The bologna experience 68. *Blood* 122(21.):
 179. Talpaz M, Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, Bixby D, Flinn I, O'Hare T, Hu S, Rivera VM, Clackson T, Turner CD, Haluska FG, Druker BJ, Deininger MW, Mauro MJ. (2014) Long-term follow-up of a phase 1 study of ponatinib in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia (CP-CML) 19. *Blood* 124(21.):
 180. Talpaz M, Cortes JE, Kantarjian HM, Shah NP, Bixby DL, Flinn I, O'Hare T, Hu S, Rivera VM, Clackson T, Turner CD, Haluska FG, Druker BJ, Deininger MWN, Mauro MJ. (2014) Longer-term follow up of a phase 1 study of ponatinib in patients (pts) with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) leukemias 34. *J. Clin. Oncol.* 32(15.):
 181. Lee HJ, O'Brien S, Kantarjian HM, Ravandi F, Faderl S, Koller C, Konopleva M, Verstovsek S, Kadia T, Garcia-Manero G, Borthakur G, Wierda WG, Burger JA, Thomas DA, Cortes JE. (2011) Outcome of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia (ALL) with relapse after tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy 157. *Blood* 118(21.):

16. SPIS TABEL

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodny z PICO	14
Tabela 2.	Liczba zgłoszonych zachorowań na ostre białaczki u dorosłych w latach 2004-2010	16
Tabela 3.	Standaryzowane współczynniki zapadalności i zgonów dla kodu C91 (białaczka limfoblastyczna) w latach 2003-2012	16
Tabela 4.	Częstość występowania mutacji T315I u pacjentów z ALL(Ph+) po niepowodzeniu TKI ..	17
Tabela 5.	Świadczenia w programie lekowym leczenia dazatynibem ALL narastająco od początku roku do końca II kwartału 2015 r. – sprawozdanie z działalności w II kwartale 2015 roku (dane NFZ).....	18
Tabela 6.	Informacje ekspertów – pacjenci z ALL(Ph+) po niepowodzeniu terapii imatynibem.....	18
Tabela 7.	Oszacowanie liczebności populacji docelowej	19
Tabela 8.	Etapy leczenia ALL(Ph+).....	21
Tabela 9.	Wpływ mutacji BCR-ABL1 na potencjał inhibicyjny leków z grupy TKI [37]	22
Tabela 10.	Grupy ryzyka w ALL [1]	23
Tabela 11.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu ALL(Ph+).....	25
Tabela 12.	Dawkowanie poszczególnych interwencji w okresie przedleczenia, indukcji, konsolidacji oraz podtrzymywania dla pacjentów z ALL w rozróżnieniu na poszczególne grupy wiekowe [2]	28
Tabela 13.	Zestawienie produktów leczniczych zarejestrowanych w Polsce w leczeniu ALL (stan na 1 września 2015 r.).....	31
Tabela 14.	Podsumowanie rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT oraz zagraniczne agencje HTA	33
Tabela 15.	Szczegółowy opis rekomendacji finansowych wydanych przez agencje HTA.....	34
Tabela 16.	Status refundacyjny leków dostępnych w Polsce w leczeniu ALL (stan na 1 listopada 2015 r.) [73].....	36
Tabela 17.	Uzasadnienie wyboru komparatorów dla ponatinibu w leczeniu ALL(Ph+) po niepowodzeniu dazatynibu.....	39
Tabela 18.	Badania włączone do analizy klinicznej.....	61
Tabela 19.	Charakterystyka metodyki w badaniach włączonych do analizy klinicznej.....	69
Tabela 20.	Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do analizy klinicznej	70
Tabela 21.	Wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie ponatinibem u chorych z ALL(Ph+) w badaniu PACE	71
Tabela 22.	Wyniki dotyczące przeżycia u chorych z ALL(Ph+) leczonych ponatinibem	72
Tabela 23.	Działania niepożądane ogółem u pacjentów leczonych ponatinibem w badaniu PACE ...	73
Tabela 24.	AE związane z leczeniem z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia u pacjentów z ALL(Ph+) w badaniu PACE.....	74
Tabela 25.	Działania niepożądane związane z niedrożnością naczyń u pacjentów z CML oraz ALL(Ph+) w badaniu PACE.....	75
Tabela 26.	Liczba zdarzeń niepożądanych związanych z niedrożnością naczyń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat u pacjentów z ALL(Ph+) w przeliczeniu na 100 pacjento-lat z badania PACE	77
Tabela 27.	Odpowiedź na leczenie u pacjentów z ALL leczonych schematem hyper-CVAD.....	78
Tabela 28.	Odpowiedź na leczenie u pacjentów z ALL leczonych FLAM.....	79
Tabela 29.	Pozostałe punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie u pacjentów z ALL leczonych FLAM	80
Tabela 30.	Przeżywalność u pacjentów z ALL leczonych hyper-CVAD	80
Tabela 31.	Przeżywalność u pacjentów z ALL leczonych FLAM.....	81
Tabela 32.	Poszczególne rodzaje zdarzeń niepożądanych u pacjentów z ALL leczonych hyper-CVAD	81
Tabela 33.	Mediana czasu do odnowy hematologicznej u pacjentów z ALL leczonych FLAM.....	82
Tabela 34.	Niehematologiczne zdarzenia niepożądane u pacjentów z ALL leczonych FLAM w badaniu Giebel 2006.....	82

Tabela 35.	Niehematologiczne zdarzenia niepożądane u pacjentów z ALL oraz AML leczonych FLAM w badaniu Kern 2001	83
Tabela 36.	Niehematologiczne zdarzenia niepożądane u pacjentów z ALL, AML oraz CML-BP leczonych FLAM w badaniu Koller 1999	84
Tabela 37.	Zestawienie wyników dotyczących skuteczności poszczególnych opcji z uwzględnieniem populacji.....	85
Tabela 38.	Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania omówionych wyżej leków wydane przez UPRL, EMA, FDA i MHRA.....	94
Tabela 39.	Strategia wyszukiwania w bazie Medline/Biomed Central (przez PubMed).....	117
Tabela 40.	Strategia wyszukiwania w bazie CENTRAL The Cochrane Library.....	118
Tabela 41.	Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE	119
Tabela 42.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych zajmujących się hematologią oraz towarzystw onkologicznych.....	120
Tabela 43.	Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy klinicznej (skala NICE).....	131
Tabela 44.	Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy	131
Tabela 45.	AE z podziałem na zdarzenia występujące u $\geq 10\%$ pacjentów (lub AE w stopniu ≥ 3 . raportowane u $\geq 1\%$ leczonych) w badaniu PACE	133
Tabela 46.	SAE występujące podczas leczenia u $\geq 1\%$ pacjentów w badaniu PACE	136
Tabela 47.	Dodatkowe badania dla ponatynibu (opublikowane wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych).....	138
Tabela 48.	Badania w toku dla ponatynibu według rekordów ClinicalTrials.gov (US National Institutes of Health).....	140
Tabela 49.	Formularz do oceny wiarygodności badań włączonych do analizy klinicznej (skala NICE)	141
Tabela 50.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych	141
Tabela 51.	Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii	141
Tabela 52.	Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami	142

17. SPIS ILUSTRACJI

Rysunek 1. Leczenie chorych na ALL(Ph+) < 55 r.ż. wg protokołu PALG ALL6	27
Rysunek 2. Leczenie chorych na ALL(Ph+) > 55 r.ż. wg protokołu PALG ALL6	28
Rysunek 3. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA.....	61
Rysunek 4. Odsetek pacjentów z ALL(Ph+) z odpowiedzią na leczenie ponatinibem w populacji ogólnej oraz w poszczególnych podgrupach w badaniu PACE	72

18. ANEKS

18.1. Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej

Tabela 39.
Strategia wyszukiwania w bazie Medline/Biomed Central (przez PubMed)

