

**Bosutynib (Bosulif®)
w leczeniu
przewlekłej białaczki szpikowej**

Analiza kliniczna



Warszawa
kwiecień 2016

Autorzy raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Pfizer Polska Sp. z o.o.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B
02-676 Warszawa
tel: +48 22 335 61 00

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Cytowanie:

[REDACTED] Bosutinib (Bosuli®) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. Analiza kliniczna. Warszawa, kwiecień 2016.

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania bosutynibu (Bosulif®) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką szpikową (PBSz, ang. *chronic myeloid/myelogenous leukemia*, CML) w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie blastycznej, z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+), po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego, w porównaniu do dazatynibu i nilotynibu.

Wybór komparatorów podyktowany był wytycznymi klinicznymi, obecną praktyką kliniczną w Polsce konsultowaną w środowisku ekspertów (patrz załącznik do wniosku refundacyjnego) oraz aktualnym statusem finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w leczeniu docelowej populacji chorych. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie: ██████████ Bosutynib (Bosulif®) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, kwiecień 2016.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków z datą odcięcia 01.03.2016. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali NICE (badania bez grupy kontrolnej) oraz Jadad (badania RCT). Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie bosutynibu z dazatynibem i nilotynibem.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Na podstawie 6 prospektywnych badań klinicznych bez grup kontrolnych (badania z udziałem dazatynibu były randomizowane, jednak grupy kontrolne stanowił dazatynib podawany w różnych dawkach) przeprowadzono porównanie jakościowe skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bosutynibu z dazatynibem i nilotynibem w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie blastycznej, z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+), po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu. Kluczowe wyniki umożliwiające jakościowe porównanie bosutynibu z wybranymi komparatorami przedstawiono poniżej.

SKUTECZNOŚĆ

Faza przewlekła PBSz:

Do analizy skuteczności włączono 894 chorych, z czego 406 chorych przyjmowało bosutynib (288 chorych w II rzucie i 118 chorych w III rzucie), 321 – nilotynib (II rzut), a 167 – dazatynib (II rzut). Poniżej przedstawiono wyniki dla II rzutu.

- Wyniki analiz wykonanych po ≥ 24 mies. obserwacji wskazują na zbliżone odsetki zgonów u pacjentów leczonych bosutynibem w ramach badania Gambacorti-Passerini 2014 i nilotynibem w ramach badania Kantarjian 2011 – odsetki te wyniosły 12% w

każdym z badań. W badaniu Shah 2010 (pacjenci leczeni dazatynibem w dawce 100 mg/d) odsetek ten był nieco niższy i wyniósł 9%.

- Odsetek chorych leczonych bosutynibem, którzy przeżyli 2 lata w trakcie uczestnictwa w badaniu Gambacorti-Passerini 2014 wyniósł 91%. Odsetek chorych leczonych dazatynibem (badanie Shah 2010), którzy przeżyli 2 lata wyniósł również 91%, natomiast wśród chorych leczonych nilotynibem (badanie Kantarjian 2011) był nieznacznie niższy i wyniósł 87%.
- Odsetek chorych, którzy przeżyli 2 lata bez progresji choroby lub zgonu spośród pacjentów, stosujących bosutynib w ramach badania Gambacorti-Passerini 2014 wyniósł 81%. Wśród pacjentów stosujących dazatynib w ramach badania Shah 2010 odsetek ten był podobny i wyniósł 80%. Niższy odsetek PFS zaobserwowano wśród chorych przyjmujących nilotynib w ramach badania Kantarjian 2011 – wyniósł on 64%.
- Wyniki analiz wykonanych po ≥ 24 mies. obserwacji wskazują na zbliżone odsetki pacjentów z MCyR u pacjentów leczonych różnymi TKI drugiej generacji. MCyR uzyskało 59% pacjentów stosujących bosutynib w ramach badania Gambacorti-Passerini 2014 i 59% pacjentów przyjmujących nilotynib w ramach badania Kantarjian 2011. W badaniu Shah 2010, 63% pacjentów stosujących dazatynib uzyskało MCyR. Chorzy leczeni TKI drugiej generacji po nietolerancji imatynibu częściej osiągnęli MCyR niż chorzy po nieskuteczności leczenia imatynibem.
- Wyniki analiz wykonanych po ≥ 24 mies. obserwacji w zakresie CCyR wskazują na zbliżone odsetki pacjentów z tą odpowiedzią u pacjentów leczonych różnymi TKI drugiej generacji w poszczególnych badaniach. W badaniu Gambacorti-Passerini 2014, 48% pacjentów leczonych bosutynibem uzyskało CCyR. W badaniu Kantarjian 2011, 44% pacjentów leczonych nilotynibem uzyskało CCyR, a w badaniu Shah 2010 - 50% pacjentów stosujących dazatynib.
- CHR uzyskało 85% pacjentów stosujących bosutynib w ramach badania Gambacorti-Passerini 2014. Wyższy odsetek CHR (92%) uzyskano u pacjentów leczonych dazatynibem (Shah 2010). U pacjentów leczonych nilotynibem nie raportowano częstości występowania CHR.
- Wyniki analiz wykonanych po ≥ 24 mies. obserwacji wskazują na zbliżone odsetki pacjentów z MMR u pacjentów z CCyR leczonych bosutynibem (Gambacorti-Passerini 2014) i dazatynibem (Shah 2010). Odsetki te wyniosły odpowiednio 66% i 69%. Niższy odsetek MMR u pacjentów z CCyR osiągnięto u pacjentów przyjmujących nilotynib (Kantarjian 2011) – wyniósł on 56%.

Faza akceleracji PBSz:

Do analizy skuteczności włączono 374 chorych, z czego 79 chorych (49 chorych w II rzucie i 30 chorych w \geq III rzucie) przyjmowało bosutynib, 137 – nilotynib (II rzut), a 158 – dazatynib (II rzut).

- Odsetek chorych leczonych bosutynibem, którzy przeżyli 1 rok (II i \geq III rzut leczenia łącznie), w trakcie uczestnictwa w badaniu Gambacorti-Passerini 2015, wyniósł 78%. Odsetki OS po 1 roku w badaniach Le Courte 2012 (nilotynib) i Kantarjian 2009 (dazatynib) były zbliżone (odpowiednio 81% i 78%).

- Odsetki chorych, którzy przeżyli 2 lata stosowania różnych TKI drugiej generacji w II rzucie leczenia były do siebie zbliżone (zakres 63%-70%). W przypadku chorych leczonych bosutynibem odsetek ten wyniósł 70% (Cortes 2011 - dane z ClinicalTrials.gov).
- Odsetek chorych, którzy przeżyli 1 rok bez progresji choroby lub zgonu, spośród pacjentów, stosujących bosutynib w II rzucie leczenia, w badaniu Cortes 2011 (dane z ClinicalTrials.gov) wyniósł 63%. W badaniu Kantarjian 2009 (dazatynib) odsetek ten był nieco wyższy - wyniósł 68%. W badaniu z udziałem nilotynibu nie raportowano PFS.
- Odsetek chorych, którzy przeżyli 2 lata bez progresji choroby lub zgonu, spośród pacjentów, stosujących bosutynib w II rzucie leczenia, w badaniu Cortes 2011 (dane z ClinicalTrials.gov) wyniósł 44%. W badaniu Kantarjian 2009 (dazatynib) odsetek ten był nieco wyższy - wyniósł 51%. W badaniu z udziałem nilotynibu nie raportowano PFS.
- Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 48 mies. obserwacji odsetek chorych z MCyR u chorych leczonych bosutynibem (Gambacorti-Passerini 2015) w II rzucie leczenia wyniósł 48%. Po 24 mies. obserwacji w badaniu Le Courte 2012 (nilotynib) i 15 mies. obserwacji w badaniu Kantarjian 2009 (dazatynib) odsetki te nie były wyższe - wyniosły odpowiednio 32% i 39%. Odsetek chorych z MCyR u chorych leczonych bosutynibem w \geq III rzucie leczenia po ≥ 48 mies. obserwacji był niższy i wyniósł 27%.

Faza kryzy blastycznej PBSz:

Do analizy skuteczności włączono 172 chorych, z czego 64 chorych przyjmowało bosutynib (36 chorych w II rzucie i 28 chorych w \geq III rzucie), a 108 - dazatynib (II rzut). Nie odnaleziono badań dla nilotynibu stosowanego w fazie kryzy blastycznej PBSz.

- Odsetek chorych, którzy przeżyli 2 lata spośród pacjentów stosujących bosutynib w II rzucie leczenia w badaniu Cortes 2011 (dane z ClinicalTrials.gov) wyniósł 42%. U chorych leczonych dazatynibem odsetek ten był niższy i wyniósł 24% w mieloblastycznej postaci choroby i 21% w postaci limfoblastycznej (Saglio 2010).
- Odsetek chorych, którzy przeżyli 2 lata bez progresji choroby lub zgonu w II rzucie leczenia u pacjentów stosujących bosutynib w badaniu Cortes 2011 (dane z ClinicalTrials.gov) wyniósł 7%, natomiast u pacjentów stosujących dazatynib w badaniu Saglio 2010 był wyższy i wyniósł 11%.

BEZPIECZEŃSTWO:

Faza przewlekła PBSz:

Do analizy bezpieczeństwa włączono 894 chorych, z czego 406 chorych przyjmowało bosutynib (288 chorych w II rzucie i 118 chorych w III rzucie), 321 - nilotynib (II rzut), a 167 - dazatynib (II rzut). Poniżej przedstawiono wyniki dla II rzutu.

- Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 24 mies. obserwacji do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych bosutynibem (Gambacorti-Passerini 2014) należą:
 - biegunka (występowała u 84% pacjentów),
 - nudności (występowały u 45% pacjentów),
 - wymioty (występowały u 37% pacjentów),
 - wysypka (występowała u 34% pacjentów).

-
- Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych dazatynibem po ≥ 24 mies. obserwacji (Shah 2014) należą:
 - ból głowy (występował u 47% pacjentów),
 - ból mięśniowo-szkieletowy (występował u 44% pacjentów),
 - infekcje (występowały u 41% pacjentów),
 - biegunka (występowała u 38% pacjentów).
 - Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 24 mies. obserwacji do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem u chorych leczonych nilotynibem (Kantarjian 2011) należą:
 - wysypka (występowała u 31% pacjentów),
 - świąd (występował u 26% pacjentów),
 - nudności (występowały u 25% pacjentów),
 - zmęczenie (występowało u 20% pacjentów).
 - Nieprawidłowości hematologiczne 3-4. stopnia, tj. trombocytopenia i niedokrwistość, występowały z porównywalną częstością wg analiz wykonanych po ≥ 24 mies. trwania badań Gambacorti-Passerini 2014 i Shah 2014. Częściej u osób leczonych dazatynibem niż bosutynibem występowały:
 - neutropenia (odpowiednio 36% i 17%),
 - leukopenia (odpowiednio 18% i 8%).

Faza akceleracji PBSz:

Do analizy bezpieczeństwa włączono 374 chorych, z czego 79 chorych przyjmowało bosutynib (49 chorych w II rzucie i 30 chorych w \geq III rzucie), 137 – nilotynib (II rzut), a 158 – dazatynib (II rzut).

- Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 48 mies. obserwacji w badaniu Gambacorti-Passerini 2015 do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych bosutynibem należą:
 - biegunka (występowała u 84% pacjentów),
 - trombocytopenia (występowała u 53% pacjentów),
 - niedokrwistość (występowała u 46% pacjentów),
 - nudności (występowały u 46% pacjentów).
- Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 24 mies. obserwacji w badaniu Le Courte 2012 do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych nilotynibem związanych z lekiem (nie opublikowano wyników dotyczących cytopenii) należą:
 - wysypka (występowała u 21% pacjentów),
 - świąd (występował u 18% pacjentów),
 - zmęczenie (występowało u 10% pacjentów).
- Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 15 mies. obserwacji w badaniu Kantarjian 2009 do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych dazatynibem związanych z lekiem należą:
 - niedokrwistość (występowała u 99% pacjentów),

- o małopłytkowość (występowała u 88% pacjentów),
- o neutropenia (występowała u 84% pacjentów),
- o leukopenia (występowała u 82% pacjentów),
- o zatrzymanie płynów (występowało u 34% pacjentów).

Faza kryzy blastycznej PBSz:

Do analizy bezpieczeństwa włączono 172 chorych, z czego 64 chorych przyjmowało bosutynib (36 chorych w II rzucie i 28 chorych w \geq III rzucie), a 108 – dazatynib (II rzut). Nie odnaleziono badań dla nilotynibu stosowanego w fazie kryzy blastycznej PBSz.

- Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po \geq 48 mies. obserwacji w ramach badania Gambacorti-Passerini 2015 do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych bosutynibem należą:
 - o biegunka (występowała u 64% pacjentów),
 - o nudności (występowały u 50% pacjentów),
 - o wymioty (występowały u 42% pacjentów).
- Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 24 mies. obserwacji w ramach badania Saglio 2010 do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych dazatynibem związanych z lekiem należą:
 - o niedokrwistość (występowała u 98% pacjentów),
 - o trombocytopenia (występowała u 94% pacjentów),
 - o neutropenia (występowała u 91% pacjentów),
 - o leukocytopenia (występowała u 86% pacjentów),
 - o zatrzymanie płynów (występowało u 30% pacjentów).

Wnioski

Na podstawie sześciu prospektywnych badań klinicznych włączonych do niniejszej analizy przeprowadzono porównanie jakościowe skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bosutynibu z nilotynibem i dazatynibem w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką szpikową, z chromosomem Philadelphia lub udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL, w fazie przewlekłej, fazie akceleracji i fazie blastycznej choroby, po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu.

Stosowanie bosutynibu w II i III rzucie leczenia PBSz wiązało się z uzyskiwaniem dobrych odpowiedzi na leczenie: cytogenetycznych, hematologicznych i molekularnych. Najlepsze odpowiedzi uzyskiwano wśród chorych z nietolerancją imatynibu. Również profil bezpieczeństwa bosutynibu był akceptowalny w każdej fazie PBSz. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane ograniczały się głównie do działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego. Wyniki badania Trask 2012 świadczą również o podniesieniu jakości życia przy długotrwałym stosowaniu bosutynibu w II rzucie leczenia PBSz.

Uzyskane w badaniach wyniki skuteczności dla bosutynibu, dazatynibu i nilotynibu w zakresie przeżycia całkowitego (OS), przeżycia bez progresji choroby (PFS), odpowiedzi cytogenetycznych (MCyR, PCyR i CCyR), odpowiedzi hematologicznych (OHR, MHR i CHR) i odpowiedzi molekularnych (MMR i CMR) kształtują się na podobnych poziomach. Można więc wnioskować, że skuteczność badanych TKI drugiej generacji jest podobna.

Z kolei, wyniki badań oraz rejestry zdarzeń niepożądanych po wprowadzeniu leków do obrotu wskazują, że TKI drugiej generacji różnią się profilami bezpieczeństwa. W związku z tym, wybór odpowiedniego TKI drugiej generacji powinien zależeć od chorób współistniejących u pacjenta i ewentualnych mutacji genu BCR-ABL. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, mając na uwadze istniejące ograniczenia, w tym brak wysokiej jakości badań z grupą kontrolną, nie ma podstaw do wskazania terapii bardziej efektywnej i lepiej tolerowanej. Niemniej jednak, nie stwierdzono znaczących różnic w zakresie przeżycia oraz odsetków uzyskiwanych odpowiedzi na leczenie między poszczególnymi TKI drugiej generacji, a różne profile bezpieczeństwa leków przemawiają za wprowadzeniem kolejnej opcji leczenia przewlekłej białaczki szpikowej u pacjentów z chromosomem Philadelphia po nieskuteczności lub nietolerancji poprzedniego leczenia imatynibem.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Przy podobnych korzyściach klinicznych (znacznie przewyższających ryzyko stosowania) oraz odmiennym profilu bezpieczeństwa, bosutynib daje szansę optymalnego leczenia, szczególnie w grupie chorych ze schorzeniami współistniejącymi, w tym z wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych lub zdarzeń ze strony układu oddechowego (wysięk opłucnowy, nadciśnienie płucne). Warto również podkreślić, że grupa chorych na przewlekłą białaczkę szpikową oczekujących na optymalne leczenie z zastosowaniem bosutynibu jest niewielka, odpowiadająca kryteriom wielkości populacji dla choroby ultraradkiej.

Słowa kluczowe

bosutynib, dazatynib, nilotynib, przewlekła białaczka szpikowa, analiza kliniczna

Spis treści

Streszczenie	5
Słowa kluczowe	11
Spis treści	12
Skróty i akronimy	16
1 Cel analizy efektywności klinicznej	18
2 Analiza problemu decyzyjnego	19
2.1 Uzasadnienie zakresu analizy.....	19
2.2 Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	19
2.3 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne.....	20
2.4 Opis interwencji i technologii opcjonalnej – status finansowania.....	25
3 Metody	28
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia.....	28
3.1.1 Kryteria włączenia	28
3.1.2 Kryteria wykluczenia.....	29
3.2 Źródła danych.....	30
3.3 Strategia wyszukiwania badań	30
3.4 Selekcja informacji.....	34
3.5 Ocena wiarygodności badań.....	34
3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	35
4 Wyniki przeglądu systematycznego	36
4.1 Wyniki wyszukiwania badań	36
4.2 Badania wtórne.....	39
4.3 Badania pierwotne.....	41
4.3.1 Metodyka badań.....	41
4.3.2 Ocena jakości badań	47
4.3.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia.....	49
4.3.4 Charakterystyka populacji	55
4.3.5 Zestawienie punktów końcowych.....	62
4.3.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania.....	64

5	Analiza kliniczna – ocena skuteczności	70
5.1	Faza przewlekła PBSz.....	70
5.1.1	Drugi rzut leczenia PBSz.....	70
5.1.1.1	Zgony.....	71
5.1.1.2	Przeżycie całkowite (OS).....	71
5.1.1.3	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	72
5.1.1.4	Odpowiedź cytogenetyczna.....	73
5.1.1.5	Odpowiedź hematologiczna.....	77
5.1.1.6	Odpowiedź molekularna.....	80
5.1.1.7	Jakość życia.....	83
5.1.2	Trzeci rzut leczenia PBSz.....	86
5.1.2.1	Zgony.....	86
5.1.2.2	Przeżycie całkowite (OS).....	87
5.1.2.3	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	87
5.1.2.4	Odpowiedź cytogenetyczna.....	88
5.1.2.5	Odpowiedź hematologiczna.....	89
5.1.2.6	Odpowiedź molekularna.....	90
5.2	Faza akceleracji PBSz.....	90
5.2.1	Zgony.....	91
5.2.2	Przeżycie całkowite (OS).....	91
5.2.3	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	92
5.2.4	Odpowiedź cytogenetyczna.....	94
5.2.4.1	Odsetek chorych z MCyR.....	94
5.2.4.2	Mediana czasu do wystąpienia MCyR.....	95
5.2.4.3	Odsetek chorych z CCyR.....	95
5.2.5	Odpowiedź hematologiczna.....	96
5.2.5.1	Odsetek chorych z OHR.....	96
5.2.5.2	Mediana czasu do wystąpienia OHR.....	97
5.2.5.3	Odsetek chorych z MHR.....	97
5.2.5.4	Odsetek chorych z CHR.....	98
5.3	Faza kryzy blastycznej PBSz.....	98

5.3.1	Zgony	99
5.3.2	Przeżycie całkowite (OS)	99
5.3.3	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	100
5.3.4	Odpowiedź cytogenetyczna	101
5.3.4.1	Odsetek chorych z MCyR	101
5.3.4.2	Mediana czasu do wystąpienia MCyR	102
5.3.4.3	Odsetek chorych z CCyR	103
5.3.5	Odpowiedź hematologiczna	104
5.3.5.1	Odsetek chorych z OHR	104
5.3.5.2	Mediana czasu do wystąpienia OHR	104
5.3.5.3	Odsetek chorych z MHR	105
5.3.5.4	Odsetek chorych z CHR	105
6	Analiza kliniczna - ocena bezpieczeństwa	107
6.1	Faza przewlekła PBSz	109
6.1.1	Drugi rzut leczenia PBSz	109
6.1.1.1	Mediana okresu obserwacji 24 mies	109
6.1.1.2	Okres obserwacji \geq 24 mies	116
6.1.2	Trzeci rzut leczenia PBSz	129
6.2	Faza akceleracji PBSz	138
6.2.1	Zdarzenia niepożądane	138
6.2.2	Nieprawidłowości w hematologicznych pomiarach laboratoryjnych	146
6.2.3	Nieprawidłowości w biochemicznych pomiarach laboratoryjnych	150
6.3	Faza kryzy blastycznej PBSz	154
6.3.1	Zdarzenia niepożądane	154
6.3.2	Nieprawidłowości w hematologicznych pomiarach laboratoryjnych	159
6.3.3	Nieprawidłowości w biochemicznych pomiarach laboratoryjnych	161
7	Ograniczenia	163
8	Dyskusja	165
9	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych	171
10	Wnioski	176
11	Aneks	178

11.1	Arkusze oceny jakości badań opisowych wg NICE	178
11.2	Arkusze oceny jakości badań randomizowanych wg Jadad	178
11.3	Spis badań włączonych do przeglądu	179
11.4	Spis badań wykluczonych z przeglądu	181
11.5	Krytyczna ocena badań	183
11.6	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ	197
Spis tabel		199
Spis rycin		204
Piśmiennictwo		205

Skróty i akronimy

AlAT	aminotransferaza alaninowa
ALL	ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>acute lymphoblastic leukaemia</i>)
allo-HCT	allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. <i>allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
CCyR	całkowita odpowiedź cytogenetyczna (ang. <i>complete cytogenetic response</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHR	całkowita odpowiedź hematologiczna (ang. <i>complete haematological response</i>)
CMML	przewlekła białaczka mielomonocytowa (ang. <i>chronic myelomonocytic leukemia</i>)
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event free survival</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GGN	górną granicą normy
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IMA	imatynib
IS	<i>International Score</i>
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MCyR	większa odpowiedź cytogenetyczna (ang. <i>major cytogenetic response</i>)
MiCyR	mniejsza odpowiedź cytogenetyczna (ang. <i>minor cytogenetic response</i>)
MinimalCyR	minimalna odpowiedź cytogenetyczna (ang. <i>minimal cytogenetic response</i>)
MMR	większa odpowiedź molekularna (ang. <i>major cytogenetic response</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OHR	ogólna odpowiedź hematologiczna (ang. <i>overall haematologic response</i>)

OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PBSz	przewlekła białaczka szpikowa (ang. <i>chronic myeloid leukemia, CML</i>)
PCyR	częściowa odpowiedź cytogenetyczna (ang. <i>partial cytogenetic response</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
Ph	Philadelphia
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparator, outcome</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
TEAEs	zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia
TKI	inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. <i>tyrosine-kinase inhibitor</i>)

1 Cel analizy efektywności klinicznej

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania bosutynibu (Bosulif®) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką szpikową (PBSz, ang. *chronic myeloid/myelogenous leukemia*, CML) w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie blastycznej, z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+), po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego, w porównaniu do dazatynibu i nilotynibu.

Wybór komparatorów podyktowany był wytycznymi klinicznymi, obecną praktyką kliniczną w Polsce konsultowaną w środowisku ekspertów (patrz załącznik do wniosku refundacyjnego) oraz aktualnym statusem finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w leczeniu docelowej populacji chorych. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.¹

2 Analiza problemu decyzyjnego

2.1 Uzasadnienie zakresu analizy

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie.¹

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.^{2,3} Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce przedstawiono w rozdz. 5 *Analizy problemu decyzyjnego*.¹

2.2 Kontekst kliniczny wg schematu PICO

Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bosutynibu wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) przedstawiono w Tab. 1 poniżej.

Populacja oraz interwencja określone w PICO odpowiadają populacji docelowej wskazanej we wniosku refundacyjnym oraz charakterystyce wnioskowanej technologii.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	dorośli chorzy z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie blastycznej, z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+), po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu, spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego
interwencja (I)	bosutynib (Bosulif®)
komparator (C)	dazatynib, nilotynib
efekty zdrowotne (O)	skuteczność: <ul style="list-style-type: none">• zgony• przeżycie całkowite• przeżycie wolne od progresji choroby• progresja choroby• odpowiedź cytogenetyczna• odpowiedź hematologiczna• odpowiedź molekularna• jakość życia bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane• nieprawidłowości w hematologicznych pomiarach laboratoryjnych• nieprawidłowości w biochemicznych pomiarach laboratoryjnych

2.3 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne

Status leku sierocego

Na podstawie stanowiska *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP), 4 sierpnia 2010 roku Komisja Europejska uznała przewlekłą białaczkę szpikową za chorobę rzadką (przy ówczesnej częstości występowania choroby w Unii Europejskiej na poziomie 1,6 na 10 000 mieszkańców), a **bosutynib uzyskał status leku sierocego**. Zgodnie z definicją choroby rzadkie obejmują schorzenia, które występują rzadziej niż 5 przypadków na 10 000 mieszkańców.⁴

Wielkość populacji – choroba ultraradka

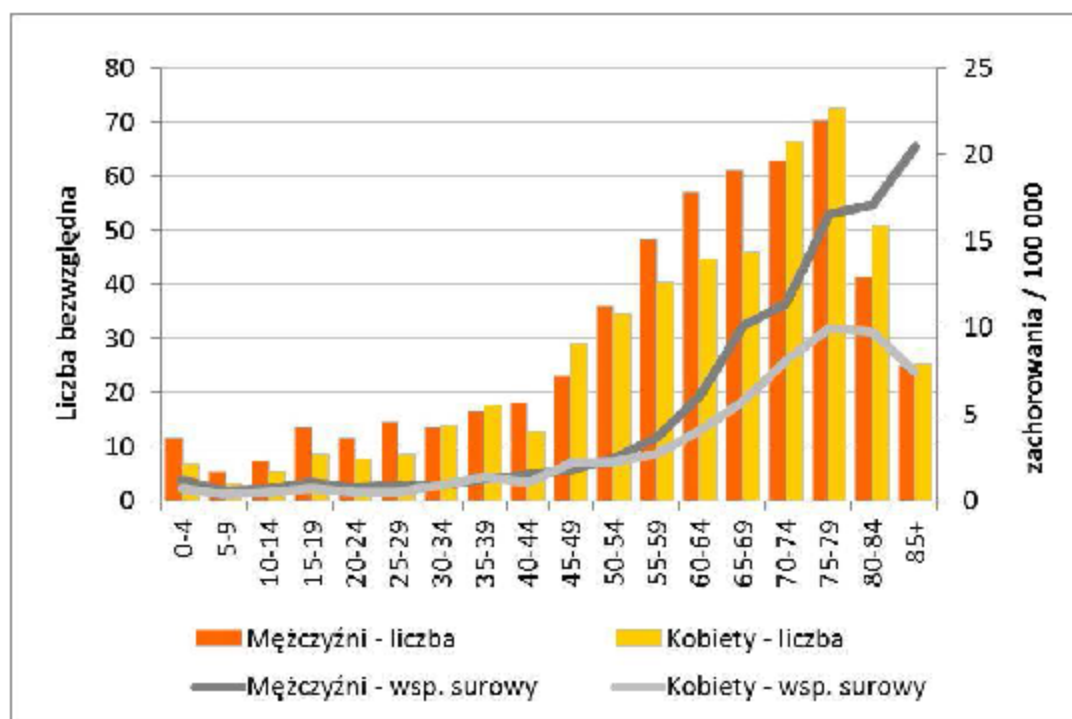
Zgodnie z danymi NFZ (dane uzyskane przez Wnioskodawcę) od 1 stycznia do 4 grudnia 2015 roku w programie lekowym B.14. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C 92.1) leczonych było [REDAKTOWANO] pacjentów (dazatynibem i nilotynibem po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu). Opinie ekspertów wskazują na możliwość przejścia przez bosutynib [REDAKTOWANO] rynku TKI drugiej generacji w ciągu pierwszych 2 lat refundacji (patrz załącznik do wniosku refundacyjnego). Oznacza to, że **liczebność docelowej populacji chorych [REDAKTOWANO]**, co powoduje, że **spełnione jest kryterium wielkości populacji dla choroby ultraradkiej** (zgodnie z definicją chorób ultraradkich częstość występowania powinna wynosić poniżej 1 na 50 000 mieszkańców, co w przypadku 38 478 602 mieszkańców Polski⁵ oznacza nie więcej niż 770 chorych).

Dane epidemiologiczne dla PBSz

Wśród białaczek, PBSz stanowi ok. 15% przypadków u dorosłych i mniej niż 5% u dzieci. Roczna zapadalność na PBSz wynosi 1-1,5/100 000. Występuje ona nieco częściej u mężczyzn niż u kobiet (1,3:1).^{6,7} Ostra białaczka szpikowa stanowi z kolei ok. 25% przypadków białaczek.⁸

Liczba zachorowań na białaczkę szpikową wykazuje wzrost zachorowań z wiekiem, przy czym u dzieci i młodych dorosłych liczba zachorowań utrzymuje się na poziomie około 10-15/100 000 u obu płci. Najwięcej zachorowań notuje się między 55. a 79. rokiem życia (około 55%). Ryzyko zachorowania na białaczkę szpikową wśród dzieci i młodych dorosłych utrzymuje się na poziomie około 0,5/100 000, natomiast po 45. roku życia następuje wzrost ryzyka wraz z przechodzeniem do starszych grup wiekowych – patrz Ryc. 1.⁹

Ryc. 1. Zachorowalność na białaczkę szpikową w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku.⁹



Ze względu na brak danych dla PBSz (ICD-10: C92.1) raportowanych przez Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) poniżej w Tab. 2 i Tab. 3 oraz na Ryc. 2 i Ryc. 3 przedstawiono dane dla białaczki szpikowej ogółem (ICD-10: C92).

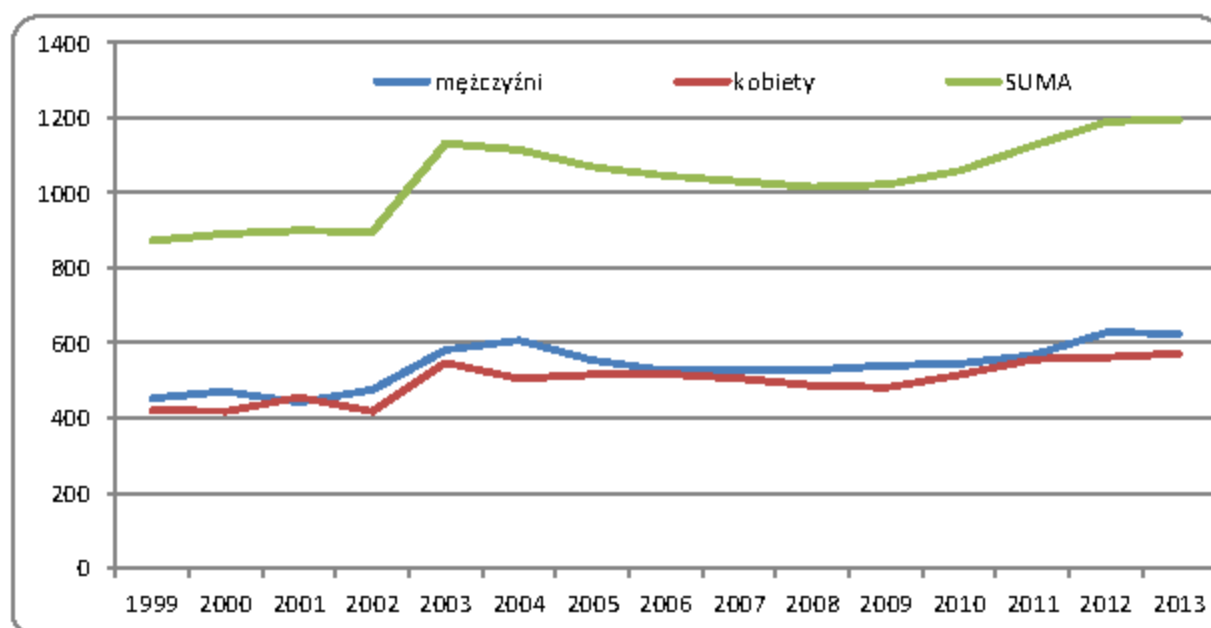
Zgodnie z danymi KRN¹⁰ w Polsce w 2013 r. raportowano 624 nowych przypadków zachorowań na białaczkę szpikową (ICD-10: C92) u mężczyzn i 571 u kobiet, przy czym współczynniki standaryzowane względem wieku wyniosły odpowiednio 2,3 oraz 1,7 na 100 000 osób. W ostatnich latach liczba zachorowań na białaczkę szpikową utrzymuje się na podobnym poziomie (Tab. 2 i Ryc. 2).

Tab. 2. Liczba zachorowań na białaczkę szpikową (ICD-10: C92) w Polsce w latach 1999-2013 zgodnie z danymi KRN.¹⁰

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
M	452	471	443	476	582	607	555	528	525	528	540	544	569	628	624
K	420	419	456	419	548	506	515	518	506	487	482	516	556	561	571
S	872	890	899	895	1130	1113	1070	1046	1031	1015	1022	1060	1125	1189	1195

M – mężczyźni; K – kobiety; S – mężczyźni i kobiety łącznie.