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
1.	"Acute Lymphoblastic Leukemia" OR "Acute Lymphocytic Leukemia" OR "Acute Lymphoid Leukemia"	22670
2.	Ph+ OR "Ph +" OR "Philadelphia chromosome-positive" OR "Philadelphia chromosome positive" OR "Ph Positive" OR "Philadelphia positive" OR "Philadelphia-positive" OR "bcr-abl-positive" OR "bcr-abl positive"	10271126
3.	#1 AND #2	13884
4.	Ponatinib OR "Ponatin b"[Supplementary Concept] OR Iclusig OR "AP24534"	215
5.	hyperCVAD OR hyper-CVAD OR „hyper CVAD” OR CVAD OR CHOD	510
6.	Cyclophosphamide OR Cytophosphane OR "Cyclophosphamide Monohydrate" OR Cyclophosphane OR "Cyclophosphamide Anhydrous" OR Cytophosphan OR Endoxan OR Neosar OR Procytox OR Sendoxan OR Cytosan	64166
7.	Dexamethasone OR Hexadecadrol OR Methylfluorprednisolone OR Decameth OR Decaspray OR Dexasone OR Dexpak OR Maxidex OR Millicorten OR Oradexon OR Decaject OR Hexadrol	60346
8.	Doxorubicin OR "Doxorubicin Hydrochloride" OR Farmiblastina OR R bodoxo OR Rubex OR Adriamycin OR Adriblastin OR Adriblastina OR Adriblastin OR Adriblastin OR Adriblastine OR Adrimedac OR DOXO-cell OR Doxolem OR Doxorubicina OR Doxorubicine OR Doxotec OR Myocet OR Onkodox	59573
9.	Vincristine OR "Vincristine Sulfate" OR Leurocristine OR Vincrisul OR Vintec OR Cellcristin OR Oncovin OR Oncovine OR Onkocristin OR Vincasar OR Farmistin OR Vincristin OR Citomid	27566
10.	#6 AND #7 AND #8 AND #9	802
11.	#5 OR #10	1080
12.	FLAM OR FIS-HAM OR FLAN	606
13.	Fludarabine OR "Fludarabine Phosphate" OR F-ara-AMP OR "fludarabine monophosphate" OR "9 beta-D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine monophosphate" OR FaraAMP OR Fludara OR Beneflur OR Vidarabine OR 9-beta-D-Arabinofuranosyladenine OR "9 beta D Arabinofuranosyladenine" OR "Adenine Arabinoside" OR "alpha-Ara A" OR "alpha Ara A" OR alpha-D-Arabinofuranosyladenine OR "alpha D Arabinofuranosyladenine" OR Ara-A OR Arabinofuranosyladenine OR Arabinosyladenine OR "beta-Ara A" OR "beta Ara A" OR 9-beta-Arabinofuranosyladenine OR "9 beta Arabinofuranosyladenine" OR "Ara A" OR Vira-A OR "Vira A" OR ViraA	6695
14.	Cytarabine OR Arabinosylcytosine OR "Cytosine Arabinoside" OR Arabinofuranosylcytosine OR Aracytidine OR Aracytine OR "beta-Ara C" OR Cytonal OR Cytosar OR Cytosar-U OR "Cytosar U" OR CytosarU OR Ara-C OR "Cytarabine Hydrochloride"	17769
15.	Mitoxantrone OR DHAQ OR Mitozantrone OR Mitroxone OR "Mitoxantrone Hydrochloride" OR Pralifan OR "Mitoxantrone Acetate" OR Novantrone OR Novantron OR Ralenova OR Onkotrone	5550
16.	#13 AND #14 AND #15	82
17.	#12 OR #16	680
18.	#4 OR #11 OR #17	1971

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
19.	#18 AND #3	73

Data przeszukania: 15 lipca 2015

Tabela 40.
Strategia wyszukiwania w bazie CENTRAL The Cochrane Library

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
1.	"Acute Lymphoblastic Leukemia" OR "Acute Lymphocytic Leukemia" OR "Acute Lymphoid Leukemia"	1464
2.	"Philadelphia chromosome-positive" OR "Philadelphia chromosome positive" OR "Ph Positive" OR "Philadelphia positive" OR "Philadelphia-positive" OR "bcr-abl-positive" OR "bcr-abl positive"	407
3.	#1 AND #2	67
4.	Ponatinib OR "Ponatin b" OR Iclusig OR "AP24534"	10
5.	hyperCVAD OR hyper-CVAD OR "hyper CVAD" OR CVAD OR CHOD	47
6.	Cyclophosphamide OR Cytophosphane OR "Cyclophosphamide Monohydrate" OR Cyclophosphane OR "Cyclophosphamide Anhydrous" OR Cytophosphan OR Endoxan OR Neosar OR Procytox OR Sendoxan OR Cytosan	8045
7.	Dexamethasone OR Hexadecadrol OR Methylfluorprednisolone OR Decameth OR Decaspray OR Dexasone OR Dexpak OR Maxidex OR Millicorten OR Oradexon OR Decaject OR Hexadrol	5730
8.	Doxorubicin OR "Doxorubicin Hydrochloride" OR Farmiblastina OR R bodoxo OR Rubex OR Adriamycin OR Adriblastin OR Adriblastina OR Adriblastine OR Adriablastin OR Adriablastine OR Adrimedac OR DOXO-cell OR Doxolem OR Doxorubicina OR Doxorubicine OR Doxotec OR Myocet OR Onkodox	5976
9.	Vincristine OR "Vincristine Sulfate" OR Leurocristine OR Vincrisul OR Vintec OR Cellcristin OR Oncovin OR Oncovine OR Onkocristin OR Vincasar OR Farmistin OR Vincristin OR Citomid	3318
10.	#6 AND #7 AND #8 AND #9	202
11.	#5 OR #10	236
12.	FLAM OR FIS-HAM OR FLAN	36
13.	Fludarabine OR "Fludarabine Phosphate" OR F-ara-AMP OR "fludarabine monophosphate" OR "9 beta-D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine monophosphate" OR FaraAMP OR Fludara OR Beneflur OR Vidarabine OR 9-beta-D-Arabinofuranosyladenine OR "9 beta D Arabinofuranosyladenine" OR "Adenine Arabinoside" OR "alpha-Ara A" OR "alpha Ara A" OR alpha-D-Arabinofuranosyladenine OR "alpha D Arabinofuranosyladenine" OR Ara-A OR Arabinofuranosyladenine OR Arabinosyladenine OR "beta-Ara A" OR "beta Ara A" OR 9-beta-Arabinofuranosyladenine OR "9 beta Arabinofuranosyladenine" OR "Ara A" OR Vira-A OR "Vira A" OR ViraA	758
14.	Cytarabine OR Arabinosylcytosine OR "Cytosine Arabinoside" OR Arabinofuranosylcytosine OR Aracytidine OR Aracytine OR "beta-Ara C" OR Cytoral OR Cytosar OR Cytosar-U OR "Cytosar U" OR CytosarU OR Ara-C OR "Cytarabine Hydrochloride"	1952
15.	Mitoxantrone OR DHAQ OR Mitozantrone OR Mitroxone OR "Mitoxantrone Hydrochloride" OR Pralifan OR "Mitoxantrone Acetate" OR Novantrone OR Novantron OR Ralenova OR Onkotrone	1068
16.	#13 AND #14 AND #15	24
17.	#12 OR #16	60
18.	#4 OR #11 OR #17	300
19.	#18 AND #3	7

Data przeszukania: 15 lipca 2015

Tabela 41.
Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE

Lp.	Zapytanie / słowa kluczowe	Wynik
1.	'acute lymphoblastic leukemia' OR 'acute lymphocytic leukemia' OR 'acute lymphoid leukemia' AND [embase]/lim	48966
2.	ph+ OR 'ph +' OR 'philadelphia chromosome-positive' OR 'philadelphia chromosome positive' OR 'ph positive' OR 'philadelphia positive' OR 'philadelphia-positive' OR 'bcr-abl-positive' OR 'bcr-abl positive' AND [embase]/lim	411531
3.	#1 AND #2 AND [embase]/lim	2979
4.	ponatinib OR iclusig OR 'ap24534' AND [embase]/lim	920
5.	hypercvad OR 'hyper cvad' OR cvad OR chod AND [embase]/lim	878
6.	cyclophosphamide OR cytophosphane OR 'cyclophosphamide monohydrate' OR cyclophosphane OR 'cyclophosphamide anhydrous' OR cytophosphan OR endoxan OR neosar OR procytox OR sendoxan OR cytoxan AND [embase]/lim	169806
7.	dexamethasone OR hexadecadrol OR methylfluorprednisolone OR decameth OR decaspray OR dexasone OR dexpak OR maxidex OR millicorten OR oradexon OR decaject OR hexadrol AND [embase]/lim	117383
8.	doxorubicin OR 'doxorubicin hydrochloride' OR farmiblastina OR ribodoxo OR rubex OR adriamycin OR adriblastin OR adriblastina OR adriblastine OR adriablastin OR adriablastine OR adrimedac OR 'doxo cell' OR doxolem OR doxorubicina OR doxorubicine OR doxotec OR myocet OR onkodox AND [embase]/lim	142313
9.	vincristine OR 'vincristine sulfate' OR leurocristine OR vincrisul OR vintec OR cellcristin OR oncovin OR oncovine OR onkocristin OR vincasar OR farmistin OR vincristin OR citomid AND [embase]/lim	85797
10.	#6 AND #7 AND #8 AND #9	6997
11.	#5 OR #10	7616
12.	flam OR 'fis ham' OR flan AND [embase]/lim	455
13.	fludarabine OR 'fludarabine phosphate' OR 'f ara amp' OR 'fludarabine monophosphate' OR '9 beta-d-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine monophosphate' OR faraamp OR fludara OR beneflur OR vidarabine OR '9 beta d arabinofuranosyladenine' OR 'adenine arabinoside' OR 'alpha-ara a' OR 'alpha ara a' OR 'alpha d arabinofuranosyladenine' OR arabinofuranosyladenine OR arabinosyladenine OR 'beta-ara a' OR 'beta ara a' OR '9 beta arabinofuranosyladenine' OR 'ara a' OR 'vira a' OR viraa AND [embase]/lim	24822
14.	cytarabine OR arabinosylcytosine OR 'cytosine arabinoside' OR arabinofuranosylcytosine OR aracytidine OR aracytine OR 'beta-ara c' OR cytonal OR cytosar OR 'cytosar u' OR cytosaru OR 'ara c' OR 'cytarabine hydrochloride' AND [embase]/lim	49472
15.	mitoxantrone OR dhaq OR mitozantrone OR mitroxone OR 'mitoxantrone hydrochloride' OR pralifan OR 'mitoxantrone acetate' OR novantrone OR novantron OR ralenova OR onkotrone AND [embase]/lim	19584
16.	#13 AND #14 AND #15	1413
17.	#12 OR #16	1858
18.	#4 OR #11 OR #17	9993
19.	#18 AND #3	315
Data przeszukania: 15 lipca 2015		