Ryc. 2. Liczba zachorowań na białaczkę szpikową (ICD-10: C92) w Polsce w latach 1999-2013 zgodnie z danymi KRN.¹⁰



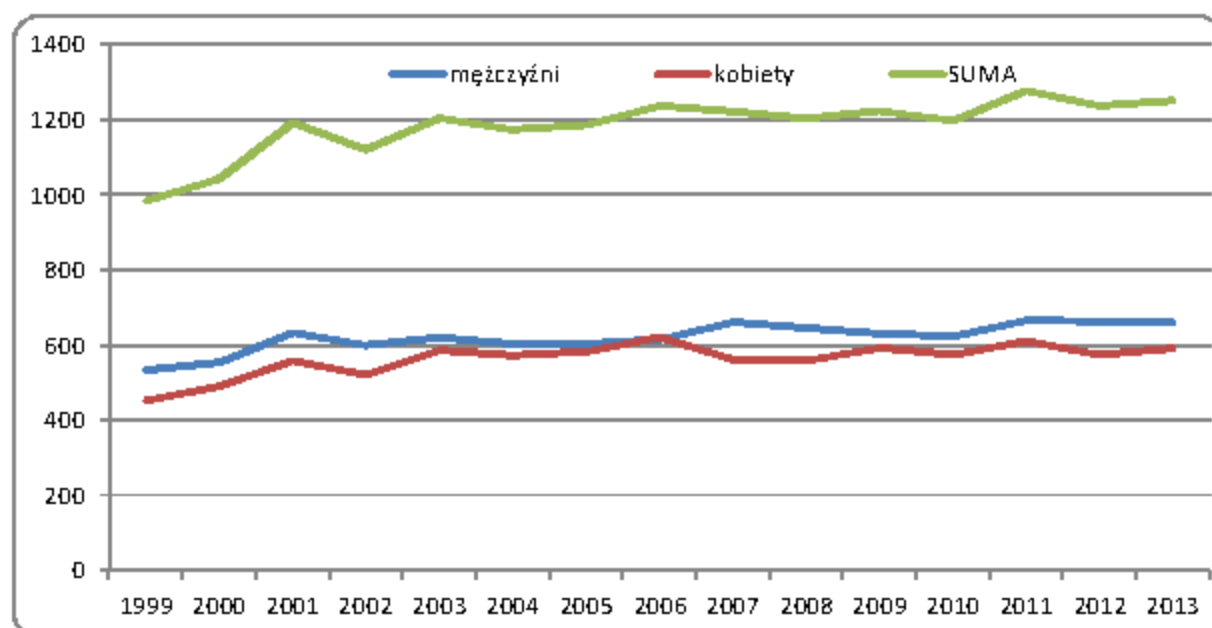
Zgodnie z danymi KRN w Polsce w 2013 r. raportowano 660 przypadków zgonów spowodowanych białaczką szpikową (ICD-10: C92) u mężczyzn i 590 u kobiet, przy czym współczynniki standaryzowane względem wieku wyniosły odpowiednio 2,2 oraz 1,5 na 100 000 osób. W ostatnich latach liczba zgonów spowodowanych białaczką szpikową kształtowała się na podobnym poziomie (Tab. 3 i Ryc. 3).¹⁰

Tab. 3. Liczba zgonów na białaczkę szpikową (ICD-10: C92) w Polsce w latach 1999-2013 zgodnie z danymi KRN.¹⁰

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
M	532	553	633	600	620	602	603	615	660	645	630	623	666	663	660
K	452	490	559	521	585	572	582	622	562	558	593	574	611	574	590
S	984	1043	1192	1121	1205	1174	1185	1237	1222	1203	1223	1197	1277	1237	1250

M – mężczyźni; K – kobiety; S – mężczyźni i kobiety łącznie.

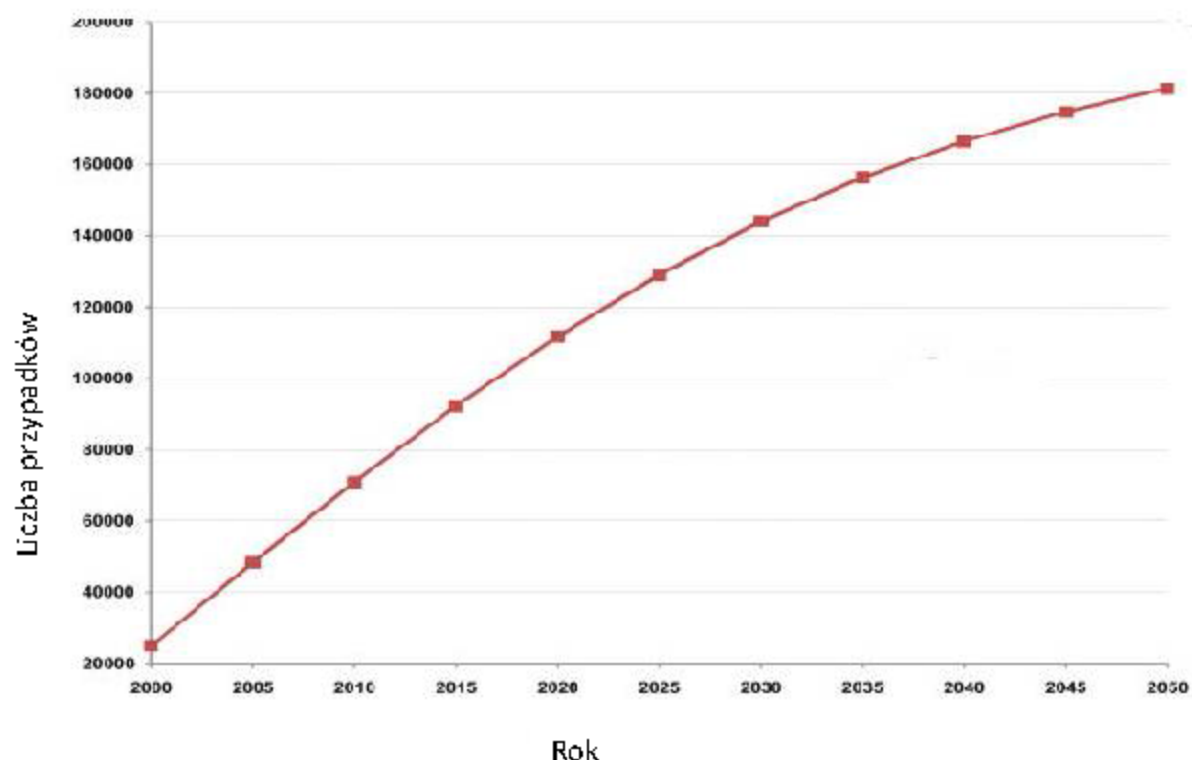
Ryc. 3. Liczba zgonów z powodu białaczki szpikowej (ICD-10: C92) w Polsce w latach 1999-2013 zgodnie z danymi KRN.¹⁰



Zachorowalność na PBSz wg europejskich wytycznych dotyczących diagnozy i leczenia przewlekłej białaczki szpikowej *European Society of Medical Oncology (ESMO) 2012* mieści się pomiędzy 1 a 1,5 przypadków na 100 000 osób na rok, bez istotnych różnic etnicznych i bez względu na obszar geograficzny. Mediana wieku, w którym dokonuje się diagnozy zawiera się między 60. a 65 r.ż. w Europie, ale jest nieco niższa w młodych populacjach. Współczynnik chorobowości stale rośnie ze względu na znaczne wydłużenie przeżycia całkowitego związane z wprowadzeniem terapii celowanej.¹¹

Z kolei zgodnie z wynikami analizy wykonanej w 2012 r. w Stanach Zjednoczonych, odnotowuje się ok. 4800 nowych przypadków PBSz rocznie. Rozpowszechnienie PBSz wyniosło 70 000 chorych w 2010 r. i szacuje się, że wzrośnie ono do 112 000 chorych w 2020 r., 144 000 w 2030 r., 167 000 w 2040 r. i 181 000 przypadków w 2050 r., osiągając wtedy poziom bliski fazie *plateau* zdefiniowanej jako czas, w którym zachorowalność i umieralność równoważą się i występuje brak spodziewanego wzrostu rozpowszechnienia choroby (Ryc. 4). Prawdopodobieństwo spełnienia się tych prognoz jest wysokie, jeśli stosowanie TKI drugiej generacji, tj. dazatynibu, nilotynibu i bosutynibu będzie kontynuowane.¹²

Ryc. 4 Przewidywane rozpozroszczenie przewlekłej białaczki szpikowej w Stanach Zjednoczonych.¹²



Zestawienie danych dotyczących zapadalności na PBSz na podstawie rejestrów chorych oraz badań obserwacyjnych na świecie przedstawiono w Tab. 4 poniżej.¹³

Tab. 4. Zestawienie danych dotyczących zapadalności na PBSz na podstawie rejestrów i badań obserwacyjnych na świecie.¹³

Rejestr/badanie	Czasytrwania obserwacji	Zapadalność*
SEER USA	1998-2000	1,8**
	2000-2005	1,0
<i>France</i>	1985-2006	0,8
<i>Swedish Cancer Registry</i>	1998-2000	0,7
	2006	0,7
<i>Thames Registry</i>	1999-2000	0,8
<i>Leukemia Research Fund</i>	1984-1993	0,6
<i>Cancer Registry of Saarland</i>	1998-2000	1,0
	2005	0,7
<i>Southeast Germany</i>	2004	1,3

2.4 Opis interwencji i technologii opcjonalnej – status finansowania

Bosutynib (Bosulif®) nie jest aktualnie refundowany w Polsce.¹⁴

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Bosulif® ze środków publicznych w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie blastycznej, z udokumentowaną obecnością genu *BCR-ABL* lub chromosomu Philadelphia (Ph+), po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu, spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego, dla dostępnych prezentacji doustnych leku: 500 mg x 28 tabl. oraz 100 mg x 28 tabl.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto. Wnioskowane jest włączenie bosutynibu do istniejącego programu lekowego B.14 Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C 92.1).

W związku z powyższym, bosutynib kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu bosutynibu (Bosulif, tabl. powł., 500 mg, 28 tabl.) przyjęto na poziomie [REDACTED]

Tab. 5. Wnioskowana cena preparatu Bosulif® (tabl. powł., 28 tabl.).

Tabl.	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN*	Cena hurtowa brutto, PLN**	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
500 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
100 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* VAT 8%; ** marża hurtowa 5%.

[REDACTED]

Tab. 6. Wysokość refundacji preparatu Bosulif® (tabl. powł., 28 tabl.) - wariant bez RSS.

Parametr	500 mg	100 mg	Komentarz
cena producenta (cena zbytu netto), PLN	██████	██████	████████████████████
urzędowa cena zbytu, PLN	██████	██████	██████
cena hurtowa brutto, PLN	██████	██████	████████████████████
limit finansowania, PLN	██████	██████	████████████████████

Tab. 7. Wysokość refundacji preparatu Bosulif® (tabl. powł., 28 tabl.) - wariant z RSS.

Parametr	500 mg	100 mg	Komentarz
cena producenta (cena zbytu netto), PLN	██████	██████	████████████████████
urzędowa cena zbytu, PLN	██████	██████	██████
cena hurtowa brutto, PLN	██████	██████	████████████████████
limit finansowania, PLN	██████	██████	████████████████████

Dazatynib i nilotynib są aktualnie finansowane w II i III rzucie leczenia PBSz w ramach programu lekowego B.14 „Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (ICD-10 C 92.1)” i są wydawane bezpłatnie (Tab. 8).¹⁴

Szczegółowy opis analizowanej technologii wraz z opisem technologii opcjonalnej znajduje się w *Analizie problemu decyzyjnego*.¹

Tab. 8. Preparaty technologii opcjonalnych dla bosutynibu dostępne w ramach katalogu B wykazu leków refundowanych.¹⁴

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Dasatynibum, Sprycel, tabl. powł., 20 mg	60 szt.	5 603,88	5 884,07	5 884,07	bezpłatne	0,00
Dasatynibum, Sprycel, tabl. powł., 50 mg	60 szt.	14 009,72	14 710,21	14 710,21	bezpłatne	0,00
Dasatynibum, Sprycel, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	14 009,72	14 710,21	14 710,21	bezpłatne	0,00
Dasatynibum, Sprycel, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	11 207,76	11 768,15	11 768,15	bezpłatne	0,00
Dasatynibum, Sprycel, tabl. powł., 140 mg	30 szt.	19 613,61	20 594,29	20 594,29	bezpłatne	0,00
Nilotinibum, Tasigna, kaps., 200 mg	112 kaps.	14 672,01	15 405,61	15 405,61	bezpłatne	0,00

3 Metody

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych i wtórnych włączonych do analizy.

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

3.1.1 Kryteria włączenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie bosutynibu z dazatynibem oraz nilotynibem w populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem (patrz poniżej).

Populacja (P): zgodna z wnioskowanym wskazaniem - dorośli chorzy z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie blastycznej, z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+), po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu.

Interwencja (I): bosutynib w dawkach zgodnych z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL)¹⁵ w II rzucie lub dalszych rzutach leczenia przewlekłej białaczki szpikowej.

Komparatory (C): dazatynib¹⁶ i nilotynib¹⁷ w dawkach zgodnych z ChPL w II rzucie lub dalszych rzutach leczenia przewlekłej białaczki szpikowej;

Punkty końcowe (O): co najmniej 1 z następujących:

ocena skuteczności:

- zgony;
- przeżycie całkowite;
- przeżycie wolne od progresji choroby;
- progresja choroby;
- odpowiedź cytogenetyczna;
- odpowiedź hematologiczna;
- odpowiedź molekularna;
- jakość życia;

ocena bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane;
- nieprawidłowości w hematologicznych pomiarach laboratoryjnych;
- nieprawidłowości w biochemicznych pomiarach laboratoryjnych.

Rodzaj badań:

Poszukiwano badań, których głównym celem była ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania interwencji (bosutynibu) oraz technologii opcjonalnych (dazatynibu i nilotynibu).

Podczas wyszukiwania badań pierwotnych w pierwszej kolejności wyszukiwano randomizowane kontrolowane badania kliniczne (RCT). W razie ich braku szukano badań klinicznych o niższym poziomie wiarygodności, tj. nierandomizowane badania prospektywne.

W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących bosutynib z wybranym komparatorem poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.

Aby możliwe było wiarygodne porównanie, do przeglądu włączano badania o długim czasie obserwacji. W toku wyszukiwania wybierano badania, w których wyniki były przedstawione dla poszczególnych faz choroby, w których horyzont czasowy wynosił co najmniej 12 miesięcy.

Spośród opracowań wtórnych do analizy włączano badania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków, w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo bosutynibu, przy predefiniowanych kryteriach przeszukiwania i selekcji badań.

Nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Włączano badania wyłącznie w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- badania przeprowadzone w populacji chorych poniżej 18 r.ż.;
- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji;
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia;
- opisy pojedynczych przypadków oraz opinie ekspertów;
- doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych;
- badania z grupami pacjentów o liczebności < 50;
- badania obejmujące specyficzne populacje (np. chorzy starsi, pacjenci rasy żółtej lub czarnej, kobiety w ciąży).

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka i daty publikacji. Na etapie selekcji abstraktów wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

3.2 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 1 marca 2016 r.;
- EMBASE (EMBASE.com) z datą odcięcia 1 marca 2016 r.;
- *Cochrane Library* z datą odcięcia 1 marca 2016 r.;
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 1 marca 2016 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:

- NIHR (*National Institute for Health Research*),
- HAS (*Haute Autorité de Santé*),
- IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- wyszukiwarek internetowych.

Konsultowano się z Wnioskodawcą w celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych (w tym badań i danych nieopublikowanych).

3.3 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 1 marca 2016 r.

Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: Tab. 9 – Tab. 12, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (EMBASE.com), *Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, zaprojektowano filtr nakierowany na maksymalną czułość, nie ograniczając się do jednostki chorobowej, ani poszukiwanych punktów końcowych. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących języka czy daty publikacji. Zaproponowane podejście minimalizuje błąd selekcji.

W przypadku bazy MEDLINE (PubMed) zastosowano filtr nakierowany na wyszukiwanie opracowań wtórnych, głównie przeglądów systematycznych i metaanaliz, dostępny na stronie internetowej *U.S. National Library of Medicine*,

National Institutes of Health¹⁸, natomiast w przypadku bazy EMBASE zastosowano filtr pochodzący ze strony internetowej *Clinical Evidence* (BMJ)¹⁹. Wyszukiwanie w bazach *Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) przeprowadzono bez specyficznych filtrów.

Tab. 9. Strategia wyszukiwania w systemie bazy MEDLINE (PubMed) badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bosutynibu, dazatynibu i nilotynibu; dane na dzień 01.03.2016 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	bosutinib[nm]	138
#2	bosutinib[tw]	279
#3	bosulif[tw]	4
#4	SKI606[tw] OR SKI 606[tw] OR SKI-606[tw]	62
#5	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4</u>	<u>292</u>
#6	dasatinib[nm]	1 292
#7	dasatinib[tw]	2 239
#8	Sprycel[tw]	38
#9	BMS354825[tw] OR BMS 354825[tw] OR BMS-354825[tw]	96
#10	nilotinib[nm]	772
#11	nilotinib[tw]	1 268
#12	Tasigna[tw]	37
#13	AMN107[tw] OR AMN 107[tw] OR AMN-107[tw]	76
#14	<u>#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13</u>	<u>2 861</u>
#15	clinical trials OR trial[T]	1 078 473
#16*	(systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta synthesis [ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab])) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR	276 846

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
	evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmchbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw])) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw])) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw])) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmchbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])	
#17	#15 OR #16	1 294 126
#18	#5 AND #17	92
#19	#14 AND #15	615
#20	#18 OR #19	659

* filtr nakierowany na wyszukiwanie opracowań wtórnych zgodnie z *U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health*.¹³

Tab. 10. Strategia wyszukiwania w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com) badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bosutyuibu, dazatyuibu i nilotyuibu; dane na dzień 01.03.2016 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	bosutinib/exp	1 421
#2	bosutinib	1 448
#3	Bosulif	82

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#4	'SKI606' OR 'SKI 606' OR 'SKI-606'	432
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	1 453
#6	dasatinib/exp	8 836
#7	dasatinib	9 052
#8	Sprycel	999
#9	'BMS354825' OR 'BMS 354825' OR 'BMS-354825'	702
#10	nilotinib/exp	5 753
#11	nilotinib	5 948
#12	Tasigna	738
#13	'AMN107' OR 'AMN 107' OR 'AMN-107'	534
#14	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	11 006
#15	'clinical trial (topic)'/exp OR trial:ti	367 443
#16*	'review'/exp OR (literature NEAR/3 review*):ab,ti OR 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp	2 350 108
#17*	medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR amed:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR scisearch:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR 'retracted article'	151 955
#18*	#16 AND #17	112 089
#19*	(systematic* NEAR/2 (review* OR overview)):ab,ti OR 'meta analysis':ab,ti OR metaanal*:ab,ti OR metanal*:ab,ti	170 258
#20*	#18 OR #19	216 668
#21	#15 OR #20	551 057
#22	#5 AND #21	263
#23	#14 AND #15	1 407
#24	#22 OR #23	1 468
#25	#24 AND [embase]/lim	1 453

* filtr nakierowany na wyszukiwanie opracowań wtórnych zgodnie z *Clinical Evidence* (BMJ).¹⁹

Tab. 11. Strategia wyszukiwania w systemie bazy *Cochrane Library* badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bosutynibu, dazatynibu i nilotynibu; dane na dzień 01.03.2016 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	bosutynib	32
#2	Bosulif	1
#3	'SKI606' OR 'SKI 606' OR 'SKI-606'	10

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#4	dasatinib	179
#5	Sprycel	15
#6	'BMS354825' OR 'BMS 354825' OR 'BMS-354825'	1
#7	nilotinib	147
#8	Tasigna	9
#9	'AMN107' OR 'AMN 107' OR 'AMN-107'	4
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	297
#11	#10 in Trials	258
#12	#10 in Cochrane Reviews	2
#13	#10 in Other Reviews	7
#14	#10 in Technology Assessments	21
#15	#10 in Economic Evaluations	9

Tab. 12. Strategia wyszukiwania w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bosutynibu, dazatynibu i nilotynibu; dane na dzień 01.03.2016 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	(bosutinib)	3
#2	(nilotinib)	30
#3	(dasatinib)	23
#4	#1 OR #2 OR #3	37

3.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████ ██████). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO (patrz rozdz. 2.2) z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego (patrz rozdz. 3.1). Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy (██████ ██████).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badania oceniono przy użyciu skali NICE (badania bez grupy kontrolnej) oraz Jadad (badania randomizowane). Szczegółowy opis skal zamieszczono w aneksie – odpowiednio aneks 11.1 i 11.2.^{20,21}

Dodatkowo badania oceniono pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
 - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
 - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu systematycznego przedstawia Tab. 16 i Tab. 17 w rozdziale 4.3.2.

W aneksie 11.5 przedstawiono krytyczną ocenę badań włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu elektronicznego formularza przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania (■■■■), a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza (■■■■) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka populacji badanej,
- wyniki zdrowotne,
- zdarzenia niepożądane.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania badań

Badania zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie zweryfikowane pod kątem eliminacji powtórzeń w programie EndNote X4. Następnie oceniano zgodność tytułu i abstraktu z celem analizy. Do 1 marca 2016 r. zidentyfikowano 8 opracowań wtórnych i 28 prac dotyczących badań pierwotnych, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego.

Nie odnaleziono randomizowanych badań kontrolowanych umożliwiających bezpośrednio lub pośrednio porównanie skuteczności i bezpieczeństwa bosutynibu z dazatynibem i nilotynibem. Ostatecznie do przeglądu systematycznego zakwalifikowano 2 opracowania wtórne oraz 6 badań klinicznych oceniających stosowanie bosutynibu oraz jego komparatorów w PBSz po nieskuteczności imatynibu spełniających kryteria włączenia do przeglądu (19 publikacji):

- Cortes 2011 - badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bosutynibu w leczeniu przewlekłej fazy PBSz oraz zaawansowanej choroby (faza akceleracji i faza przełomu blastycznego PBSz oraz ostra białaczka limfoblastyczna) - 6 publikacji (Cortes 2011, Khoury 2012, Trask 2012, Kantarjian 2014, Gambacorti-Passerini 2014, Gambacorti-Passerini 2015) oraz wyniki badania przedstawione na stronie internetowej ClinicalTrials.gov;
- Shah 2008 - badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dazatynibu w leczeniu przewlekłej fazy PBSz - 3 publikacje (Shah 2008, Shah 2010, Shah 2014);
- Kantarjian 2009 - badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dazatynibu w leczeniu fazy akceleracji PBSz - 1 publikacja (Kantarjian 2009);
- Saglio 2010 - badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dazatynibu w leczeniu fazy przełomu blastycznego PBSz - 2 publikacje (Saglio 2010, Cortes 2007);
- Kantarjian 2007 - badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nilotynibu w leczeniu przewlekłej fazy PBSz - 5 publikacji (Kantarjian 2007, Hughes 2009, Kantarjian 2011, Branford 2012, Giles 2013);
- Le Courte 2007 - badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nilotynibu w leczeniu fazy akceleracji PBSz - 2 publikacje (Le Courte 2007, Le Courte 2012).

Badania z udziałem dazatynibu były badaniami randomizowanymi, jednak grupy kontrolne stanowił dazatynib podawany w różnych dawkach.

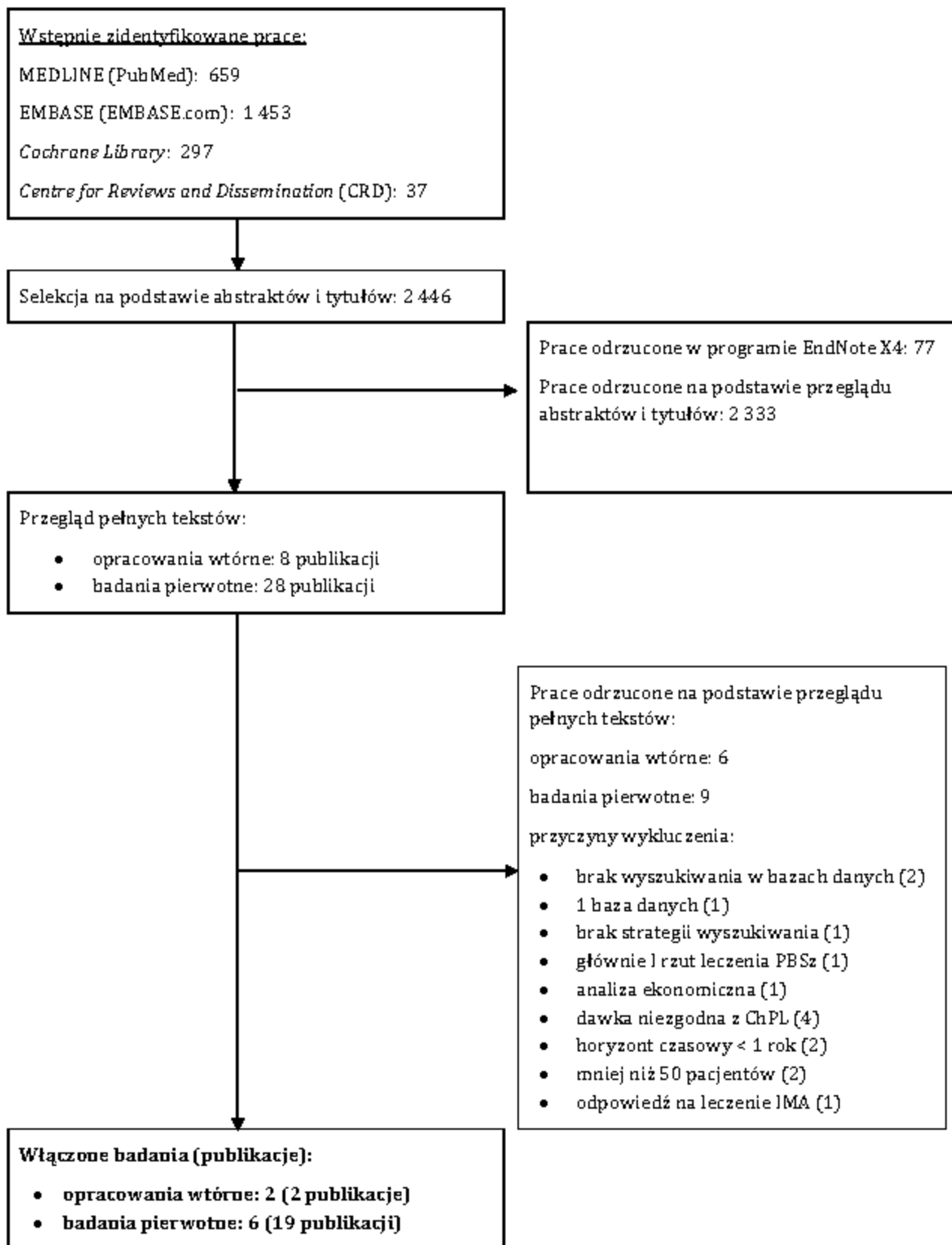
Diagram wg QUOROM²²/PRISMA²³, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań dotyczących stosowania bosutynibu oraz jego komparatorów

(dazatynibu i nilotynibu) w analizowanym wskazaniu przedstawiono na Ryc. 5. Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę badań włączonych do opracowania przedstawiono w aneksie 11.3.

Listę badań wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 11.4.

Ryc. 5. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania bosutynibu, dazatynibu i nilotynibu (diagram QUOROM²²/PRISMA²³).



4.2 Badania wtórne

Do dnia 1 marca 2016 r. zidentyfikowano 2 opracowania wtórne, w których oceniono skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania bosutynibu w leczeniu dorosłych chorych z Ph+ PBSz po nieskuteczności/nietolerancji imatynibu. W celu odnalezienia opracowań wtórnych przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*.

W obu opracowaniach wtórnych bosutynib w leczeniu Ph+ PBSz w II rzucie i dalszych rzutach leczenia oceniono na podstawie badania Cortes 2011 będącego przedmiotem niniejszej analizy.

Poniżej w Tab. 13 przedstawiono podsumowanie włączonych do analizy opracowań wtórnych, natomiast szczegółową metodykę i wyniki badania Cortes 2011 opisano w dalszej części opracowania.

Tab. 13. Charakterystyka zidentyfikowanych opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego.

Nr	Badanie	Cel	Źródła danych	Wyniki	Wnioski
1	Ferdinand 2012	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania TKI w leczeniu Ph+ PBSz	Cochrane Library, Medline, Embase, strony internetowe EMA, URPL, FDA, abstrakty konferencyjne z: <i>American Society of Hematology, American Society of Clinical Oncology, the European Hematology Association</i> i dostarczone przez firmę Pfizer od 2007 do 2011 r.	badania RCT: I rzut: 8 badań, II rzut: 3 badania; badania nie-RCT: I rzut: 8 badań, II rzut i dalsze: 4 badania (w tym 1 badanie dotyczące bosutynibu)	W badaniach dotyczących II rzutu leczenia Ph+ PBSz wykazano, że TKI drugiej generacji, tj. dazatynib, nilotynib i bosutynib mogą wywoływać odpowiedzi na leczenie (cytogenetyczne, molekularne i hematologiczne). Wskazano na obiecujące wyniki dotyczące bosutynibu będącego w tamtej chwili w trakcie procesu rejestracyjnego w kilku krajach. Wyniki po 36, 48 i 96 tyg. obserwacji wskazują na istotny statystycznie wzrost jakości życia u pacjentów przyjmujących bosutynib.
2	NIHR 2013	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bosutynibu w porównaniu z interferonem alfa, SCT i hydroksymocznikiem w leczeniu Ph+ PBSz po nieskuteczności/nietolerancji imatynibu	Medline, Embase, EconLit, NHS EED, Cochrane Library do 2 października 2012 r.	1 badanie nie-RCT dotyczące imatynibu i 13 badań nie-RCT dotyczących komparatorów bosutynibu	Stosowanie bosutynibu w II rzucie leczenia Ph+ PBSz wiązało się z dobrymi wynikami pod względem cytogenetycznych i hematologicznych odpowiedzi na leczenie oraz przeżycia całkowitego. Bosutynib odznaczał się ponadto akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, a zdarzenia niepożądane stanowiły głównie reakcje toksyczne natury żołądkowo-jelitowej.

EMA - *European Medicines Agency*; FDA - *U.S. Food and Drug Administration*; NIHR - *National Institute for Health Research*; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa; RCT - randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*); TKI - inhibitory kinazy tyrozynowej; SCT - przeszczep komórek macierzystych; URPL - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

4.3 Badania pierwotne

4.3.1 Metodyka badań

W Tab. 14 i Tab. 15 przedstawiono metodykę włączonych do przeglądu badań pierwotnych.

Wszystkie badania dotyczące leczenia przewlekłej fazy Ph+ PBSz były międzynarodowymi, wieloośrodkowymi badaniami otwartymi prowadzonymi bez grup kontrolnych. Badania dotyczące bosutynibu i nilotynibu były nierandomizowane, zaś badanie dotyczące dazatynibu było randomizowanym badaniem dostosowywania dawki.

Faza przewlekła PBSz

W badaniu Cortes 2011 (6 publikacji i wyniki przedstawione na stronie internetowej *ClinicalTrials.gov*) oceniano m.in. skuteczność i bezpieczeństwo bosutynibu w leczeniu Ph+ PBSz po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu (faza przewlekła, faza akceleracji i faza kryzy blastycznej). Badanie składało się z dwóch części. W pierwszej dostosowywano dawkę bosutynibu tak, aby otrzymać maksymalną tolerowaną dawkę leku w badanej populacji. Następnie, w drugiej części badania, kiedy dawka została ustalona, oceniano skuteczność stosowania bosutynibu w dawce 500 mg/d u pacjentów z Ph+ PBSz i ostrą białaczką limfoblastyczną.

Do pierwszej fazy badania Cortes 2011 (faza ta nie jest przedmiotem niniejszej analizy) włączono 17 chorych z przewlekłą postacią Ph+ PBSz (w II rzucie leczenia) i jednego chorego w fazie akceleracji. Pacjentów przydzielono do 3-osobowych kohort otrzymujących bosutynib w dawce 400 mg/d lub 500 mg/d. 5 pacjentom podawano bosutynib w dawce 600 mg/d. W każdej z kohort przez 28 dni oceniano bezpieczeństwo bosutynibu. Korzyści kliniczne obserwowano w każdej z grup, jednak z powodu różnic w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych, dawka 500 mg/d została wybrana jako dawka początkowa leku w fazie drugiej badania, w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo bosutynibu.

Od 24 stycznia do 14 czerwca 2008 r. 288 pacjentów zostało włączonych do badania Cortes 2011 w II rzucie leczenia PBSz (w tym 17 osób do pierwszej fazy badania). Dodatkowo w badaniu oceniano 118 chorych leczonych bosutynibem w III rzucie leczenia (po nieskuteczności/nietolerancji leczenia imatynibem, a następnie dazatynibem i/lub nilotynibem; 3 pacjentów leczonych było w IV rzucie).

Celem badania Kantarjian 2007 (3 publikacje) była ocena skuteczności i bezpieczeństwa nilotynibu w dawce początkowej 400 mg/2xd w leczeniu przewlekłej fazy Ph+ PBSz u pacjentów po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu. Od kwietnia 2005 r. do sierpnia 2006 r. do badania włączono 28 pacjentów, jednak zgodnie z danymi

publikowanymi po ≥ 24 mies. leczenia, ostatecznie do badania włączono 321 chorych (publikacja Kantarjian 2011).

Badanie Shah 2008 (5 publikacji) było badaniem randomizowanym, jednak grupy kontrolne stanowił dazatynib podawany w różnych dawkach. Badanie miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa dazatynibu podawanego raz dziennie u chorych z przewlekłą fazą Ph+ PBSz (wcześniej lek w tym wskazaniu podawano w dawce 70 mg dwa razy dziennie). W badaniu Shah 2008 chorych randomizowano w schemacie 1:1:1:1 do różnych początkowych dawek dazatynibu: DAS 50 mg/2xd, N=168, DAS 100 mg/d, N=167, DAS 70 mg/2xd, N=168 i DAS 140 mg/d, N=167. W dalszej analizie uwzględniono jedynie dane dotyczące dawki dazatynibu zgodnej z ChPL (dla fazy przewlekłej choroby: 100 mg raz dziennie).

Faza akceleracji PBSz

W badaniu Cortes 2011 kohorta 79 pacjentów przyjmowała bosutynib w dawce 500 mg/d (w tym 1 osoba w pierwszej fazie badania) w fazie akceleracji PBSz. 49 osób przyjmowało lek jako terapię II rzutu, a 30 jako terapię III rzutu (po nieskuteczności/nietolerancji leczenia imatynibem, a następnie nilotynibem i/lub dazatynibem). Publikacja Gambacorti-Passerini 2015 przedstawia wyniki uzyskane po ≥ 4 latach badania (data odcięcia: 23 maja 2014 r.).

Celem badania Le Courte 2007 (2 publikacje) była ocena skuteczności i bezpieczeństwa nilotynibu w dawce początkowej 400 mg/2xd w leczeniu fazy akceleracji Ph+ PBSz po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu. Badanie rozpoczęto w maju 2005 r. Do stycznia 2007 r. do badania włączono 119 pacjentów, jednak zgodnie z danymi raportującymi wyniki po 24 mies. leczenia, ostatecznie do badania włączono 137 chorych (publikacja Le Courte 2012).