Tabela 42.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych zajmujących się hematologią oraz towarzystw onkologicznych

Nazwa towarzystwa	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania	Data przeszukania
American Society of Hematology	ponatinib	2	13 X 2015
	Iclusig	0	
	Hyper-CVAD	1	
	FLAM AND leukaemia	0	
	FLAM AND leukemia	0	
	FIS-HAM	0	
European Haematology Association	ponatinib	0	13 X 2015
	Iclusig	0	
	Hyper-CVAD	0	
	FLAM AND leukaemia	0	
	FLAM AND leukemia	2	
	FIS-HAM	0	
British Society for Haematology	ponatinib	0	13 X 2015
	Iclusig	0	
	Hyper-CVAD	0	
	FLAM AND leukaemia	8	
	FLAM AND leukemia	3	
	FIS-HAM	0	
American Society of Clinical Oncology	ponatinib	91	13 X 2015
	Iclusig	5	
	Hyper-CVAD	57	
	FLAM AND leukaemia	0	
	FLAM AND leukemia	6	
	FIS-HAM	0	
European Cancer Organization	ponatinib	0	13 X 2015
	Iclusig	0	
	Hyper-CVAD	0	
	FLAM AND leukaemia	0	
	FLAM AND leukemia	0	
	FIS-HAM	0	
European Organization for Research and Treatment of Cancer	ponatinib	0	13 X 2015
	Iclusig	0	
	Hyper-CVAD	0	
	FLAM AND leukaemia	1	
	FLAM AND leukemia	0	

Nazwa towarzystwa	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania	Data przeszukania
The European Society for Medical Oncology	FIS-HAM	0	13 X 2015
	ponatinib	2	
	Iclusig	1	
	Hyper-CVAD	0	
	FLAM AND leukaemia	69	
	FLAM AND leukemia	27	
	FIS-HAM	0	
European Society of Oncology Pharmacy Practice	ponatinib	0	13 X 2015
	Iclusig	0	
	Hyper-CVAD	0	
	FLAM AND leukaemia	0	
	FLAM AND leukemia	0	
	FIS-HAM	0	
Polskie Towarzystwo Onkologiczne	ponatinib	0	13 X 2015
	ponatynib	3	
	Iclusig	3	
	Hyper-CVAD	0	
	FLAM AND białaczka	0	
	FIS-HAM	0	
Polska Unia Onkologii	ponatinib	0	13 X 2015
	ponatynib	0	
	Iclusig	0	
	Hyper-CVAD	0	
	FLAM AND białaczka	2	
	FIS-HAM	0	

18.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy

18.2.1. Badania dla ponatinibu

PACE (Cortes 2013)	
Wieloośrodkowe badanie kliniczne otwarte II fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ponatinibu w dawce 45 mg u pacjentów z CML oraz ALL (Ph+) . Z uwagi na cel niniejszej analizy przedstawiona zostanie wyłącznie charakterystyka pacjentów z ALL (Ph+) . Badanie w toku. Planowane zakończenie w 2020 roku.	
Kryteria włączenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 18 lat, 2. ALL Ph(+) 3. oporność lub brak tolerancji na dazatynib/nilotynib lub pojawienie się mutacji T315I w trakcie terapii jakimkolwiek TKI, 4. ≤ 2 pkt. w skali ECOG, 5. możliwość wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu, 6. ≥ 3 mies. oczekiwanej długości życia, 7. wystarczająco poprawne funkcjonowanie nerek (kreatynina w surowicy $< 1,5 \times$ ULN), 8. wystarczająco poprawne funkcjonowanie wątroby (całkowita bilirubina $1,5 \times$ ULN, ALT i AST $2,5 \times$ ULN lub $5 \times$ ULN przy zajęciu wątroby, czas protrombinowy $1,5 \times$ ULN), 9. prawidłowa funkcja trzustki (lipaza $\leq 1,5 \times$ ULN oraz amylaza $\leq 1,5 \times$ ULN), 10. QTcF ≤ 450 ms (mężczyźni) i ≤ 470 ms (kobiety), 11. kobiety w wieku rozrodczym: negatywny wynik testu ciążowego oraz stosowanie skutecznej metody antykoncepcji. 	
Kryteria wyłączenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Stosowanie TKI ≥ 7 dni przed rozpoczęciem przyjmowania PON lub pacjenci, którzy nie wyzdrowieli po doświadczeniu AE (> 1. stopnia, z wyjątkiem łysienia) spowodowanym wcześniej przyjmowanymi preparatami, 2. Przyjmowanie kortykosteroidów w ciągu 24 godzin przed pierwszą dawką ponatinibu, winkrystyny w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką ponatinibu lub innego typu chemioterapii w ciągu 14 dni od pierwszej dawki ponatinibu 3. Niewyleczenie działań niepożądanych (z wyjątkiem łysienia) spowodowanych stosowaniem wcześniejszych leków 4. autologiczny lub allogeniczny SCT w przeciągu < 60 dni przed przystąpieniem do badania; oznaki GVHD lub GVHD wymagająca terapii immunosupresyjnej, 5. przyjmowanie preparatów, o których wiadomo, że powodują <i>Torsades de Pointes</i>, 6. konieczność stosowania terapii immunosupresyjnej (z wyjątkiem krótkich serii kortykosteroidów), 7. wcześniejsze stosowanie ponatinibu, 8. MaHR, 9. aktywna choroba ośrodkowego układu nerwowego, 10. istotne lub aktywne schorzenia kardiowaskularne, w tym arytmia komorowa lub istotna klinicznie arytmia przedsionkowa, przebyty zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa lub zastoinowa niewydolność serca w przeciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem przyjmowania ponatinibu, 11. istotne zaburzenia krzepnięcia niezwiązane z ALL Ph(+), 12. zapalenie trzustki lub nadużywanie alkoholu w wywiadzie, 13. niekontrolowana hipertrójglicydemia (trójglicerydy > 450 mg/dL), 14. zespół złego wchłaniania lub inne zaburzenia mogące wpływać na wchłanianie leku, 15. inne pierwotne nowotwory w przeciągu 3 lat przed badaniem (z wyłączeniem raka skóry niebędącego czerniakiem , raka szyjki macicy <i>in situ</i> lub kontrolowanego raka gruczołu krokowego), 16. ciąża lub karmienie piersią, 17. duży zabieg chirurgiczny w przeciągu 14 dni przed rozpoczęciem przyjmowania ponatinibu, 18. aktywna infekcja (w tym zakażenie wirusem HIV, HBV, HCV), 19. jakiegokolwiek inne schorzenie lub choroba, które w opinii badacza zagrażałyby bezpieczeństwu pacjenta lub wpływały na ocenę bezpieczeństwa ocenianego preparatu. 	
POPULACJA	
Liczebność	32
Wiek pacjentów w latach – mediana (zakres)	62 (20–80)
Czas od diagnozy – mediana (zakres) [lata]	1,5 (0,5–7,8)
Wcześniejsze użycie ≥ 2 TKI	26 (81%)
Wcześniejsze użycie ≥ 3 TKI	13 (41%)

PACE (Cortes 2013)		
Liczba wcześniej stosowanych zarejestrowanych TKI	1	6 (19%)
	2	14 (44%)
	3	12 (38%)
	4	0
Rodzaj wcześniej stosowanego TKI	Imatynib	27 (84%)
	Dazatynib	30 (94%)
	Nilotynib	13 (41%)
Łączny czas wcześniejszych terapii TKI w latach – mediana (zakres)		1,2 (0,1–8,2)
Oporność na dazatynib lub nilotynib		27 (90%)
Brak tolerancji na dazatynib lub nilotynib		2 (7%)
Inna wcześniej stosowana terapia	Cytarabina	14 (44%)
	SCT	9 (28%)
Status cytogenetyczny na początku badania	CCyR	2 (6%)
	PCyR	8 (25%)
	mniej niż PCyR	20 (62%)
Najlepsza uzyskana odpowiedź na leczenie dazatynibem lub nilotynibem	MaHR lub lepiej	13 (43%)
	MCyR lub lepiej	8 (27%)
	MMR	5 (17%)
Ocena w skali ECOG	0	11 (34%)
	1	17 (53%)
	2	4 (13%)
SCHEMAT BADANIA		
Dawka [mg]	45 (możliwe zmniejszenie do 30 lub 15 w przypadku wystąpienia AE)	
Schemat dawkowania	OD	
Kointerwencje	BSC w tym transfuzje krwi lub jej składników	
Interwencje niedozwolone	chemioterapeutyki, immunoterapia, modyfikatory odpowiedzi biologicznej, radioterapia, operacja i/lub systemowa terapia hormonalna inne leki lub wyroby badane preparaty powodujące <i>Torsades de Pointes</i> , środki ziołowe lub preparaty OTC zawierające składnik ziołowy w przebiegu 2 tyg. przed przyjęciem pierwszej dawki operacje w trybie planowym wymagające pobytu w szpitalu.	
Okres interwencji	do stwierdzenia progresji choroby lub do wystąpienia AE prowadzącego do przerwania leczenia. Mediana (zakres): 6 (0,1-19)	
Okres obserwacji	OI + 30 (±7) dni	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IVA	
Ocena wg NICE	7/8	

PACE (Cortes 2013)	
Utrata pacjentów z badania	31 (38%) <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby 17 (53%) • działania niepożądane 2 (6%) • śmierć 5 (16%) • brak skuteczności 4 (12%) • decyzja lekarza 1 (3%) • wycofanie zgody 1 (3%) • inne 1 (3%)
I° punkt końcowy	MaHR w przeciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia.
Sponsor badania	Ariad Pharmaceuticals
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • CCyR lub PCyR z MCyR • analiza transkryptu BCR-ABL, • badanie pod kątem mutacji T315I, • MMR, • czas do osiągnięcia odpowiedzi, • przeżycie wolne od progresji, • przeżycie całkowite, • bezpieczeństwo (CTCAE v4.0).

18.2.2. Badania dla komparatorów

Żadne z badań dla komparatorów nie odpowiadało populacji docelowej w odniesieniu do wcześniejszej terapii za pomocą TKI oraz w odniesieniu do obecności chromosomu Filadelfia. Z tego względu zdecydowano się uwzględnić również dostępne badania w populacji pacjentów z ALL, leczonych za pomocą chemioterapii w chematach FLAM lub hiper-CVAD po niepowodzeniu wcześniejszych terapii.

Kern 2001	
Wieloośrodkowe badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo chemioterapii w schemacie FLAM u pacjentów z ALL i AML po niepowodzeniu intensywnej chemioterapii I i II linii. Ze względu na cel niniejszej analizy uwzględniono wyłącznie pacjentów z ALL.	
Kryteria włączenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 18 lat, 2. ALL – zdiagnozowana na podstawie kryteriów FAB (French-American-British group) 3. oporność lub brak tolerancji na ≥ 2 linie intensywnej chemioterapii I i II linii 4. leczenie w ośrodkach przeprowadzających badanie w okresie pomiędzy lutym 1992 a lipcem 1997 5. pacjenci wysokiego ryzyka 	
Kryteria wyłączenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. przebyte choroby hematologiczne 2. przebyte wtórne białaczki 3. przebyty autologiczny lub allogeniczny SCT 4. choroba niedokrwienna serca 5. niewydolność serca 6. kardiomiopatia 7. ciężkie nadciśnienie tętnicze 8. nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych: AST, ALT, AP >3 razy przekraczające normę, bilirubina całkowita >2.0 mg/dl 9. zaburzenie czynności nerek: poziom kreatyniny w osoczu >2.0 mg/dl 10. ciężkie infekcje 11. ciąża 	
POPULACJA	
Liczebność	10

Kern 2001		
Wiek pacjentów w latach – mediana (zakres)	29 (22-56)	
Status choroby	1 nawrót	4 (40%)
	2 nawrót	3 (30%)
	3 nawrót	1 (10%)
	4 nawrót	1 (10%)
	Brak odpowiedzi	1 (10%)
Wczesny pierwszy nawrót choroby	3 (30%)	
Obecność chromosomu Filadelfia	1 (10%)	
Czas trwania ostatniej CR – mediana (zakres) [mies.] ^a	5 (2-30)	
SCHEMAT BADANIA		
Interwencja	FLAM	
Dawka [mg/m ²]	Fludarabina	15
	AraC	750
	Mitoksantron	10
Schemat dawkowania	Fludarabina	co 12 h w dniach 1, 2, 8 i 9 przed podaniem AraC
	AraC	co 3 h w dniach 1, 2, 8, i 9 w postaci 45-min wlewu ^b
	Mitoksantron	w dniach 3, 4, 10, i 11 w postaci 30-min wlewu
Kointerwencje	<ul style="list-style-type: none"> • G-CSF w dawce 5 µg/kg podskórnie, od dnia 14. do regeneracji neutrofilów • Glikokortykoidy w postaci kropli do oczu co 6 h, rozpoczynając przed pierwszą dawką AraC, kontynuując do 24h po ostatniej dawce AraC, w celu zapobiegania zapaleniu spojówek i światłowstrętowi spowodowanymi stosowaniem AraC • Profilaktyka przeciwbakteryjna: Kotrimoksazol w dawce 960 mg doustnie 3 razy dziennie, Siarczan kolastyny w dawce 2 miliony jednostek doustnie 4 razy dziennie Amfoterycyna B w postaci zawiesiny w dawce 40 mg doustnie 6 razy dziennie 	
Interwencje niedozwolone	bd	
Okres interwencji	bd	
Okres obserwacji	bd	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IVA	
Ocena wg NICE	7/8	
Utrata pacjentów z badania	bd	
I ^o punkt końcowy	CR	
Sponsor badania	bd	

Kern 2001

Parametry podlegające ocenie w badaniu

- Brak odpowiedzi (NR)
- Wczesny zgon (ED)
- Przeżycie wolne od choroby
- Przeżycie całkowite
- Czas do niepowodzenia leczenia
- Analiza bezpieczeństwa
- Czas trwania remisji
- Przeżycie

- a) Dane dotyczą 9 pacjentów, którzy uzyskali wcześniej CR.
b) Odpowiada to 2 dziennym dawkom o wielkości 3 g/m² AraC.

Giebel 2006

Wieloośrodkowe badanie II fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo chemioterapii w schemacie FLAM u pacjentów z ALL po niepowodzeniu wcześniejszej terapii

Kryteria włączenia

1. Wiek 16-60 lat
2. ALL
3. oporność pierwotna lub wtórna
4. wczesny pierwszy nawrót choroby (<12 mies.), drugi nawrót lub nawrót po autologicznym lub allogenicznym SCT, bez względu na czas trwania CR

Kryteria wyłączenia

1. ciężkie zaburzenia czynności wątroby, nerek, płuc lub serca
2. ciąża
3. rozpoznana nadwrażliwość na fludarabinę, AraC lub mitoksantron

POPULACJA

Liczebność	50	
Wiek pacjentów w latach – mediana (zakres)	31 (18-60)	
Płeć (% mężczyzn)	52	
Obecność chromosomu Filadelfia	14 (28%)	
Status choroby	1 nawrót	28 (56%)
	≥2 nawrót	4 (8%)
	Oporność pierwotna	13 (26%)
	Oporność wtórna (podczas nawrotu)	5 (10%)
Liczba wcześniejszych linii chemioterapii	1	35 (70%)
	2	11 (22%)
	≥3	4 (8%)
SCT	allogeniczny	3 (6%)
	autologiczny	10 (20%)
Wskaźnik Karnofsky'ego – mediana (zakres)	80 (30-100)	
Liczba WBC (x10⁹/l) – mediana (zakres)	6.5 (1.1-590)	
Liczba WBC >30*10⁹/l	8 (16%)	
Liczba neutrofilii (x10⁹/l) – mediana (zakres)	3.5 (0-18.8)	
Liczba neutrofilii <0.5*10⁹/l	9 (18%)	

Giebel 2006		
	OUN	2 (4%)
Zajęcie organów	Wątroba	10 (20%)
	Śledziona	10 (20%)
	Śródpiersie	3 (6%)
	Obwodowe węzły chłonne	4 (8%)
SCHEMAT BADANIA		
	Interwencja	FLAM
Dawka [mg/m²]	Fludarabina	15
	AraC	100
	Mitoksantron	10
Schemat dawkowania	Fludarabina	co 12 h w dniach 1, 2, 8 i 9 przed podaniem AraC w postaci 30-min wlewu
	AraC	co 30 h w dniach 1, 2, 8, i 9 w postaci 45-min wlewu ^b
	Mitoksantron	w dniach 3 i 10 w postaci 20-min wlewu
	Kointerwencje	<ul style="list-style-type: none"> • Transfuzje erytrocytów i płytek krwi • G-CSF • Antybiotyki podawane dożylnie
	Interwencje niedozwolone	bd
	Okres interwencji	Czas trwania 1 cyklu: 10 dni (brak danych nt. liczby cykli)
	Okres obserwacji	15 miesięcy
OCENA WIARYGODNOŚCI		
	Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IVA
	Ocena wg NICE	6/8
	Utrata pacjentów z badania	bd
	I^o punkt końcowy	CR
	Sponsor badania	bd
	Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Wczesny zgon (ED) • Zgon aplastyczny • Przeżycie wolne od choroby • Przeżycie całkowite • Analiza bezpieczeństwa • Czas trwania CR

Koller 1999	
Badanie I-II fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo chemioterapii w schemacie FLAM u pacjentów z ALL, AML lub CML w fazie blastycznej (BP) po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	
Kryteria włączenia	

Koller 1999

1. Wiek >15 lat
2. ALL
3. oporność na wcześniejszą terapię (brak remisji po 2 cyklach standardowej terapii indukującej lub 1 kursie terapii indukującej z wysoką dawką cytarabiny) lub nawrót choroby (po osiągnięciu remisji: prawidłowa ilość komórek szpiku kostnego, komórki krwiotwórcze zajmują $\geq 30\%$ powierzchni przekroju poprzecznego, blasty <5%, płytki krwi $\geq 100 \times 10^9/L$, granulocyty $\geq 1 \times 10^9/L$)
4. pacjenci leczeni pomiędzy kwietniem 1992 r., a majem 1993 r.
5. pozytywny wynik testu na końcową transferazę deoksynukleotydylową (TdT) w >40% komórek blastycznych aspiracji szpiku kostnego
6. brak pozytywnego wyniku testu na mieloperoksydazę (MPO) w komórkach blastycznych aspiracji szpiku kostnego
7. prawidłowa czynność wątroby i nerek: bilirubina, kreatynina <2.0 mg/Dl
8. frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $\geq 50\%$ zmierzona przez skaner serca i/lub echokardiogram
9. Udzielenie zgody pisemnej przez pacjenta