Badanie Kantarjian 2009 było badaniem randomizowanym, jednak grupy kontrolne stanowił dazatynib podawany w różnych dawkach. Badanie miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa dazatynibu podawanego raz dziennie u chorych w fazie akceleracji Ph+ PBSz. W badaniu Kantarjian 2009 chorych randomizowano w schemacie 1:1 do dwóch różnych początkowych dawek dazatynibu: DAS 70 mg/2xd, N=159 i DAS 140 mg/d, N=158. W dalszej analizie uwzględniono jedynie dane dotyczące dawki dazatynibu zgodnej z ChPL (dla fazy akceleracji: 140 mg raz dziennie).

Faza blastyczna PBSz

W badaniu Cortes 2011 kohorta 64 pacjentów przyjmowała bosutynib w dawce 500 mg/d w fazie kryzy blastycznej PBSz. 36 osób przyjmowało lek jako terapię II rzutu, a 28 jako terapię III rzutu (po nieskuteczności/nietolerancji leczenia imatynibem, a następnie nilotynibem i/lub dazatynibem). Publikacja Gambacorti-Passerini 2015 przedstawia wyniki uzyskane po ≥ 4 latach badania (data odcięcia: 23 maja 2014 r.).

Badanie Saglio 2010 było badaniem randomizowanym, jednak grupy kontrolne stanowił dazatynib podawany w różnych dawkach. Badanie miało na celu ocenę skuteczności

i bezpieczeństwa dazatynibu podawanego raz dziennie u chorych w fazie **blastycznej** Ph+ PBSz. Chorych podzielono ze względu na charakter choroby na **mieloblastyczną** fazę **blastyczną** Ph+ PBSz i **limfoblastyczną szpikową** fazę **blastyczną** Ph+ PBSz i każdą z grup randomizowano w schemacie 1:1 do dwóch różnych początkowych dawek dazatynibu: DAS 70 mg/2xd, N=102 (74 pacjentów w **mieloblastycznej** fazie **blastycznej** i 28 pacjentów w **limfoblastycznej** fazie **blastycznej**) oraz DAS 140 mg/d, N=108 (75 pacjentów w **mieloblastycznej** fazie **blastycznej** i 33 pacjentów w **limfoblastycznej** fazie **blastycznej**). W dalszej analizie uwzględniono jedynie dane dotyczące dawki dazatynibu zgodnej z ChPL (dla fazy **blastycznej** choroby: 140 mg raz dziennie).

Charakterystykę badań oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora oraz rodzaju analizy przedstawiono w poniższych tabelach.

Szczegółową charakterystykę populacji przedstawiono w podrozdziale 4.3.4.

Tab. 14. Metodyka badań pierwotnych, cz. 1.

Badanie	Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji*	Populacja	Interwencje (N), początkowa dawka dobową
faza przewlekła PBSz						
Cortes 2011**	międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, jednoramiennie badanie kliniczne fazy I/II	58 ośrodków w 27 krajach	II rzut: 288 III rzut: 118***	II rzut: I: 24,2 mies.** II: ≥ 24 mies. III: do 5 lat III rzut***: I: 28,5 mies. II: ≥ 36 mies.	chorzy w wieku ≥ 18 lat z Ph+ PBSz lub z ciężką białaczką limfoblastyczną wykazujący oporność na leczenie IMA (pierwotną lub wtórną) lub brak tolerancji na IMA (II rzut leczenia) i nieleczeni innymi inhibitorami TKI	II rzut: <u>BOS 500 mg/d, N=288</u> III rzut***: <u>BOS 500 mg/d, N=118</u>
Kantarjian 2007	międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, jednoramiennie badanie kliniczne fazy II	63 ośrodki w 15 krajach	321	I: ≥ 24 mies.; II: ≥ 48 mies.	chorzy w wieku ≥ 18 lat z Ph+ PBSz lub z ciężką białaczką limfoblastyczną wykazujący oporność na leczenie IMA lub brak tolerancji na IMA	<u>Nil 400 mg/2xd, N=321</u>
Shah 2008	międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy III (badanie dostosowania dawki - analiza 2x2 czynnikowa)	139 ośrodków na całym świecie	662	I: ≥ 24 mies. II: ≥ 5 lat	chorzy w wieku ≥ 18 lat z Ph+ PBSz wykazujący oporność na leczenie IMA (pierwotną lub wtórną) lub brak tolerancji na IMA	DAS 50 mg/2xd, N=168 <u>DAS 100 mg/d, N=167*</u> DAS 70 mg/2xd, N=168 DAS 140 mg/d, N=167

Badanie	Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji*	Populacja	Interwencje (N), początkowa dawka dobową
faza akceleracji PBSz						
Cortes 2011**	międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie kliniczne fazy I/II	58 ośrodków w 27 krajach	79	≥ 4 lata	chorzy w wieku ≥ 18 lat z Ph+ PBSz lub z ciężką białaczką limfoblastyczną wykazujący oporność na leczenie IMA (pierwotną lub wtórną) lub brak tolerancji na IMA (I rzut leczenia) i nieleczeni innymi inhibitorami TKI	<u>BOS 500 mg/d, N=79</u>
Le Courte 2007	międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie kliniczne fazy II	36 ośrodków w 10 krajach	119	24 mies.	chorzy w wieku ≥ 18 lat z Ph+ PBSz w fazie akceleracji wykazujący oporność na leczenie IMA (pierwotną lub wtórną) lub brak tolerancji na IMA	<u>Nil 400 mg/2xd, N=119</u>
Kantarjian 2009	międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy III	97 ośrodków na całym świecie	319	15 mies.	chorzy w wieku ≥ 18 lat z Ph+ PBSz lub z ciężką białaczką limfoblastyczną wykazujący oporność na leczenie IMA (pierwotną lub wtórną) lub brak tolerancji na IMA	<u>DAS 70 mg/2xd, N=158, DAS 140 mg/d, N=159#</u>

Badanie	Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji*	Populacja	Interwencje (N), początkowa dawka dobową
faza blastyczna PBSz						
Cortes 2011**	międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie kliniczne fazy I/II	58 ośrodków w 27 krajach	64	≥ 4 lata	chorzy w wieku ≥ 18 lat z Ph+ PBSz lub z ciężką białaczką limfoblastyczną wykazujący oporność na leczenie IMA (pierwotną lub wtórną) lub brak tolerancji na IMA (I rzut leczenia) i nieleczeni innymi inhibitorami TKI	<u>BOS 500 mg/d, N=64</u>
Saglio 2010	międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy III	62 ośrodki na całym świecie	210	2 lata	chorzy w wieku ≥ 18 lat z Ph+ PBSz w fazie kryzy blastycznej (mieloblastycznej lub limfoblastycznej) wykazujący oporność na leczenie IMA (pierwotną lub wtórną) lub brak tolerancji na IMA	<u>DAS 70 mg/2xd, N=102,</u> <u>DAS 140 mg/d, N=108#</u>

* okresy uwzględnione w niniejszej analizie; ** uwzględniono jedynie chorych w danej fazie PBSz; *** mediana; # dawka zgodna z ChPL dazatynibu - nie analizowano pozostałych dawek; ** badanie uwzględniono w analizie PBSz w fazie przewlekłej, akceleracji i blastycznej; *** w tym 3 pacjentów w IV rzucie leczenia PBSz.

Tab. 15. Metodyka badań pierwotnych, cz. 2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
Faza przewlekła PBSz						
Cortes 2011	tak	n/d	Wyeth Research*	tak	n/d	n/d
Kantarjian 2007	tak	n/d	Novartis Pharmaceuticals	tak	n/d	n/d
Shah 2008	tak	opisane	Bristol-Myers Squibb	tak	non-inferiority**	brak
Faza akceleracji PBSz						
Cortes 2011	tak	n/d	Wyeth Research*	tak	n/d	n/d
Le Courte 2007	tak	n/d	Novartis Pharmaceuticals	tak	n/d	n/d
Kantarjian 2009	tak	opisane	Bristol-Myers Squibb	tak	non-inferiority**	brak
Faza blastyczna PBSz						
Cortes 2011	tak	n/d	Wyeth Research*	tak	n/d	n/d
Saglio 2010	tak	opisane	Bristol-Myers Squibb	tak	non-inferiority**	brak

* nabyte przez Pfizer Inc w październiku 2009 r.; ** sprawdzano czy leczenie dazatynibem podawanym raz dziennie jest nie mniej skuteczne niż leczenie dazatynibem podawanym dwa razy dziennie.

4.3.2 Ocena jakości badań

Jakość badań bez grupy kontrolnej oceniono na podstawie skali zaproponowanej przez NICE (patrz aneks 11.1).²⁰ Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 8.

Wszystkie badania bez grupy kontrolnej charakteryzowały się wysoką jakością (7-8 punktów), przy czym należy pamiętać o opisowym charakterze badań, które z definicji są znacznie niższej jakości w porównaniu do badań kontrolowanych, zwłaszcza randomizowanych.

Zestawienie oceny jakości badań wg NICE wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przedstawia Tab. 16 poniżej.

Tab. 16. Ocena jakości badań niekontrolowanych wg skali NICE oraz wytycznych AOTMiT.

Badanie	> 1 ośrodek	Hipoteza/cel badania	Kryteria włączenia/wykluczenia	Definicja punktów końcowych	Dane zbierane prospektywnie	Pacjenci rekrutowani kolejno	Główne wnioski z badania	Grupowanie wyników	Suma	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
Faza przewlekła PBSz										
Cortes 2011	1	1	1	1	1	0	1	1*	7	IVA
Kantarjian 2007	1	1	1	1	1	1	1	1**	8	IVA
Faza akceleracji PBSz										
Cortes 2011	1	1	1	1	1	0	1	1*	7	IVA
Le Courte 2007	1	1	1	1	1	0	1	1***	7	IVA
Faza akceleracji PBSz										
Cortes 2011	1	1	1	1	1	0	1	1*	7	IVA

* m.in. w zależności od rzutu leczenia, fazy PBSz, oporności lub nietolerancji na imatynib, wieku; ** m.in. w zależności od oporności lub nietolerancji na imatynib; *** m.in. w zależności od rodzaju mutacji.

Jakość badań randomizowanych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.²⁰ Oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5 (patrz aneks 11.2).

Wszystkie włączone do analizy badania RCT charakteryzowały się niską jakością - otrzymały po 2 pkt w skali Jadad. Opis zastosowanych metod randomizacji uznano za niewystarczający, ponadto badania miały charakter otwarty. Jedynie opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania uznano za prawidłowy i wystarczający.

Zestawienie oceny jakości badań wg Jadad wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przedstawia Tab. 17 poniżej.

Tab. 17. Ocena jakości badań randomizowanych wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTM
Faza przewlekła PBSz					
Shah 2008	1*	0**	1	2	II A
Faza akceleracji PBSz					
Kantarjian 2009	1*	0**	1	2	II A
Faza blastyczna PBSz					
Saglio 2010	1*	0**	1	2	II A

* Pacjenci byli randomizowani do różnych dawek dazatynibu - badanie dostosowania dawki, przy czym opis metod randomizacji uznano za niewystarczający; do niniejszej analizy włączono jedną dawkę, zgodną z ChPL dazatynibu (100 mg/d w fazie przewlekłej choroby i 140 mg/d w fazie akceleracji i w fazie blastycznej); ** badanie otwarte.

4.3.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Do badań włączonych do analizy kwalifikowano chorych powyżej 18 r.ż. ze zdiagnozowaną Ph+ PBSz po stwierdzonej oporności na imatynib lub nietolerancji imatynibu.

We wszystkich badaniach w kryteriach kwalifikacji uwzględniono stopień sprawności 0-2 wg WHO lub ECOG (zgodnie z treścią proponowanego programu lekowego), jedynie w badaniu Shah 2008 stopień sprawności nie stanowił kryterium włączenia do badania.

Tab. 18 poniżej przedstawia zestawienie kluczowych kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badań włączonych do analizy.

Tab. 18. Kryteria kwalifikacji i wykluczenia chorych w badaniach włączonych do przeglądu.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Faza przewlekła PBSz	
Cortes 2011	
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat rozpoznana cytogenetycznie albo na podstawie badania PCR którakolwiek z faz Ph+ przewlekłej białaczki szpikowej lub Ph+ ostrej białaczki limfoblastycznej oporność na imatynib w pełnej dawce (≥ 600 mg/d) lub nietolerancja na jakąkolwiek dawkę imatynibu stan sprawności 0-1 w skali ECOG dla pacjentów w przewlekłej fazie choroby brak terapii antyproliferacyjnej i przeciwbiałaczkowej w ciągu 7 dni od podania pierwszej dawki bosutynibu co najmniej 3 mies. po allogenicznej transplantacji komórek macierzystych poprawa do stopnia 0/1 lub do wartości wyjściowych w zakresie oceny wszelkich działań toksycznych powstałych podczas poprzednich terapii nowotworowych (z wyjątkiem łysienia) prawidłowa czynność szpiku kostnego u pacjentów z chroniczną fazą PBSz i opornością na leczenie imatynibem (ANC $> 1000 \times 10^9/l$, płytki krwi $\geq 100\ 000 \times 10^9/l$ i brak transfuzji płytek krwi w ciągu ostatnich 14 dni) prawidłowa czynność wątroby (AspAT/AlAT $\leq 2,5$ x GGN lub ≤ 5 x GGN, jeśli wynika to z udziału wątroby w procesie chorobowym; bilirubina całkowita $\leq 1,5$ x GGN) prawidłowa czynność nerek (kreatynina $\leq 1,5$ x GGN) odstęp QTc < 470 ms podczas badań przesiewowych gotowość do korzystania z niezawodnej metody antykoncepcyjnej (jeśli dotyczy) w trakcie badania i przez 30 dni od podania ostatniej dawki udokumentowane JNR w normie, jeśli pacjent nie przyjmuje doustnych leków przeciwzakrzepowych, 	<ul style="list-style-type: none"> PBSz bez obecności chromosomu Philadelphia lub genu BCR-ABL jawna białaczka oponowa (brak zajęcia OUN przez < 2 miesiące) tylko choroba pozaszpikowa GVHD (do I fazy badania kwalifikowano pacjentów bez wcześniejszego GVHD, do badania II fazy nie włączano chorych z leczonym lub nieleczonym GVHD w ciągu 60 dni od daty rozpoczęcia badania) udokumentowana historia mutacji T315I genu BCR-ABL ciąża lub karmienie piersią historia nietolerancji na imatynib lub ekspozycja na Src, Abl lub inhibitory kinaz Src/Abl (tylko I faza badania)

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
a jeśli je przyjmuje, INR \leq 3	
Kantarjian 2007	
<ul style="list-style-type: none"> wiek \geq 18 lat przewlekła faza Ph+ PBSz oporność lub nietolerancja na imatynib odpowiedni stan sprawności (\leq 2 wg WHO) prawidłowa czynność wątroby, nerek i serca 	<ul style="list-style-type: none"> faza akceleracji lub blastyczna PBSz terapia imatynibem $<$ 5 dni przed leczeniem nilotynibem odstęp QTc $>$ 450 ms
Shah 2008	
<ul style="list-style-type: none"> wiek \geq 18 lat przewlekła faza Ph+ PBSz hematologiczna oporność na leczenie imatynibem* lub nietolerancja na imatynib $<$ 15% blastów w krwi obwodowej lub szpiku kostnym $<$ 30% blastów i promielocytów we krwi obwodowej lub szpiku kostnym $<$ 20% bazofili we krwi obwodowej \geq 100 000 μl płytek krwi (lub mniej jeśli związane ze wcześniejszą terapią lekową) brak nowotworu poza szpikiem kostnym (z wyjątkiem wątroby lub śledziony) 	<ul style="list-style-type: none"> leczenie imatynibem, interferonem alfa, cytarabiną lub umiarkowanymi małowcząsteczkowymi lekami przeciwnowotworowymi w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem badania niekontrolowana lub znacząca choroba sercowo-naczyniowa (na przykład: zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy, zastoinowa niewydolność serca w ciągu ostatnich 3 miesięcy, wrodzony zespół wydłużonego QT, długotrwałe utrzymywanie się odstępu QTcF $>$ 450 ms podczas wstępnego EKG) historia znacznego krwawienia niezwiązanego z PBSz kwalifikowanie się do natychmiastowego zabiegu przeszczepienia autologicznych i allogenicznych komórek macierzystych równoczesny nieuleczalny nowotwór złośliwy inny niż PBSz
Faza akceleracji PBSz	
Cortes 2011	
<ul style="list-style-type: none"> wiek \geq 18 lat rozpoznana cytogenetycznie albo na podstawie badania PCR którakolwiek z faz Ph+ przewlekłej białaczki szpikowej lub Ph+ ostrej białaczki limfoblastycznej stan sprawności 0-2 w skali ECOG oporność na imatynib w pełnej dawce (\geq 600 mg/d) lub nietolerancja na jakąkolwiek dawkę imatynibu 	<ul style="list-style-type: none"> PBSz bez obecności chromosomu Philadelphia lub genu BCR-ABL jawna białaczka oponowa (brak zajęcia OUN przez $<$ 2 miesiące) tylko choroba pozaszpikowa GVHD (do I fazy badania kwalifikowano pacjentów bez wcześniejszego GVHD, do badania II fazy nie włączano chorych z leczonym lub nieleczonym GVHD w ciągu 60 dni od daty rozpoczęcia