Kryteria wyłączenia

bd

POPULACJA

Liczebność		12
Wiek pacjentów w latach – mediana (zakres)		45 (18-81) ^a
Wiek	≤45	28 (51%) ^a
	>45	27 (49%) ^a
Płeć (% mężczyzn)		49 ^a
Sprawność wg skali ECOG	0-1	38 (69%) ^a
	2-4	17 (31%) ^a
Liczba wcześniejszych linii terapii	1	5 (42%)
	2	2 (17%)
	3	2 (17%)
	≥4	3 (25%)
Status choroby	Oporność pierwotna	6 (21%) ^b
	Pierwsza CR ≤6 mies.	9 (31%) ^b
	Pierwsza CR: 6-12 mies.	9 (31%) ^b
	Pierwsza CR >1 rok	5 (13%) ^b
SCHEMAT BADANIA		
Interwencja		FLAM
Dawka [mg/m ²]	Fludarabina	30
	AraC	1000
	Mitoksantron	40/50/60
Schemat dawkowania	Fludarabina	w godzinach 20, 44 i 68 przed podaniem AraC, w postaci 30-min wlewu
	AraC	w godzinach 24, 48 i 72 w postaci 2-godz wlewu
	Mitoksantron	w godzinach 0, 26, 50 i 74 w 4 równych dawkach w postaci 15-min wlewu

Koller 1999	
Kointerwencje	<p>W cyklach 2., 4., 6. oraz 8. podawano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metotreksat w dawce 1g/m² (w postaci 24-godz wlewu dożylnego w dniu 1), • Cytarabina w dawce 3 g/m² (1 g/m² dla pacjentów >60 lat) w postaci 2-godz wlewu dożylnego co 12 godzin, w 4 dawkach, w dniach 2 i 3 • Leukoworyna w dawce 50 mg dożylnie co 6 godzin, rozpoczynając od 12 godzin po zakończeniu przyjmowania metotreksatu, aż do momentu gdy poziom metotreksatu we krwi będzie <0.1 µM • G-CSF
Interwencje niedozwolone	bd
Okres interwencji	Czas trwania 1 cyklu: 21 dni lub do odnowy hematologicznej, zgodnie z protokołem zaplanowano 8 cykli
Okres obserwacji	bd
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IVA
Ocena wg NICE	6/8
Utrata pacjentów z badania	bd
I° punkt końcowy	CR
Sponsor badania	bd
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Wczesny zgon (ED) • Zgon aplastyczny • Zgon z >20% naciekiem białaczkowym • Oporność pierwotna i wtórna • Czas do osiągnięcia CR • Analiza bezpieczeństwa

a) Dane dotyczą łącznej liczby pacjentów z ALL, AML i BP CML (N=55)

b) Dane dotyczą łącznej liczby pacjentów z ALL i AML (N=29)

Koller 1997	
Badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo chemioterapii w schemacie Hyper-CVAD u pacjentów z ALL po niepowodzeniu wcześniejszej terapii	
Kryteria włączenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. ALL (diagnoza potwierdzona przez morfologię krwi, negatywny wynik testu na peroksydazę, pozytywny wynik testu na końcową transferazę deoksynukleotydomową i/lub obecność antygenu CALLA) 2. nawrót choroby 3. pacjenci leczeni pomiędzy kwietniem 1992 r., a listopadem 1995 r. 4. błastry: ≥30% w szpiku kostnym lub >10 000/µl we krwi obwodowej 5. 0-2 pkt. w skali ECOG 6. prawidłowa czynność nerek i wątroby 7. udzielenie zgody pisemnej przez pacjenta 	
Kryteria wyłączenia	
bd	
POPULACJA	
Liczebność	66
Wiek pacjentów w latach – mediana	32
Wiek ≥40	21 (32%)

Koller 1997		
Obecność chromosomu Ph		10 (15%)
Sprawność wg skali ECOG	0-1	56 (85%)
	2	10 (15%)
Liczba wcześniejszych linii terapii	1	50 (76%)
	2	9 (14%)
	≥3	7 (11%)
Czas trwania pierwszej remisji	≤6 mies.	28 (42%)
	>6 mies.	38 (58%)
SCHEMAT BADANIA		
Interwencja		Hyper-CVAD
Dawka	Cyklofosfamid	300 mg/m ²
	Winkrystyna	2 mg
	Doksorubicyna	50 mg/m ²
	Deksametazon	40 mg
Schemat dawkowania	Cyklofosfamid	w dniach 1-3 w postaci 2-godz wlewu dożylnego w 6 dawkach co 12 godzin
	Winkrystyna	w dniach 4 i 11 dożylnie
	Doksorubicyna	w dniu 4 w postaci 2-godz wlewu dożylnego
	Deksametazon	w dniach 1-4 i 11-14 dożylnie lub doustnie
Kointerwencje	<ul style="list-style-type: none"> • Metotreksat w dawce 1g/m² w postaci 24-godz wlewu dożylnego w dniu 1 • Cytarabina w dawce 3 g/m² (1 g/m² dla pacjentów >60 lat) w postaci 2-godz wlewu dożylnego co 12 godzin, w 4 dawkach, w dniach 2 i 3 • Leukoworyna wapnia w dawce 50 mg dożylnie co 6 godzin, rozpoczynając od 12 godzin po zakończeniu przyjmowania metotreksatu, aż do momentu gdy poziom metotreksatu we krwi będzie <0.1 μM • G-CSF w dawce 5 μg/kg podskórnie 2 razy dziennie, rozpoczynając od 24 godzin po zakończeniu chemioterapii, aż do momentu gdy całkowita liczba leukocytów będzie ≥30 000/μl • Terapia podtrzymująca: merkaptopuryna w dawce 50 mg doustnie 3 razy dziennie i metotreksat w dawce 20 mg/m² dożylnie raz na tydzień 	
Interwencje niedozwolone	bd	
Okres interwencji	bd	
Okres obserwacji	bd	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTM)	IIIC	
Ocena wg NICE	5/8	
Utrata pacjentów z badania	bd	
I° punkt końcowy	CR	
Sponsor badania	bd	

Koller 1997	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Remisja częściowa (PD) • Wczesny zgon • Zgon podczas indukcji • Oporność pierwotna i wtórna • OS • DFS • Analiza bezpieczeństwa

18.3. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy klinicznej

Tabela 43.
Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy klinicznej (skala NICE)

Ocena	PACE	Kern 2001	Giebel 2006	Koller 1999	Koller 1997
1 Czy badanie było wieloośrodkowe?	1	1	1	0	0
2 Czy cel / hipoteza badania został jasno określony?	1	1	1	1	1
3 Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1	1	0	0
4 Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	0	1	1
5 Czy badanie było prospektywne?	1	1	1	1	1
6 Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	1	0	0	0
7 Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1	1
8 Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1	0	1	1	0
Suma	7	7	6	5	4

18.4. Definicje poszczególnych punktów końcowych

Tabela 44.
Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy

PK	Definicja	Badanie
Odpowiedź hematologiczna		
Większa odpowiedź hematologiczna (MaHR)	<ul style="list-style-type: none"> • Całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR): WBC \leqULN, płytki krwi $<450\ 000/\text{mm}^3$ dla CP-CML lub $<100\ 000/\text{mm}^3$ dla AP/BP-CML, bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) $\geq 1000/\text{mm}^3$ dla AP/BP-CML, brak obecności blastów lub promielocytów we krwi obwodowej, odsetek mielocytów wraz z metamielocytami we krwi obwodowej $<5\%$, odsetek bazofilii we krwi obwodowej $<5\%$, brak pozaszpikowego rozwoju choroby (w tym brak hepatomegalii lub splenomegalii) lub brak objawów białaczki (NEL): WBC \leqULN; brak blastów lub promielocytów we krwi obwodowej; blasty w szp ku kostnym $\leq 5\%$, odsetek mielocytów wraz z metamielocytami we krwi obwodowej $<5\%$; odsetek bazofilii we krwi obwodowej $<5\%$; brak pozaszpikowego rozwoju choroby (w tym brak hepatomegalii lub splenomegalii); jeden z następujących kryteriów: płytki krwi $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$ i $<100\ 000/\text{mm}^3$ lub ANC $\geq 500/\text{mm}^3$ i $<1000/\text{mm}^3$ 	PACE