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • brak terapii antyproliferacyjnej i przeciwbiałaczkowej w ciągu 7 dni od podania pierwszej dawki bosutynibu • co najmniej 3 mies. po allogenicznej transplantacji komórek macierzystych • poprawa do stopnia 0/1 lub do wartości wyjściowych w zakresie oceny wszelkich działań toksycznych powstałych podczas poprzednich terapii nowotworowych (z wyjątkiem łysienia) • prawidłowa czynność szpiku kostnego u pacjentów z chroniczną fazą PBSz i opornością na leczenie imatynibem (ANC > 1000 x 10⁹/l, płytki krwi ≥ 100 000 x 10⁹/l i brak transfuzji płytek krwi w ciągu ostatnich 14 dni) • prawidłowa czynność wątroby (AspAT/AlAT ≤ 2,5 x GGN lub ≤ 5 x GGN, jeśli wynika to z udziału wątroby w procesie chorobowym; bilirubina całkowita ≤ 1,5 x GGN) • prawidłowa czynność nerek (kreatynina ≤ 1,5 x GGN) • odstęp QTc < 470 ms podczas badań przesiewowych • gotowość do korzystania z niezawodnej metody antykoncepcyjnej (jeśli dotyczy) w trakcie badania i przez 30 dni od podania ostatniej dawki • udokumentowane INR w normie, jeśli pacjent nie przyjmuje doustnych leków przeciwzakrzepowych, a jeśli je przyjmuje - INR ≤ 3 	<p>badania)</p> <ul style="list-style-type: none"> • udokumentowana historia mutacji T315I genu BCR-ABL • ciąża lub karmienie piersią • historia nietolerancji na imatynib lub ekspozycja na Src, Abl lub inhibitory kinaz Src/Abl (tylko I faza badania)
Le Courte 2007	
<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat • PBSz w fazie akceleracji zdefiniowanej przez jedną lub więcej z następujących cech w ciągu 4 tyg. od rozpoczęcia leczenia: ≥ 15%, ale < 30% blastów we krwi lub szpiku kostnym, ≥ 30% blastów oraz promielocytów we krwi obwodowej lub szpiku kostnym (i < 30% blastów w szpiku kostnym), ≥ 20% bazofilów we krwi obwodowej i/lub trombocytopenia < 100 x 10⁹/l niezwiązane z zastosowaniem terapii • brak wcześniejszej transformacji choroby do fazy kryzy blastycznej • oporność na imatynib lub nieskuteczność wcześniejszego leczenia imatynibem • odpowiedni stan sprawności (≤ 2 wg WHO) 	<ul style="list-style-type: none"> • stwierdzenie nieprawidłowości w zakresie czynności serca lub przewodzenia serca, w tym choroby po zawale przeżytych w ciągu ostatnich 12 mies., osoby z frakcją wyrzutową lewej komory serca ≤ 45 %, osoby z historią wrodzonego zespołu długiego QT lub QTc > 450 ms • zastosowanie chemioterapii innej niż hydroksymocznik w ciągu 1 tyg. od rozpoczęcia terapii nilotynibem

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • prawidłowe stężenie elektrolitów • prawidłowa czynność wątroby, nerek i trzustki • prawidłowe stężenie potasu i magnezu • prawidłowe stężenie wapnia i fosforanu lub możliwe do skorygowania do granic normy przy normalnych dawkach suplementów • poziom aminotransferaz wątrobowych w surowicy $\leq 2,5 \times$ GGN, jeśli stan ten nie jest związany z chorobą lub $\leq 5 \times$ GGN, jeśli jest to związane z chorobą • stężenie kreatyniny, amylazy, lipazy w surowicy $< 1,5 \times$ GGN 	
Kantarjian 2009	
<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat • zaprzestanie wcześniejszego leczenia imatynibem na skutek niepowodzenia terapii lub nietolerancji imatynibu • stan sprawności 0-2 w skali ECOG • prawidłowa czynność wątroby i nerek • faza akceleracji - $\geq 15\%$, ale $< 30\%$ blastów we krwi lub szpiku kostnym, $\geq 30\%$ blastów oraz promielocytów we krwi obwodowej lub szpiku kostnym ($i < 30\%$ blastów w szpiku kostnym), $\geq 20\%$ bazofilów we krwi obwodowej i/lub trombocytopenia $< 100 \times 10^9/l$ niezwiązane z zastosowaniem terapii lekowej 	<ul style="list-style-type: none"> • terapia imatynibem, interferonem alfa, cytarabiną lub jakimkolwiek małowcząsteczkowym lekiem przeciwnowotworowym w ciągu 7 dni od rozpoczęcia badania • niekontrolowane lub znaczące choroby układu krążenia • historia znaczących zaburzeń związanych z krwawieniem niezwiązanych z PBSz • dowolny współistniejący nowotwór złośliwy inny niż PBSz
Faza blastyczna PBSz	
Cortes 2011	
<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat • rozpoznana cytogenetycznie albo na podstawie badania PCR którakolwiek z faz Ph+ przewlekłej białaczki szpikowej lub Ph+ ostrej białaczki limfoblastycznej • stan sprawności 0-2 w skali ECOG • oporność na imatynib w pełnej dawce (≥ 600 mg/d) lub nietolerancja na jakąkolwiek dawkę imatynibu • brak terapii antyproliferacyjnej i przeciwbiałaczkowej w ciągu 7 dni od podania pierwszej dawki bosutynibu • co najmniej 3 mies. po allogenicznej transplantacji komórek macierzystych 	<ul style="list-style-type: none"> • PBSz bez obecności chromosomu Philadelphia lub genu BCR-ABL • jawna białaczka oponowa (brak zajęcia OUN przez < 2 miesiące) • tylko choroba pozaszpikowa • GVHD (do I fazy badania kwalifikowano pacjentów bez wcześniejszego GVHD, do badania II fazy nie włączano chorych z leczonym lub nieleczonym GVHD w ciągu 60 dni od daty rozpoczęcia badania) • udokumentowana historia mutacji T315I genu BCR-ABL • ciąża lub karmienie piersią

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> poprawa do stopnia 0/1 lub do wartości wyjściowych w zakresie oceny wszelkich działań toksycznych powstałych podczas poprzednich terapii nowotworowych (z wyjątkiem łysienia) prawidłowa czynność szpiku kostnego u pacjentów z chroniczną fazą PBSz i opornością na leczenie imatynibem (ANC > 1000 x 10⁹/l, płytki krwi ≥ 100 000 x 10⁹/l i brak transfuzji płytek krwi w ciągu ostatnich 14 dni) prawidłowa czynność wątroby (AspAT/AlAT ≤ 2,5 x GGN lub ≤ 5 x GGN, jeśli wynika to z udziału wątroby w procesie chorobowym; bilirubina całkowita ≤ 1,5 x GGN) prawidłowa czynność nerek (kreatynina ≤ 1,5 x GGN) odstęp QTc < 470 ms podczas badań przesiewowych gotowość do korzystania z niezawodnej metody antykoncepcyjnej (jeśli dotyczy) w trakcie badania i przez 30 dni od podania ostatniej dawki udokumentowane INR w normie, jeśli pacjent nie przyjmuje doustnych leków przeciwzakrzepowych, a jeśli je przyjmuje, INR ≤ 3 	<ul style="list-style-type: none"> historia nietolerancji na imatynib lub ekspozycja na Src, Abl lub inhibitory kinaz Src/Abl (tylko I faza badania)
Saglio 2010	
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat PBSz w fazie kryzy blastycznej (mieloblastycznej lub limfoblastycznej) - ≥ 30% blastów (mieloblastycznych lub limfoblastycznych) lub pozaszpikowe nacieki białaczki (inne niż w śledzionie i wątrobie) z blastyczną morfologią krwi obwodowej (mieloblastyczną lub limfoblastyczną) oporność na imatynib w dawce 400 mg/d lub większej, jeśli nastąpiła progresja z fazy przewlekłej do fazy blastycznej lub 600 mg/d, jeśli progresja nastąpiła z fazy akceleracji albo nietolerancja imatynibu w dawce 400 mg/d stan sprawności 0-2 w skali ECOG prawidłowa czynność wątroby i nerek 	<ul style="list-style-type: none"> terapia imatynibem w ciągu 7 dni od rozpoczęcia badania wcześniejsza terapia dazatynibem niekontrolowane lub znaczące choroby układu krążenia historia znaczących zaburzeń związanych z krwawieniem niezwiązanych z PBSz

AlAT - aminotransferaza alaninowa; AspAT - aminotransferaza asparaginianowa; ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; GGN - górna granica normy; GVHD - choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi; INR - międzynarodowy współczynnik znormalizowany; OUN - ośrodkowy układ nerwowy; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa; WHO - *World Health Organization*; * Pacjenci, którzy tolerowali imatynib w dawce 400 mg/d, ale nie osiągnęli CCyR, a następnie nie tolerowali imatynibu w dawce ≥ 600 mg/d byli zaliczani do grupy chorych opornych na leczenie imatynibem.

4.3.4 Charakterystyka populacji

Faza przewlekła PBSz

Mediana wieku w badaniach włączonych do analizy wynosiła od 53 do 58 lat, natomiast czas trwania choroby od 3,6 do 4,8 lat w przypadku stosowania TKI drugiej generacji w II rzucie leczenia i 6,7 lat w III rzucie leczenia. Pacjenci nietolerujący imatynibu stanowili 31% chorych w badaniu Cortes 2011 (II rzut leczenia), 30% chorych w badaniu Kantarjian 2007 i 55% chorych w badaniu Shah 2008.

3% pacjentów w badaniu Cortes 2011 oraz 6% pacjentów z badania Shah 2008 było leczonych z zastosowaniem przeszczepu komórek macierzystych (brak danych dot. badania Kantarjian 2007).

Faza akceleracji PBSz

Mediana wieku w badaniach włączonych do analizy wynosiła od 51 do 57 lat, natomiast czas trwania choroby - od 5,6 do 6,2 lat. Pacjenci nietolerujący imatynibu stanowili 19% chorych w badaniu Le Courte 2007 i 26% chorych w badaniu Kantarjian 2009 (brak danych dot. badania Cortes 2011).

9% pacjentów w badaniu Cortes 2011, 8% pacjentów z badania Le Courte 2007 i 12% chorych w badaniu Kantarjian 2009 było leczonych z zastosowaniem przeszczepu komórek macierzystych.

Faza kryzy blastycznej PBSz

Mediana wieku w badaniach włączonych do analizy wynosiła od 47 do 48 lat, natomiast czas trwania choroby - 3,3 lata w badaniu Cortes 2011, 3,4 lata oraz 2,6 lat odpowiednio dla chorych z mieloblastycznym i limfoblastycznym charakterem kryzy blastycznej w badaniu Saglio 2010.

U 45% chorych w badaniu Cortes 2011 i 31% chorych w badaniu Saglio 2010 wykryto co najmniej 1 mutację genu BCR-ABL1.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych przedstawiono w poniższych tabelach (Tab. 19-Tab. 21).

Tab. 19. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach pierwotnych, cz. 1.

Badanie	Liczebność populacji, N	Wiek, lata, mediana [zakres]	Mężczyźni, n (%)	Czas trwania choroby, lata, mediana [zakres]	Pacjenci oporni/nietolerujący imatynibu, %/%	Liczba białych krwinek, 10 ⁹ /l, mediana [zakres]	Liczba płytek krwi, 10 ⁹ /l, mediana [zakres]
przewlekła faza PBSz							
bosutynib, II rzut leczenia PBSz							
Cortes 2011							
BOS, oporność na IMA	200	51,0 (18-86)	116 (58%)	4,0 (0,1-15,2)	n/d	6,7 (2,1-151)	261,5 (47-2436)
BOS, nietolerancja IMA	88	54,5 (23-91)	38 (43%)	2,8 (0,1-13,6)	n/d	5,9 (2,1-160,7)	202,5 (48-2251)
BOS, ogółem	288	53,0 (18-91)	154 (53%)	3,6 (0,1-15,1)	69/31	6,5 (2,1-151)	237,5 (47-2436)
bosutynib, III rzut leczenia PBSz (w tym 3 pacjentów leczonych w IV rzucie)							
Cortes 2011							
BOS	118	56,0 (20-79)	53 (45)	6,7 (0,6-18,3)	bd	bd	bd
nilotynib							
Kantarjian 2007							
NIL	321	58 (21-85)	bd	4,8 (0,4-22,9)*	70/30	bd	bd
dazatynib							
Shah 2008							
DAS	167	56	bd	4,6	45****/55	bd	bd
faza akceleracji PBSz							
bosutynib							
Cortes 2011							
BOS, II rzut	49	49 (18-73)	26 (53)	3,9 (1,1-22,1)	bd	13,0 (2,2-360,1)	309,0 (5,0-1939,0)
BOS, ≥ III rzut	30	57 (21-83)	18 (60)	8,2 (1,5-19,2)	bd	11,5 (0,5-153,0)	161,5 (8,0-2189,0)
BOS, ogółem	79	51 (18-83)	44 (56)	5,6 (1,1-22,1)	bd	11,6 (0,5-360,1)	246,0 (5,0-2189,0)

Badanie	Liczba populacji, N	Wiek, lata, mediana [zakres]	Mężczyźni, n (%)	Czas trwania choroby, lata, mediana [zakres]	Pacjenci oporni/nietolerujący imatynibu, %/%	Liczba białych krwinek, 10 ⁹ /l, mediana [zakres]	Liczba płytek krwi, 10 ⁹ /l, mediana [zakres]
nilotynib							
Le Courte 2007							
NIL	119	57 (22-79)	67 (56)	5,9 (0,2-24,8) [*]	81/19	12,7 (0,4-277)	203 (4-3044)
dazatynib							
Kantarjian 2009							
DAS	158	56,0 (17,0-81,0)	88 (56)	6,2 (0,4-27,2) ^{**}	74/26	bd	bd
faza kryzy blastycznej PBSz							
bosutynib							
Cortes 2011							
BOS, II rzut	36	37 (19-75)	25 (69)	2,3 (0,4-9,3)	bd	13,0 (0,7-87,5)	68,7 (6,0-455,0)
BOS, ≥ III rzut	28	53 (22-82)	17 (61)	5,8 (1,1-14,5)	bd	18,8 (2,4-213,7)	61,0 (3,0-1060,0)
BOS, ogółem	64	47 (19-82)	42 (66)	3,3 (0,4-14,5)	bd	14,1 (0,7-213,7)	65,5 (3,0-1060,0)
dazatynib							
Saglio 2010							
DAS	108	48 [16-78]	88 (56)	3,4 (0,1-38,4) [n=75]; 2,6 (0,4-14,3) [n=33] ^{***}	82/18	22 (0,4-223) [n=75]; 12 (1-300) [n=33]	46 [2-1495] [n=75]; 47 [2-331] [n=33]

*obliczono z 58 (5-275) mies.; ** obliczono z 55 mies.; wliczono pacjentów z częściową odpowiedzią na imatynib włączonych do badania; *** lub częściowa odpowiedź na leczenie; # obliczono z 71 (2-298) mies.; ## obliczono z 74,3 (5,1-326,8) mies.; ### obliczono z 41 [1-461] (n=75) i 31 [5-172] (n=33) mies.

Tab. 20. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach pierwotnych, cz. 2.

Badanie	Liczebność populacji, N	Wcześniejse leczenie *			IFN, n (%)	SCT, n (%)	dazatymib, n (%)	nilotymib, n (%)
		Liczba terapii: 1, n (%)	Liczba terapii: 2, n (%)	Liczba terapii: ≥ 3, n (%)				
przewlekła faza PBSz								
bosutymib, II rzut leczenia								
Cortes 2011								
BOS, oporność na IMA	200	131 (66)	69 (35)	bd	69 (35)	6 (3)	0 (0,0)	0 (0,0)
BOS, nietolerancja IMA	88	65 (74)	23 (26)	bd	23 (26)	2 (2)	0 (0,0)	0 (0,0)
BOS, ogółem	288	196 (68)	92 (32)	bd	92 (32)	8 (3)	0 (0,0)	0 (0,0)
bosutymib, III rzut leczenia (w tym 3 pacjentów leczonych w IV rzucie)								
Cortes 2011								
BOS	118	0	52 (44)	66 (56)	65 (55)	9 (8)	91 (77)	30 (25)
nilotymib								
Kantarjian 2007								
NIL	321	bd	bd	bd	187 (58)	bd	bd	bd
dazatymib								
Shah 2008								
DAS	167	bd	bd	bd	87 (52)	10 (6)	bd	bd
faza akceleracji PBSz								
bosutymib								
Cortes 2011								
BOS, II rzut	49	29 (59)	20 (41)	0 (0)	20 (41)	4 (8)	0 (0)	0 (0)
BOS, ≥ III rzut	30	0 (0)	5 (17)	25 (83)	21 (70)	3 (10)	25 (83)	15 (50)
BOS, ogółem	79	29 (37)	25 (32)	25 (32)	41 (52)	7 (9)	25 (32)	15 (19)

Badanie	Liczebność populacji, N	Wcześniej sze leczenie *			IPN, n (%)	SCT, n (%)	dazatynib, n (%)	nilotynib, n (%)
		Liczba terapii: 1, n (%)	Liczba terapii: 2, n (%)	Liczba terapii: ≥ 3, n (%)				
nilotynib								
La Courte 2007								
NIL	119	bd	bd	bd	69 (58)	9 (8)	bd	bd
dazatynib								
Kantarjian 2009								
DAS	158	bd	bd	bd	85 (54)	19 (12)	bd	bd
faza kryzy blastycznej PBSz								
bosutynib								
Cortes 2011								
BOS, II rzut	36	30 (83)	6 (17)	0 (0)	6 (17)	1 (3)	0 (0)	0 (0)
BOS, ≥ III rzut	28	0 (0)	11 (39)	17 (61)	14 (50)	3 (11)	22 (79)	11 (39)
BOS, ogółem	64	30 (47)	17 (27)	17 (27)	20 (31)	4 (6)	22 (34)	11 (17)
dazatynib								
Saglio 2010								
DAS	108	bd	bd	bd	23 (22)	bd	0 (0,0)**	bd

SCT - przeszczep komórek macierzystych (ang. *stem cell transplantation*);

* wliczono wcześniejsze terapie z użyciem inhibitorów kinaz tyrozynowych; ** z kryteriów wykluczenia.