PK	Definicja	Badanie
Remisja całkowita (CR)	Prawidłowy komórkowy szpik kostny z prawidłowymi elementami erytroidalnymi i mieloidalnymi, mieloblasty <5%, płytki krwi >100,000/ μ l, granulocyty >1,500/ μ l przez przynajmniej 4 tygodnie	Kern 2001
	Prawidłowy komórkowy szpik kostny, komórki krwiotwórcze zajmują \geq 30% powierzchni przekroju poprzecznego, blasty <5%, płytki krwi \geq 100*10 ⁹ /L, granulocyty \geq 1*10 ⁹ /L	Koller 1999
Remisja częściowa (PR)	Prawidłowe wartości komórek krwi obwodowej dla CR, mieloblasty w szpiku kostnym 5-25% / Prawidłowe wartości komórek szpiku kostnego dla CR, nieprawidłowe ilości komórek krwi obwodowej (granulocytów i/lub płytek krwi)	Kern 2001
Brak odpowiedzi (NR)	Obecność blastów białaczkowych w szpiku kostnym lub krwi lub nawrót białaczki w przeciągu 4 tygodni od początkowej odpowiedzi	Kern 2001
Odpowiedź cytogenetyczna		
Całkowita odpowiedź cytogenetyczna (CCyR)	Brak metafaz Ph+	PACE
Częściowa odpowiedź cytogenetyczna (PCyR)	1% do 35% metafaz Ph+	PACE
Większa odpowiedź cytogenetyczna (MCyR)	Całkowita odpowiedź cytogenetyczna (CCyR) i częściowa odpowiedź cytogenetyczna (PCyR)	PACE
Przeżycie		
Wczesna śmierć (ED)	Zgon w przeciągu 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia, bez wystąpienia nawrotu białaczki	Kern 2001
Przeżycie całkowite (OS)	Czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zgonu (dla badania Giebel 2006: lub do czasu ostatniej kontroli dla osób, które przeżyły)	Kern 2001
		Giebel 2006
		PACE
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	Czas od przyjęcia pierwszej dawki leku aż do spełnienia kryteriów progresji lub wystąpienia zgonu	PACE
Przeżycie wolne od choroby (DFS)	Czas od wystąpienia CR do nawrotu choroby lub zgonu w okresie remisji (dla badania Giebel 2006: lub do czasu ostatniej kontroli osób, które przeżyły i pozostały w CR)	Kern 2001
		Giebel 2006
Progresja	Zgon albo wzrost blastów we krwi obwodowej lub szpiku kostnym w okresie 4 tygodni.	PACE

18.5. Dodatkowe wyniki dotyczące ponatinibu z badania PACE

18.5.1. Poszczególne rodzaje AE

Tabela 45.

AE z podziałem na zdarzenia występujące u $\geq 10\%$ pacjentów (lub AE w stopniu ≥ 3 . raportowane u $\geq 1\%$ leczonych) w badaniu PACE

Działanie niepożądane	Ogółem N=449		BP-CML/Ph+ ALL N=94	
	Wszystkie stopnie	Stopień ≥ 3	Wszystkie stopnie	Stopień ≥ 3
AE ogółem				
Liczba pacjentów z ≥ 1 AE	448 (99,8)	391 (87,1)	94 (100,0)	86 (91,5)
Infekcje i zakażenia pasożytnicze				
Ogółem	280 (62,4)	89 (19,8)	58 (61,7)	33 (35,1)
Infekcja górnych dróg oddechowych	49 (10,9)	3 (0,7)	8 (8,5)	1 (1,1)
Zapalenie nosogardzieli	45 (10,0)	0	3 (3,2)	0
Zakażenie dróg moczowych	43 (9,6)	5 (1,1)	4 (4,3)	1 (1,1)
Zapalenie płuc	38 (8,5)	28 (6,2)	12 (12,8)	8 (8,5)
Zapalenie tkanki łącznej	18 (4,0)	6 (1,3)	7 (7,4)	2 (2,1)
Posocznica	11 (2,4)	11 (2,4)	6 (6,4)	6 (6,4)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone				
Ogółem	81 (18,0)	55 (12,2)	33 (35,1)	27 (28,7)
Progresja nowotworu	40 (8,9)	39 (8,7)	23 (24,5)	23 (24,5)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Ogółem	143 (31,8)	93 (20,7)	47 (50,0)	40 (42,6)
Anemia	100 (22,3)	67 (14,9)	29 (30,9)	26 (27,7)
Gorączka neutropeniczna	23 (5,1)	23 (5,1)	16 (17,0)	16 (17,0)
Leukocytoza	14 (3,1)	8 (1,8)	3 (3,2)	3 (3,2)
Pancytopenia	9 (2,0)	8 (1,8)	4 (4,3)	4 (4,3)
Metabolizm i zaburzenia odżywiania				
Ogółem	187 (41,6)	59 (13,1)	46 (48,9)	19 (20,2)
Zmniejszony apetyt	57 (12,7)	2 (0,4)	15 (16,0)	0
Hipokalemia	38 (8,5)	8 (1,8)	15 (16,0)	5 (5,3)
Hiperurykemia	29 (6,5)	11 (2,5)	7 (7,4)	4 (4,3)
Hiperglikemia	27 (6,0)	9 (2,0)	5 (5,3)	2 (2,1)
Hipokalcemia	26 (5,8)	8 (1,7)	10 (10,6)	4 (4,3)
Hipofosfatemia	25 (5,6)	6 (1,3)	6 (6,4)	3 (3,2)
Hiponatremia	21 (4,7)	12 (2,6)	3 (3,2)	0
Odwodnienie	18 (4,0)	9 (2,0)	4 (4,3)	3 (3,2)

Działanie niepożądane	Ogółem N=449		BP-CML/Ph+ ALL N=94	
	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3
Zaburzenia psychiczne				
Ogółem	101 (22,5)	5 (1,1)	24 (25,5)	2 (2,1)
Bezsенność	48 (10,7)	0	10 (10,6)	0
Zaburzenia układu nerwowego				
Ogółem	268 (59,7)	48 (10,7)	44 (46,8)	9 (9,6)
Ból głowy	164 (36,5)	10 (2,2)	27 (28,7)	2 (2,1)
Zawroty głowy	51 (11,4)	1 (0,2)	4 (4,3)	0
Omdlenie	7 (1,6)	5 (1,1)	0	0
Zaburzenia serca				
Ogółem	118 (26,3)	57 (12,7)	30 (31,9)	16 (17,1)
Migotanie przedsionków	26 (5,8)	13 (2,9)	9 (9,6)	4 (4,3)
Dławica piersiowa	19 (4,2)	5 (1,1)	2 (2,1)	0
Wysięk osierdziowy	17 (3,8)	4 (0,8)	7 (7,4)	2 (2,1)
Ostry zawał mięśnia sercowego / zawał mięśnia sercowego	16 (3,6)	14 (3,1)	2 (2,1)	2 (2,1)
Niewydolność serca	11 (2,4)	10 (2,2)	4 (4,3)	4 (4,3)
Zastoinowa niewydolność serca	11 (2,4)	8 (1,7)	3 (3,2)	2 (2,2)
Choroba wieńcowa	11 (2,4)	9 (2,0)	1 (1,1)	0
Tachykardia	11 (2,4)	1 (0,2)	7 (7,4)	1 (1,1)
Kołatanie serca	9 (2,0)	0	1 (1,1)	0
Bradykardia	7 (1,6)	2 (0,4)	1 (1,1)	0
Bradykardia zatokowa	5 (1,1)	1 (0,2)	0	0
Zaburzenia naczyniowe				
Ogółem	186 (41,4)	75 (16,7)	32 (34,0)	15 (16,0)
Nadciśnienie	118 (26,3)	43 (9,6)	20 (21,3)	7 (7,4)
Niedociśnienie	12 (2,7)	5 (1,1)	4 (4,3)	2 (2,1)
Choroba okluzyjna tętnic obwodowych	12 (2,7)	10 (2,2)	0	0
Zakrzepica żył głębokich	10 (2,2)	5 (1,1)	3 (3,2)	2 (2,1)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Ogółem	230 (51,2)	38 (8,4)	59 (62,8)	13 (13,8)
Kaszel	73 (16,3)	0	13 (13,8)	0
Duszność	73 (16,3)	13 (2,9)	14 (14,9)	3 (3,2)
Wysięk w opłucnej	34 (7,6)	6 (1,3)	14 (14,9)	1 (1,1)
Zatorowość płucna	6 (1,3)	5 (1,1)	3 (3,2)	3 (3,2)
Zaburzenia żołądka i jelit				

Działanie niepożądane	Ogółem N=449		BP-CML/Ph+ ALL N=94	
	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3
Ogółem	369 (82,2)	98 (21,8)	76 (80,9)	18 (19,1)
Ból w jamie brzusznej	185 (41,2)	38 (8,5)	31 (33,0)	6 (6,4)
Zaparcie	165 (36,7)	10 (2,2)	34 (36,2)	1 (1,1)
Nudności	125 (27,8)	5 (1,1)	28 (29,8)	1 (1,1)
Biegunka	92 (20,5)	8 (1,8)	17 (18,1)	3 (3,2)
Wymioty	92 (20,5)	6 (1,3)	24 (25,5)	1 (1,1)
Zapalenie trzustki	30 (6,7)	25 (5,6)	3 (3,2)	2 (2,1)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Ogółem	348 (77,5)	49 (10,9)	62 (66,0)	7 (7,4)
Wysypka	182 (40,5)	18 (4,0)	29 (30,9)	4 (4,3)
Sucha skóra	159 (35,4)	10 (2,2)	24 (25,5)	1 (1,1)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Ogółem	319 (71,0)	40 (8,9)	54 (57,4)	5 (5,3)
Bóle stawów	124 (27,6)	9 (2,0)	16 (17,0)	0
Bóle mięśni	94 (20,9)	3 (0,7)	13 (13,8)	0
Ból kończyn	79 (17,6)	6 (1,3)	11 (11,7)	0
Ból pleców	76 (16,9)	6 (1,3)	14 (14,9)	1 (1,1)
Ból kości	56 (12,5)	6 (1,3)	10 (10,6)	3 (3,2)
Skurcze mięśni	47 (10,5)	0	7 (7,4)	0
Ból mięśniowo-szkieletowy	38 (8,5)	5 (1,1)	7 (7,4)	1 (1,1)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Ogółem	312 (69,5)	45 (9,9)	68 (72,3)	12 (12,8)
Zmęczenie	131 (29,2)	12 (2,7)	24 (25,5)	3 (3,2)
Gorączka	128 (28,5)	10 (2,2)	29 (30,9)	2 (2,1)
Obrzęk obwodowy	75 (16,7)	2 (0,4)	18 (19,1)	0
Astenia	65 (14,5)	10 (2,2)	11 (11,7)	2 (2,1)
Ból	47 (10,5)	3 (0,7)	12 (12,8)	2 (2,1)
Dreszcze	42 (9,4)	1 (0,2)	11 (11,7)	1 (1,1)
Nieprawidłowości badań laboratoryjnych				
Ogółem	338 (75,3)	252 (56,2)	60 (63,8)	50 (53,2)
Zmniejszona liczba płytek krwi	197 (43,9)	160 (35,6)	31 (33,0)	28 (29,8)
Zmniejszona liczba neutrofilii	112 (24,9)	99 (22,0)	29 (30,9)	24 (25,5)
Zwiększona aktywność lipazy	92 (20,5)	53 (11,8)	12 (12,8)	10 (10,6)
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	73 (16,3)	20 (4,4)	12 (12,8)	5 (5,3)

Działanie niepożądane	Ogółem N=449		BP-CML/Ph+ ALL N=94	
	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3	Wszystkie stopnie	Stopień ≥3
Zwiększona aktywności aminotransferazy asparaginianowej	65 (14,5)	16 (3,6)	13 (13,8)	6 (6,4)
Zwiększony poziom amylazy	32 (7,1)	11 (2,4)	5 (5,3)	3 (3,2)
Zwiększony poziom gamma-glutamylotransferazy	30 (6,7)	11 (2,4)	2 (2,1)	1 (1,1)
Zmniejszona liczba białych krwinek	21 (4,7)	14 (3,1)	1 (1,1)	1 (1,1)
Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	17 (3,8)	6 (1,3)	3 (3,2)	2 (2,1)
Zmniejszenie frakcji wyrzutowej	13 (2,9)	6 (1,3)	5 (5,3)	4 (4,3)

Podział AE zgodnie z klasyfikacją MedRA ver 16.0, stopień ciężkości zgodnie z NCI CTCAE ver. 4.0.

W tabeli przedstawiono AE dowolnego występujące u >10% pacjentów lub AE w stopniu ≥3. Występujące u ≥1% leczonych. Dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 27,9 mies.

18.5.2. Poszczególne rodzaje SAE

Tabela 46.

SAE występujące podczas leczenia u ≥1% pacjentów w badaniu PACE

SAE	Ogółem n/N (%)	BP-CML/ALL Ph+ n/N (%)
Progresja nowotworu	38/499 (8,5)	22/94 (23,4)
Zapalenie płuc	29/499 (6,5)	9/94 (9,6)
Zapalenie trzustki	25/499 (5,6)	2/94 (2,1)
Gorączka	19/499 (4,2)	4/94 (4,3)
Ból w jamie brzusznej	18/499 (4,0)	4/94 (4,3)
Ostry zawał serca/zawał serca	16/499 (3,6)	2/94 (2,1)
Migotanie przedsionków	15/499 (3,3)	5/94 (5,3)
Anemia	15/499 (3,3)	5/94 (5,3)
Zmniejszona liczba płytek krwi	14/499 (3,1)	4/94 (4,3)
Gorączka neutropeniczna	13/499 (2,9)	10/94 (10,6)
Choroba wieńcowa	9/499 (2,0)	0
Epizod naczyniowo-mózgowy	9/499 (2,0)	0
Nadciśnienie	9/499 (2,0)	0
Posocznica	8/499 (1,8)	4/94 (4,3)
Niewydolność serca	8/499 (1,8)	4/94 (4,3)
Zastoinowa niewydolność serca	8/499 (1,8)	2/94 (2,1)
Zwiększona aktywność lipazy	8/499 (1,8)	1/94 (1,1)
Biegunka	7/499 (1,6)	2/94 (2,1)
Choroba okluzyjna tętnic obwodowych	7/499 (1,6)	0

SAE	Ogółem n/N (%)	BP-CML/ALL Ph+ n/N (%)
Duszność	7/499 (1,6)	0
Odwodnienie	7/499 (1,6)	3/94 (3,2)
Zapalenie tkanki łącznej	6/499 (1,3)	2/94 (2,1)
Zakażenie dróg moczowych	6/499 (1,3)	1/94 (1,1)
Dławica piersiowa	6/499 (1,3)	0
Wysięk osierdziowy	6/499 (1,3)	2/94 (2,1)
Pancytopenia	6/499 (1,3)	3/94 (3,2)
Zmniejszona liczna neutrofilii	6/499 (1,3)	3/94 (3,2)
Wysięk w opłucnej	6/499 (1,3)	2/94 (2,1)
Ostra niewydolność nerek	6/499 (1,3)	2/94 (2,1)
Zakażenie jelita grubego <i>C. difficile</i>	5/499 (1,1)	2/94 (2,1)
Zaparcie	5/499 (1,1)	0
Zakrzepica żył głębokich	5/499 (1,1)	1/94 (1,1)
Niekardiologiczny ból klatki piersiowej	5/499 (1,1)	0
Zatorowość płucna	5/499 (1,1)	2/94 (2,1)
Zatrzymanie akcji serca	4/499 (0,9)	1/94 (1,1)
Kryza blastyczna białaczki szpikowej	4/499 (0,9)	2/94 (2,1)
Niedokrwienie obwodowe	4/499 (0,9)	1/94 (1,1)
Wstrząs septyczny	3/499 (0,7)	2/94 (2,1)
Niewydolność oddechowa	3/499 (0,7)	1/94 (1,1)
Krwiak podtwardówkowy	3/499 (0,7)	0
Niedrożność jelita cienkiego	2/499 (0,4)	1/94 (1,1)
Niewydolność krążeniowo-oddechowa	2/499 (0,4)	1/94 (1,1)
Niedokrwienie mózgu	2/499 (0,4)	1/94 (1,1)
Niewydolność wielonarządowa	2/499 (0,4)	2/94 (2,1)
Urazowy krwotok wewnątrzczaszkowy	2/499 (0,4)	1/94 (1,1)
Zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy	1/499 (0,2)	1/94 (1,1)
Pneumocystoza	1/499 (0,2)	0
Grzybicze zapalenie płuc	1/499 (0,2)	0
Krwotoczne zapalenie błony śluzowej żołądka	1/499 (0,2)	1/94 (1,1)
Przerzuty białaczki do ośrodkowego układu nerwowego	1/499 (0,2)	1/94 (1,1)
Przerzuty białaczki do opon mózgowych	1/499 (0,2)	0
Obrzęk mózgu	1/499 (0,2)	1/94 (1,1)
Krwawienie wewnątrzczaszkowe	1/499 (0,2)	1/94 (1,1)
Krwotoczny zawał mózgu	1/499 (0,2)	0
Zespół nadlepkoci	1/499 (0,2)	1/94 (1,1)

18.5.3. Dodatkowe dane dotyczące efektywności klinicznej ponatinibu (doniesienia konferencyjne)

Tabela 47.
Dodatkowe badania dla ponatinibu (opublikowane wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych)

Badanie	N (ALL/ogół)	Charakterystyka populacji --- interwencji	Wyniki		Przerwanie terapii	Typ badania ocena wg NICE
			Skuteczność	Bezpieczeństwo		
Papayannidis 2014 [137–139]	14/17	<ul style="list-style-type: none"> • Płeć: M/K = 8/9 • Wiek: 64 (23-77) • Czas od diagnozy: 2 lata (0,2-6) • Ilość wcześniejszych terapii TKIs: 2 (1-3) • Wcześniejsza terapia ≥2 TKIs: 11 • Wszczęnięszy alloSCT: 5 • Wcześniejsza standardowa chemioterapia: 7 • Dodatkowe zmiany cytogenetyczne: 6 • Mutacja T315I: 8 • Brak mutacji: 4 • Dawka: 45 mg raz dziennie • Okres interwencji: 153 dni (42-594+) • Okres obserwacji: 8 miesięcy (2-21+) 	<ul style="list-style-type: none"> • MaHR: 12 • redukcja transkryptu BCR-ABL do niewykrywalnego poziomu po 1 mies. leczenia: 3 po 2 dodatkowych cyklach: 5 • PFS w 12 mies.: 35% • Mediana PFS: 57 dni • OS: 19 mies. (11-44+)^a 	<ul style="list-style-type: none"> • Lek dobrze tolerowany • Brak SAE • Brak zdarzeń z zakrzepami tętniczymi/żylnymi • Niehematologiczne AE: 7 • Wysypka >3. stopnia: 3 • ↑ poziomu lipazy >2. stopnia: 2 • Ból mięśni > 2. stopnia: 1 • Ból głowy 3. stopnia: 1 • Brak zgonów związanych z leczeniem 	<ul style="list-style-type: none"> • Ogółem: 11 • Śmierć w wyniku progresji: 6 • AlloSCT: 5 	IVA 3/8
Kyo 2014 [140]	12/35 ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek: 62 (30-77)^b • Czas od diagnozy: 2 lata (0,2-26)^b • Okres interwencji: 174 dni (3-539)^b • Dawka: 38 (11-45) mg/dzień^b • Wcześniejsza terapia ≥2 TKIs: 28^b • Oporność na wcześniejszą terapię TKI: 22^b • ≥1 mutacja BCR-ABL: 17^b • Mutacja T315I: 14^b 	<ul style="list-style-type: none"> • MaHR: 6/12 	<ul style="list-style-type: none"> • TAE: 12/12 	<ul style="list-style-type: none"> • Ogółem: 12 • Śmierć w wyniku progresji: 7 	IVA 4/8