Tab. 21. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach pierwotnych, cz. 3.

Badanie	Liczebność populacji, N	Powody przerwania terapii imatynibem				Wykryta 1 lub więcej mutacji genu BCR-ABL, n (%)/N	
		ZN (niecieralancja), n (%)	Progresja choroby, n (%)	Zakończenie schematu leczenia, n (%)	Inne, n (%)		bd, n (%)
faza przewlekła PBSz							
bosutynib, II rzut leczenia							
Cortes 2011		*				**	***
BOS, oporność na IMA	200	1 (1)	163 (92)	7 (4)	7 (4)	22 (11)	57 (69)/200
BOS, niecieralancja IMA	88	86 (98)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	8 (28)/88
BOS, ogółem	288	87 (33)	164 (62)	8 (3)	7 (3)	22 (8)	65 (57)/115
bosutynib, III rzut leczenia (w tym 3 pacjentów leczonych w IV rzucie)							
Cortes 2011							
BOS	118	bd	bd	bd	bd	bd	39 (47)/118
nilotynib							
Kantarjian 2007							
NIL	321	bd	bd	bd	bd	bd	bd
dazatynib							
Shah 2008							
DAS	167	bd	bd	bd	bd	bd	bd
faza akceleracji PBSz							
bosutynib							
Cortes 2011							
BOS, II rzut	49	5 (10)	44 (90)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	bd
BOS, ≥ III rzut	30	6 (20)	24 (80)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	bd
BOS, ogółem	79	11 (14)	68 (86)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	32(52)/62

Badanie	Liczebność populacji, N	Powody przerwania terapii imatynibem					Wykryta 1 lub więcej mutacji genu BCR-ABL, n (%)/N
		ZN (nietolerancja), n (%)	Progresja choroby, n (%)	Zakończenie schematu leczenia, n (%)	Inne, n (%)	bd, n (%)	
nilotynib							
La Courte 2007							
NIL	119	bd	bd	bd	bd	bd	29 (57)/51
dazatynib							
Kantarjian 2009							
DAS	158	bd	bd	bd	bd	bd	66 (47)/141
faza kryzy blastycznej PBSz							
bosutynib							
Cortes 2011							
BOS, II rzut	36	4 (11)	6 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	bd
BOS, ≥ III rzut	28	6 (21)	11 (39)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	bd
BOS, ogółem	64	10 (16)	17 (27)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	28 (45)/62
dazatynib							
Saglio 2010							
DAS	158	bd	bd	bd	bd	bd	16 (31)/52

* pacjenci spełniający jednocześnie definicje oporności na imatynib i nietolerancji imatynibu byli klasyfikowani do grupy chorych opornych na imatynib; ** nie raportowano; *** występowanie mutacji oceniono u 83 pacjentów opornych na leczenie imatynibem i u 32 pacjentów nietolerujących imatynibu; # lub brak wystarczającej odpowiedzi.

4.3.5 Zestawienie punktów końcowych

Tab. 22 poniżej przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych ocenionych w badaniach pierwotnych włączonych do opracowania.

We wszystkich badaniach w fazie przewlekłej PBSz pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek chorych osiągających MCyR, natomiast w fazie akceleracji i fazie kryzy blastycznej – MHR, OHR lub CHR.

Tab. 22. Zestawienie punktów końcowych ocenionych w badaniach pierwotnych.

Badanie	Punkty końcowe	
faza przewlekła PBSz		
Cortas 2011	pierwszorzędowe	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek MCyR w 24 tyg. u pacjentów w przewlekłej fazie PBSz niestosujących przed badaniem innych TKI niż IMA
	drugorzędowe	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek odpowiedzi cytogenetycznych, hematologicznych i molekularnych – analiza odpowiedzi molekularnych u wszystkich pacjentów z wyjątkiem tych, u których nie badano odpowiedzi molekularnej (Chiny, Indie, Rosja i RPA) • czas do uzyskania odpowiedzi • czas trwania odpowiedzi • PFS • OS • ZN
Kantarjian 2007	pierwszorzędowe	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek MCyR u pacjentów opornych na imatynib i nietolerujących imatynibu
	drugorzędowe	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z CCyR, CHR i odpowiedziami molekularnymi • czas do uzyskania MCyR • czas trwania CCyR i MCyR • odsetek chorych z CHR • czas trwania CHR • OS • PFS • EFS • profil bezpieczeństwa nilotynibu
Shah 2008	pierwszorzędowe	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek MCyR u pacjentów opornych na imatynib i nietolerujących imatynibu przy minimalnym okresie obserwacji 6 mies.

Badanie	Punkty końcowe
	<p>drugorzędowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania MCyR i CHR u pacjentów nietolerujących imatynibu • częstość występowania CHR • czas do uzyskania MCyR • czas trwania MCyR • czas do uzyskania CHR • czas trwania odpowiedzi • PFS • OS • analiza mutacji genu BCR-ABL • specyficzne ZN • zmniejszanie dawek z powodu toksyczności • analiza bezpieczeństwa u wszystkich leczonych pacjentów
faza akceleracji PBSz	
Cortas 2011	<p>pierwszorzędowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z potwierdzoną OHR w 48. tyg. u pacjentów w fazie akceleracji PBSz <p>drugorzędowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo/tolerancja • odsetek odpowiedzi hematologicznych i cytogenetycznych • czas do uzyskania odpowiedzi • długość trwania odpowiedzi • odpowiedzi w zależności od typu mutacji BCR-ABL • czas do progresji choroby lub zgonu • OS
Le Courte 2007	<p>pierwszorzędowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z odpowiedzią hematologiczną zdefiniowaną jako CHR, odpowiedź ze strony szpiku kostnego (określana inaczej jako "no evidence of leukemia" lub MR/NEL) lub powrót do fazy przewlekłej choroby <p>drugorzędowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do uzyskania odpowiedzi hematologicznej • czas trwania odpowiedzi hematologicznej • MCyR (zawierająca CCyR i PCyR) • czas do uzyskania MCyR • czas trwania MCyR • OS • hematologiczne i biochemiczne pomiary laboratoryjne, objawy czynności życiowych i badania ogólne • zdarzenia niepożądane
Kantarjian 2009	<p>pierwszorzędowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • najlepsza potwierdzona MHR

Badanie	Punkty końcowe
	drugorzędowe <ul style="list-style-type: none"> • odsetek chorych z OHR • czas do wystąpienia i czas trwania odpowiedzi • PFS • OS • analiza bezpieczeństwa
faza kryzy blastycznej PBSz	
Cortes 2011	pierwszorzędowe <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z potwierdzoną OHR w 48 tyg. u pacjentów w fazie blastycznej PBSz
	drugorzędowe <ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo/tolerancja • odsetek odpowiedzi hematologicznych i cytogenetycznych • czas do uzyskania odpowiedzi • czas trwania odpowiedzi • odpowiedzi w zależności od typu mutacji BCR-ABL • czas do progresji choroby lub zgonu • OS
Saglio 2010	pierwszorzędowe <ul style="list-style-type: none"> • odsetek chorych z MHR
	drugorzędowe <ul style="list-style-type: none"> • odsetek chorych z MCyR (zawierająca odpowiedzi PCyR i CCyR) • czas do wystąpienia i czas trwania MCyR i MHR • PFS • OS • analiza bezpieczeństwa

CCyR - całkowita odpowiedź cytogenetyczna; CHR - całkowita odpowiedź hematologiczna; EFS - przeżycie wolne od zdarzeń; IMA - imatynib; MCyR - większa odpowiedź cytogenetyczna; MHR - większa odpowiedź hematologiczna; OHR - ogólna odpowiedź hematologiczna; OS - przeżycie całkowite; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa; PCyR - częściowa odpowiedź cytogenetyczna; PFS - przeżycie wolne od progresji choroby; TKI - inhibitor kinazy tyrozynowej; ZN - zdarzenia niepożądane.

4.3.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

Faza przewlekła PBSz

W czasie analizy przeprowadzonej po 24 mies., 50% pacjentów przyjmujących bosutynib (51% pacjentów opornych na leczenie imatynibem i 49% pacjentów nietolerujących imatynibu) kontynuowało uczestnictwo w badaniu Cortes 2011.

W czasie analizy przeprowadzonej po ≥ 24 mies., 44% pacjentów leczonych bosutynibem kontynuowało uczestnictwo w badaniu Cortes 2011 (46% pacjentów opornych na leczenie imatynibem i 40% pacjentów nietolerujących imatynibu). W badaniu Kantarjian 2007 odsetek osób kontynuujących leczenie nilotynibem wyniósł 39%, a w badaniu Shah 2008 - 58% pacjentów leczonych dazatynibem kontynuowało uczestnictwo w badaniu.

Po \leq 60 mies. trwania badania Cortes 2011, 45% chorych kontynuowało badanie. Po \geq 48 mies. trwania badania Kantarjian odsetek ten wyniósł 30%, a po 72 mies. obserwacji w ramach badania Shah 2008 - 31%.

Faza akceleracji PBSz

W czasie analizy przeprowadzonej po 12 mies. trwania badania Cortes 2011, 48% pacjentów przyjmujących bosutynib kontynuowało uczestnictwo w badaniu. Odsetek pacjentów kontynuujących uczestnictwo w badaniu Kantarjian 2009 (chorzy stosujący dazatynib) po 15 mies. wyniósł 34%.

W czasie analizy przeprowadzonej po 24 mies. trwania badania Cortes 2011, 24% pacjentów przyjmujących bosutynib kontynuowało uczestnictwo w badaniu. Odsetek pacjentów kontynuujących uczestnictwo w badaniu Le Courte 2007 (chorzy stosujący nilotynib) po \geq 24 mies. wyniósł 15%.

Po 36 mies., 24% pacjentów leczonych bosutynibem kontynuowało uczestnictwo w badaniu Cortes 2011, a po 48 mies. odsetek ten wyniósł 20%.

Faza kryzy blastycznej PBSz

W czasie analizy przeprowadzonej po 24 mies. trwania badania Cortes 2011, 5% pacjentów przyjmujących bosutynib kontynuowało uczestnictwo w badaniu. Odsetek pacjentów kontynuujących uczestnictwo w badaniu Saglio 2010 (chorzy stosujący dazatynib) po 24 mies. wyniósł 6%.

W czasie analizy przeprowadzonej po \geq 48 mies. trwania badania Cortes 2011, 3% pacjentów przyjmujących bosutynib kontynuowało uczestnictwo w badaniu.

Odsetek pacjentów, którzy przegrali oraz kontynuowali uczestnictwo w badaniu pierwotnym w różnych okresach obserwacji przedstawiono w Tab. 23 poniżej.

Tab. 23. Odsetek pacjentów, którzy przegrali oraz kontynuowali uczestnictwo w badaniu pierwotnym w różnych okresach obserwacji

Badanie, grupa	Czas obserwacji, mies.	N	Zdarzenia niepożądane, n (%)	Progresja choroby, n (%)	Niezadowolająca odpowiedź, n (%)	Decyzja pacjenta, n (%)	Zgon, n (%)	Utrata z obserwacji, n (%)	Decyzja badacza, n (%)	Inne powody, n (%)	Chorzy kontynuujący badanie, n (%)
faza przewlekła PBSz											
II rzut leczenia PBSz											
I. mediana czasu obserwacji: 24 mies.											
Cortes 2011 BOS, oporność na IMA*	24,2	200	33 (17)*	32 (16)	13 (7)	8 (4)	5 (3)	2 (1)	1 (1)	5 (3)	101 (51)
BOS, nietolerancja IMA*	24,2	88	27 (31)**	3 (3)	3 (3)	6 (7)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	3 (3)	43 (49)
BOS, ogółem*	24,2	288	60 (21)	35 (12)	16 (6)	14 (5)	5 (2)	2 (1)	4 (1)	8 (3)	144 (50)
II. czas obserwacji: ≥ 24 mies.											
Cortes 2011 BOS, oporność na IMA**	≥ 24	200	33 (17)*	35 (18)	17 (9)	11 (6)	5 (3)	2 (1)	1 (1)	4 (2)	92 (46)
BOS, nietolerancja IMA**	≥ 24	88	33 (38)**	6 (7)	4 (5)	7 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (1)	3 (3)	35 (40)
BOS, ogółem**	≥ 24	288	66 (23)	41 (14)	16 (6)	18 (6)	5 (2)	2 (1)	1 (<1)	7 (2)	127 (44)
Kantarjian 2007 NIL***	≥ 24	321	61 (19)***	bd	bd	bd	3 (<1)	bd	bd	45 (14)*	124 (39)
Shah 2008 DAS'	≥ 24	166	bd	22 (13)	bd	bd**	bd	bd	bd**	46 (28)***	97 (58)

Badanie, grupa	Czas obserwacji, mies.	N	Zdarzenia niepożądane, n (%)	Progresja choroby, n (%)	Niezadowolająca odpowiedź, n (%)	Decyzja pacjenta, n (%)	Zgon, n (%)	Utrata z obserwacji, n (%)	Decyzja badacza, n (%)	Inne powody, n (%)	Chorzy kontynuujący badanie, n (%)
III. czas obserwacji: powyżej 4 lat											
Cortes 2011	do 60	200									
BOS, oporność na IMA ^f			bd	bd	bd	bd	28 (14)	7 (4)	bd	73 (37)	92 (46)
BOS, nietolerancja IMA ^f	do 60	88	bd	bd	bd	bd	4 (5)	3 (3)	bd	44 (50)	37 (42)
BOS, ogółem ^f	do 60	288	bd	bd	bd	bd	32 (11)	10 (3)	bd	117 (41)	129 (45) [†]
Kantarjian 2007	≥ 48	321								29	
NIL ^g			66 (21)	96 (30)	bd	26 (8)	4 (1)	3 (1)	bd	(13) ^{††}	97 (30)
Shah 2008	72	166									
DAS ^h			bd	34 (20)	bd	bd ^{†††}	bd	bd	bd ^{†††}	81 (49)	51 (31)
III rzut leczenia PBSz (w tym 3 chorych leczonych w IV rzucie)											
I. mediana czasu obserwacji: 28,5 mies.											
Cortes 2011											
BOS ^r	28,5	118	24 (20)	20 (17)	25 (21)	3 (3)	4 (3)	2 (2)	1 (1)	4 (3)	34 (29)
II. czas obserwacji: ≥ 24 mies.											
Cortes 2011	≥ 24	200									
BOS, oporność na IMA ^{**}			33 (17)*	35 (18)	17 (9)	11 (6)	5 (3)	2 (1)	1 (1)	4 (2)	92 (46)
BOS, nietolerancja IMA ^{**}	≥ 24	88	33 (38)**	6 (7)	4 (5)	7 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (1)	3 (3)	35 (40)
BOS, ogółem ^{**}	≥ 24	288	66 (23)	41 (14)	16 (6)	18 (6)	5 (2)	2 (1)	1 (<1)	7 (2)	127 (44)

Badanie, grupa	Czas obserwacji, mies.	N	Zdarzenia niepożądane, n (%)	Progresja choroby, n (%)	Niezadowolająca odpowiedź, n (%)	Decyzja pacjenta, n (%)	Zgon, n (%)	Utrata z obserwacji, n (%)	Decyzja badacza, n (%)	Inne powody, n (%)	Chorzy kontynuujący badanie, n (%)
faza akceleracji PBSz											
I. czas obserwacji obserwacji od 12 do 15 mies.											
Cortez 2011											
BOS'	12	79	16 (20)	10 (13)	3 (4)	1 (1)	5 (6)	0 (0)	0 (0)	5 (6)''	38 (48)
Kantarjian 2009											
DAS	15	158	9 (6)	39 (25)	6 (4)	4 (3)	1 (1)	0 (0)	6 (4)	39 (25)'''	54 (34)
II. czas obserwacji obserwacji 24 lub ≥ 24 mies.											
Cortez 2011											
BOS'	24	79	20 (25)	21 (27)	6 (8)	1 (1)	5 (6)	0 (0)	0 (0)	7 (9)'''	19 (24)
Le Courtois 2007											
NIL [†]	≥ 24	137	24 (18)	60 (44)	bd	14(10)	3 (2)	1 (1)	bd	15 (11) ^{††}	20 (15)
III. czas obserwacji obserwacji: 36 mies.											
Cortez 2011											
BOS'	36	79	20 (25)	21 (27)	6 (8)	1 (1)	5 (6)	0 (0)	0 (0)	9 (11) ^{†††}	19 (24)
IV. czas obserwacji obserwacji: 48 mies.											
Cortez 2011											
BOS'	36	79	21 (27)	21 (27)	23 (29)	1 (1)	5 (6)	0 (0)	0 (0)	9 (11) ^{†††}	16 (20)
faza kryzy blastycznej PBSz											
I. czas obserwacji obserwacji 24 mies.											