Badanie	N (ALL/ogół)	Charakterystyka populacji --- interwencji	Wyniki		Przerwanie terapii	Typ badania ocena wg NICE
			Skuteczność	Bezpieczeństwo		
Jeyakumar 2013 [141]	12/49	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek: 57 • Czas od diagnozy: 2 lata • Okres obserwacji: 9 miesięcy^b • Wcześniejsza terapia IMA: 46^b • Wcześniejsza terapia DAZA: 39^b • Wcześniejsza terapia NILO: 29^b • Wcześniejsza terapia BOZU: 1^b • Wcześniejszy SCT: 12^b • Wcześniejsza terapia ≥2 TKI: 45^b • Wcześniejsza terapia ≥3 TKI: 22^b • Oporność na DAZA lub NILO: 31^b • Nietolerancja DAZA lub NILO: 6^b 	<ul style="list-style-type: none"> • MCyR: 7^c • CCyR: 5^c • MMR w 9 mies.: 38% • Estymowany PFS w 9 mies.: 17% • bd • Mediana PFS: 1,4 mies. • Prawdopodobieństwo OS w 9 mies.: 53% 	<ul style="list-style-type: none"> • Ogółem: 11 • Progresja choroby: 10 (83%) • AE: 1 (8%) 	IVA 3/8	

a) ALL/łącznie

b) Dane dotyczą pacjentów z ALL / CP-CML / AP CML / BP CML (N=35 dla badania Kyo 2014 i N=49 dla badania Jeyakumar 2013)

c) Na 20 pacjentów z BP/Ph+ ALL

18.6. Badania w toku

Tabela 48.
Badania w toku dla ponatinibu według rekordów ClinicalTrials.gov (US National Institutes of Health)

Tytuł (identyfikator)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia i zakończenia badania (sponsor)
Phase II Front-line Treatment of Adult Affected of Philadelphia+/BCR-ABL+ Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) With Ponatinib. (LAL1811) (NCT01641107)	Interwencyjne (nRCT)	W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli z ostrą białaczką limfoblastyczną Ph+	44	PONA	Rozpoczęcie: październik 2014 Zakończenie: listopad 2019 (Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto)
Hyper-CVAD and Ponatinib in Ph-Positive and/or BCR-ABL Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (NCT01424982)	Interwencyjne (nRCT)	W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli z ostrą białaczką limfoblastyczną Ph+ i/lub BCR-ABL+	60	PONA + Hyper-CVAD	Rozpoczęcie: październik 2011 Zakończenie: październik 2016 (M.D. Anderson Cancer Center)
Validation of an in Vitro Assay to Predict Targeted Therapies for Acute Leukemia Patients (NCT01620216)	Interwencyjne (nRCT)	W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli z ostrą białaczką limfoblastyczną lub ostrą białaczką szp kową	50	PONA, DAZA, NILO, Sorafenib, Sunitinib	Rozpoczęcie: czerwiec 2012 Zakończenie: czerwiec 2015 (OHSU Knight Cancer Institute)
A Phase ½ Study of Ponatinib in Japanese Patients With Chronic Myeloid Leukemia (CML) and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (NCT01667133)	Interwencyjne (nRCT)	W toku (nie rekrutuje pacjentów)	Dorośli z przewlekłą białaczką szp kową lub ostrą białaczką limfo blastyczną Ph+ niewykazujący odpowiedzi lub nietolerujący 2 terapii TKI	40	PONA	Rozpoczęcie: sierpień 2012 Zakończenie: lipiec 2018 (Ariad Pharmaceuticals)
PONATINIB for Chronic Myeloid Leukemia (CML) Evaluation and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (PACE) (NCT01207440)	Interwencyjne (nRCT)	W toku (nie rekrutuje pacjentów)	Dorośli z przewlekłą białaczką szp kową lub ostrą białaczką limfo blastyczną Ph+ niewykazujący odpowiedzi lub nietolerujący 2 terapii TKI	440	PONA	Rozpoczęcie: wrzesień 2010 Zakończenie: październik 2020 (Ariad Pharmaceuticals)

18.7. Formularze

18.7.1. Formularze do oceny wiarygodności badań

Tabela 49.
Formularz do oceny wiarygodności badań włączonych do analizy klinicznej (skala NICE)

Lp.	Ocena	Wynik
1.	Czy badanie było wielośrodkowe?	
2.	Czy cel / hipoteza badania został jasno określony?	
3.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
4.	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
5.	Czy badanie było prospektywne?	
6.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
7.	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
8.	Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
Suma		

TAK- 1, NIE – 0.

18.7.2. Formularze do ekstrakcji danych

Tabela 50.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie	Lek	Punkt końcowy	Definicja	Okres obserwacji	Populacja	Wyniki	
						n	N

18.8. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Tabela 51.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego
	IB	Systematyczny przegląd literatury bez metaanalizy

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badania opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

18.9. Badania wykluczone z analizy na podstawie pełnych tekstów

Tabela 52.
Badania wykluczone z analizy wraz z przyczynami

Lp.	Badanie [Ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
1.	Sanford 2015 [148]	Metodyka	Opracowanie wtórne
2.	Shamroe 2013 [149]	Metodyka	Opracowanie wtórne
3.	Price 2013 [150]	Metodyka	Opracowanie wtórne
4.	Landsburg 2013 [151]	Populacja	Brak danych odnośnie linii leczenia
5.	Li 2009 [152]	Populacja	Niezgodna populacja (pacjenci nowozdiagnozowani)
6.	Arteaga-Ortiz 2008 [153]	Język publikacji	Niezgodny język publikacji
7.	Cortes 2012 [136]	Populacja	Zbyt mała liczebność (tylko 5 chorych z ALL)
8.	Kantarjian 2004 [154]	Populacja	Niezgodna populacja (pacjenci nowozdiagnozowani)
9.	Papayannidis 2013 [155]	Typ publikacji	Brak pełnej publikacji
10.	Mauro 2013 [156]	Typ publikacji	Publ kacja dodatkowa do badania Cortes 2012 (brak dodatkowych wyn ków)
11.	Jabbour 2013 [157]	Populacja	Niezgodna populacja (pacjenci nowozdiagnozowani)

Lp.	Badanie [Ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
12.	Khoury 2013 [158]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania PACE (brak osobnych wyników dla ALL)
13.	Neji 2012 [159]	Interwencja	Niezgodna interwencja (LALA03)
14.	Deininger 2012 [160]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Cortes 2012 (brak osobnych wyników dla ALL)
15.	Kantarjian 2012 [161]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania PACE (brak dodatkowych wyników)
16.	Cortes 2012 [162]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania PACE (brak dodatkowych wyników)
17.	Hochhaus 2012 [163]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania PACE (brak dodatkowych wyników)
18.	Mauro 2012 [164]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania PACE (brak osobnych wyników dla ALL)
19.	Cortes 2011 [165]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania PACE (brak osobnych wyników dla ALL)
20.	Cortes 2010 [166]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Cortes 2012 (brak osobnych wyników dla ALL)
21.	Cortes 2014 [167]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Cortes 2012 (brak osobnych wyników dla ALL)
22.	Greer 2014 [168]	Metodyka	Analiza zbiorcza badań PACE i Cortes 2012
23.	Jabbour 2013 [169]	Populacja	Niezgodna populacja (pacjenci nowozdiagnozowani)
24.	Jabbour 2014 [170]	Populacja	Niezgodna populacja (pacjenci nowozdiagnozowani)
25.	Jabbour 2014 [171]	Populacja	Niezgodna populacja (pacjenci nowozdiagnozowani)
26.	Jeyakumar 2013 [172]	Typ publikacji	Brak pełnej publikacji
27.	Kyo 2014 [173]	Typ publikacji	Brak pełnej publikacji
28.	Le Coutre 2014 [174]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania PACE (brak dodatkowych wyników)
29.	Mauro 2014 [175]	Metodyka	Analiza zbiorcza badań PACE i Cortes 2012
30.	Nicolini 2014 [176]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania PACE (brak osobnych wyników dla ALL)
31.	Nicolini 2015 [177]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania PACE (pacjenci po SCT)
32.	Papayannidis 2013 [178]	Typ publikacji	Brak pełnej publikacji
33.	Talpaz 2014 [179]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Cortes 2012 (brak osobnych wyników dla ALL)
34.	Talpaz 2014 [180]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Cortes 2012 (brak osobnych wyników dla ALL)
35.	Lee 2011 [181]	Interwencja	Niezgodna interwencja (MOAD i NILO)

MOAD – chemioterapia skojarzona: metotrexat, winkrystyna, pegylowana L-asparaginaza, deksametazon.

LALA03 – chemioterapia skojarzona: prednizon, winkrystyna, daunorubicyna, asparaginaza.