Badanie, grupa	Czas obserwacji, mies.	N	Zdarzenia niepożądane, n (%)	Progresja choroby, n (%)	Niezadowolająca odpowiedź, n (%)	Decyzja pacjenta, n (%)	Zgon, n (%)	Utrata z obserwacji, n (%)	Decyzja badacza, n (%)	Inne powody, n (%)	Chorzy kontynuujący badanie, n (%)
Cortez 2011											
BOS*	24	64	2 (3)	32 (50)	5 (8)	3 (5)	6 (9)	1 (2)	1 (2)	7 (11) [†]	3 (5)
Saglio 2010											
DAS	24	108	22 (20)	67 (62)	bd	4 (4)	bd	bd	bd	9 (8) ^{††}	6 (6)
II. czas obserwacji obserwacji: ≥ 4 lata.											
Cortez 2011											
BOS*	≥ 48	64	3 (5)	32 (50)	5 (8)	3 (5)	6 (9)	1 (2)	1 (2)	7 (11) [†]	2 (3)

* Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania u ≥ 2 pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie imatynibem: trombocytopenia (n=6), podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej (n=4), podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (n=4), biegunka (n=3), neutropenia (n=2), niedokrwistość (n=2), leukopenia (n=2) i wymioty (n=2); ** zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania u ≥ 2 pacjentów z nietolerancją imatynibu: małopłytkowość (n=8), biegunka (n=3), podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (n=3), podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej (n=2), duszność (n=2), neutropenia (n=2), niedokrwistość aplastyczna (n=2) i wysypka (n=2); *** między innymi: mielosupresja (n=20), podwyższony poziom aktywności lipazy lub zapalenie trzustki związane z leczeniem (n=2); podwyższone poziomy enzymów wątrobowych i bilirubiny związane z leczeniem (n=3); schorzenia skóry związane z leczeniem (n=2); biegunka związane z leczeniem (n=1); # w tym: wyniki badań poza normą, wyniki laboratoryjne poza normą, naruszenie protokołu badania, wycofanie zgody, utrata z obserwacji, brak danych i problemy administracyjne; ## decyzja pacjenta lub decyzja badacza: n=14; ### w tym: zdarzenia niepożądane niezwiązane z leczeniem (n=2); toksyczność leku (n=19), decyzja pacjenta lub decyzja badacza (n=14) i inne; †ponadto 27 pacjentów po nieskuteczności imatynibu i 12 pacjentów nietolerujących imatynibu pozostawało w obserwacji; ††zawiera problemy administracyjne, naruszenie protokołu badania, wyniki badań poza normą, wyniki laboratoryjne poza normą i inne; ††† decyzja pacjenta lub decyzja badacza: n=24; ‡ publikacja: Cortez 2011; ‡‡ publikacja: Gambacorti-Passerini 2014; ‡‡‡ publikacja: Kantarjian 2011; γ publikacja: Khoury 2012; γγ w tym: niestosowanie się pacjenta do zaleceń (n=2), brak finansowania (n=1), rozpoczęcie chemioterapii lub gruczolakorak (n=1); † publikacja: Shah 2010; † ClinicalTrials.gov; †† publikacja: Giles 2013; ††† publikacja: Shah 2014; ††† publikacja: Gambacorti-Passerini 2015; " objawowe pogorszenie; "" w tym objawowe pogorszenie (n=6); "" w tym: toksyczność leku (n=32), przygotowywanie do SCT (n=2), niedokrwistość/trombocytopenia (n=1), nowo wykryta mutacja (n=1), naruszenie protokołu (n=1); † publikacja: Le Courte 2012; †† w tym nieprawidłowe wyniki pomiarów laboratoryjnych (n=7), naruszenia protokołu (n=2), przeszkody natury administracyjnej (n=5) i przyczyna nieokreślona (n=1); ††† w tym objawowe pogorszenie (n=7); † w tym objawowe pogorszenie (n=6) i odstępstwa od protokołu (n=1); †† w tym SCT (n=8).

5 Analiza kliniczna – ocena skuteczności

Ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- zgony,
- przeżycie całkowite,
- przeżycie wolne od progresji choroby,
- progresja choroby,
- odpowiedź cytogenetyczna,
- odpowiedź hematologiczna,
- odpowiedź molekularna,
- jakość życia.

Odpowiedź cytogenetyczna oraz odpowiedź molekularna są akceptowalnymi zastępczymi punktami końcowymi. Ich uwzględnienie wynika z krótkich okresów obserwacji prowadzonych w badaniach klinicznych i przewlekłego charakteru choroby. Bezpośrednią zależność pomiędzy większą odpowiedzią cytogenetyczną (MCyR) a przeżyciem całkowitym (OS) wykazano w modelu predykcyjnym sporządzonym na podstawie badań dla interferonu stosowanego w I rzucie leczenia PBSz. Wazony iloraz szans na przeżycie chorych, którzy osiągnęli MCyR w porównaniu do chorych, którzy takiej odpowiedzi nie osiągnęli oszacowano na równy 7 (95%CI: 5-11) w drugim roku leczenia oraz równy 5 (95%CI: 3-8) w czwartym roku leczenia. Odnotowano również wzrost mediany OS o 1,8 roku przy 25% wzroście odsetka chorych z MCyR, co potwierdza wpływ analizowanego surogatu na twarde punkt końcowy.²⁴

Przedstawione powyżej efekty kliniczne są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

5.1 Faza przewlekła PBSz

5.1.1 Drugi rzut leczenia PBSz

Do analizy skuteczności włączono 894 chorych, z czego 406 chorych przyjmowało bosutynib (288 chorych w II rzucie i 118 chorych w III rzucie), 321 – nilotynib (II rzut), a 167 – dazatynib (II rzut; do analizy włączono chorych przyjmujących lek w dawce zgodnej z ChPL – 100 mg/d).

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w odpowiednich tabelach. Analizowano wyniki w ramach dostępnych źródeł danych pierwotnych.

5.1.1.1 Zgony

Wyniki analiz wykonanych po ≥ 24 mies. obserwacji wskazują na zbliżone odsetki zgonów u pacjentów leczonych bosutynibem w badaniu Gambacorti-Passerini 2014 i nilotynibem w badaniu Kantarjian 2011 - odsetki te wyniosły po 12% w każdym z badań. W badaniu Shah 2010 (pacjenci leczeni dazatynibem w dawce 100 mg/d) odsetek ten był nieco niższy i wyniósł 9% (Tab. 24).

Tab. 24. Analiza skuteczności BOS, NIL i DAS w fazie przewlekłej PBSz - zgony (okres obserwacji ≥ 24 mies.).

Interwencja	Publikacja	Grupa, n (%) / N		
		Oporność na IMA	Nietolerancja IMA	Ogółem
BOS	Gambacorti-Passerini 2014	29 (15%) / 200	5 (6%) / 88	34 (12%) / 288*
NIL	Kantarjian 2011	bd	bd	44 (12%) / 321**
DAS	Shah 2010	bd	bd	15 (9%) / 167

BOS - bosutynib; DAS - dazatynib; NIL - nilotynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa.

* podczas leczenia i następującego po nim 2-letniego okresu obserwacji; ** 8 pacjentów zmarło podczas leczenia i w ciągu 28 dni po jego przerwaniu, a pozostałych 36 pacjentów później.

5.1.1.2 Przeżycie całkowite (OS)

Odsetek chorych, którzy przeżyli 1 rok w trakcie badania Gambacorti-Passerini 2014 (pacjenci leczeni bosutynibem) wyniósł 97% (96% u chorych po nieskuteczności leczenia imatynibem i 99% u chorych nietolerujących imatynibu) - Tab. 25.

Dla nilotynibu i dazatynibu stosowanych w fazie przewlekłej PBSz nie raportowano OS po 1 roku obserwacji.

Tab. 25. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz - przeżycie całkowite (OS) po 1 roku obserwacji.

Interwencja	Publikacja	Grupa, n (%) / N		
		Oporność na IMA	Nietolerancja IMA	Ogółem
BOS	Gambacorti-Passerini 2014	192 (96%) / 200*	87 (99%) / 88*	279 (97%) / 288*

BOS - bosutynib; IMA - imatynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa.

* n obliczono z danych N i %.

Zgodnie z analizą wykonaną po ≥ 24 mies. trwania badania Gambacorti-Passerini 2014, wśród pacjentów leczonych bosutynibem nie osiągnięto mediany OS. Odsetek chorych leczonych bosutynibem, którzy przeżyli 2 lata wyniósł 91%. Odsetek chorych leczonych dazatynibem (publikacja Shah 2010), którzy przeżyli 2 lata wyniósł tyle samo, natomiast

wśród chorych leczonych nilotynibem (publikacja Kantarjian 2011) był on nieznacznie niższy i wyniósł 87% (Tab. 26).

Tab. 26. Analiza skuteczności BOS, NIL i DAS w fazie przewlekłej PBSz - przeżycie całkowite (OS) po 2 latach obserwacji.

Interwencja	Publikacja	Grupa, n (%) / N		
		Oporność na IMA	Nietolerancja IMA	Ogółem
BOS	Gambacorti-Passerini 2014	176 (88%) / 200*	82 (98%) / 88*	262 (91%) / 288*
NIL	Kantarjian 2011	bd	bd	279 (87%) / 321*
DAS	Shah 2010	bd	bd	152 (91%) / 167*

BOS - bosutynib; DAS - dazatynib; IMA - imatynib; NIL - nilotynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa.

* n obliczono z danych N i %.

5.1.1.3 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Odsetek chorych, którzy przeżyli 1 rok bez progresji choroby lub zgonu, spośród pacjentów, stosujących bosutynib w badaniu Gambacorti-Passerini 2014 wyniósł 91% (90% u chorych po nieskuteczności leczenia imatynibem i 95% u chorych nietolerujących imatynibu) - Tab. 27.

Dla nilotynibu i dazatynibu stosowanych w fazie przewlekłej PBSz nie raportowano PFS po 1 roku obserwacji.

Tab. 27. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) po 1 roku obserwacji.

Interwencja	Publikacja	Grupa, n (%) / N		
		Oporność na IMA	Nietolerancja IMA	Ogółem
BOS	Gambacorti-Passerini 2014	180 (90%) / 200*	84 (95%) / 88*	264 (91%) / 288*

BOS - bosutynib; IMA - imatynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa.

* n obliczono z danych N i %.

Odsetek chorych, którzy przeżyli 2 lata bez progresji choroby lub zgonu, spośród pacjentów, stosujących bosutynib w badaniu Gambacorti-Passerini 2014 wyniósł 81%. Wśród pacjentów stosujących dazatynib w badaniu Shah 2010 odsetek ten był podobny i wyniósł 80%. Niższy odsetek PFS zaobserwowano wśród chorych przyjmujących nilotynib w badaniu Kantarjian 2011 - wyniósł on 64% (Tab. 28).

Tab. 28. Analiza skuteczności BOS, NIL i DAS w fazie przewlekłej PBSz - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) po 2 latach obserwacji.

Interwencja	Publikacja	Grupa, n (%) / N		
		Oporność na IMA	Nietolerancja IMA	Ogółem
BOS	Gambacorti-Passerini 2014	152 (76%)/200*	82 (93%)/88*	233 (81%)/288*
NIL	Kantarjian 2011	bd	bd	205 (64%)/321*
DAS	Shah 2010	bd	bd	134 (80%)/167*

BOS - bosutynib; DAS - dazatynib; IMA - imatynib; NIL - nilotynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa;
* n obliczono z danych N i %.

5.1.1.4 Odpowiedź cytogenetyczna

5.1.1.4.1 Odsetek chorych z MCyR

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 24 mies. obserwacji w ramach badania Cortes 2011 (mediana okresu obserwacji 24,2 mies.) odsetek chorych z MCyR u chorych leczonych bosutynibem wyniósł 53% (54% u chorych po nieskuteczności leczenia imatynibem i 49% u chorych nietolerujących imatynibu). Odsetek nowo uzyskanych MCyR wyniósł 41% (Tab. 29).

Dla nilotynibu i dazatynibu stosowanych w fazie przewlekłej PBSz nie raportowano odsetka chorych z MCyR po 24 mies. obserwacji.

Tab. 29. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz - odsetek chorych z większą odpowiedzią cytogenetyczną (MCyR) (analiza po medianie okresu obserwacji = 24,2 mies.).

Interwencja	Badanie	Grupa, n (%) / N		
		Oporność na IMA	Nietolerancja IMA	Ogółem
BOS	Cortes 2011	101 (54%)/186	39 (49%)/80	140 (53%)/266*

BOS - bosutynib; IMA - imatynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa.

* odsetek nowo uzyskanych MCyR wyniósł 41% - pacjenci bez MCyR na początku badania.

Wyniki analiz wykonanych po ≥ 24 mies. obserwacji wskazują na zbliżone odsetki pacjentów z MCyR u pacjentów leczonych różnymi TKI drugiej generacji. MCyR uzyskało 59% pacjentów stosujących bosutynib w badaniu Gambacorti-Passerini 2014 i 59% pacjentów przyjmujących nilotynib w badaniu Kantarjian 2011. W badaniu Shah 2010, 63% pacjentów przyjmujących dazatynib uzyskało MCyR. Chorzy nietolerujący imatynibu częściej osiągnęli MCyR niż chorzy po nieskuteczności leczenia imatynibem (Tab. 30).

Odsetki nowo uzyskanych MCyR w omawianych badaniach były również podobne. Wśród pacjentów leczonych bosutynibem odsetek ten wyniósł 57%. Taki sam wynik

uzyskano wśród pacjentów leczonych dazatynibem. Niższy odsetek pacjentów z MCyR zaobserwowano u chorych stosujących nilotynib – 45%, jednak do tej analizy włączano chorych jedynie na podstawie badania metafazy (nie uwzględniono badania z użyciem techniki hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ*) - Tab. 30.

Tab. 30. Analiza skuteczności BOS, NIL i DAS w fazie przewlekłej PBSz – odsetek chorych z większą odpowiedzią cytogenetyczną (MCyR) (analiza po ≥ 24 mies.).

Interwencja	Publikacja	Grupa, n (%) / N		
		Oporność na IMA	Nietolerancja IMA	Ogółem
Włączając pacjentów z MCyR na początku badania				
BOS	Gambacorti-Passerini 2014	108 (58%)/186	49 (61%)/80	157 (59%)/266
NIL	Kantarjian 2011	127 (56%)/226*	63 (66%)/95*	189 (59%)/321*
DAS	Shah 2010	73 (59%)/124	33 (77%)/43	106 (63%)/167
Wyłączając pacjentów z MCyR na początku badania				
BOS	Gambacorti-Passerini 2014	103 (57%)/181	39 (57%)/69	142 (57%)/250
NIL	Kantarjian 2011	bd	bd	144 (45%)/321**
DAS	Shah 2010	bd	bd	76 (57%)/133

BOS – bosutynib; DAS – dazatynib; IMA – imatynib; NIL – nilotynib; PBSz – przewlekła białaczka szpikowa.

* n obliczono z danych N i %; ** jeśli mierzone tylko przy zastosowaniu analizy metafazy, z wyłączeniem badania z użyciem techniki hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ*.

Odsetek MCyR u pacjentów leczonych bosutynibem po okresie do 5 lat obserwacji w ramach badania Cortes 2011 (dane ze strony internetowej ClinicalTrials.gov) wyniósł 53% (55% u chorych po nieskuteczności leczenia imatynibem i 49% u chorych nietolerujących imatynibu). Po ≥ 48 mies. obserwacji w publikacji Giles 2013 59% pacjentów przyjmujących nilotynib uzyskało MCyR (Tab. 31).

Dla dazatynibu stosowanego w fazie przewlekłej PBSz nie raportowano odsetka chorych z MCyR po ≥ 4 latach obserwacji.

Tab. 31. Analiza skuteczności BOS i NIL w fazie przewlekłej PBSz - odsetek chorych z większą odpowiedzią cytogenetyczną (MCyR) (analiza po ≥ 4 latach).

Interwencja	Horyzont czasowy	Publikacja	Grupa, n (%) / N		
			Oporność na IMA	Nietolerancja IMA	Ogółem
Włączając pacjentów z MCyR na początku badania					
BOS	do 5 lat	ClinicalTrials.gov	103 (55,4%) / 186*	39 (48,8%) / 80*	128 (53%) / 266*
NIL	≥ 48 mies.	Giles 2013	bd	bd	190 (59%) / 321

BOS - bosutynib; IMA - imatynib; NIL - nilotynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa.

* n obliczono z danych N i %.

5.1.1.4.2 Mediana czasu do wystąpienia MCyR

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 24 mies. trwania badania Cortes 2011 mediana czasu do wystąpienia MCyR u chorych leczonych bosutynibem wyniosła 12,3 tyg. (13,1 tyg. u chorych po nieskuteczności leczenia imatynibem i 12,1 tyg. u chorych nietolerujących imatynibu) - Tab. 32.

Dla nilotynibu i dazatynibu stosowanych w fazie przewlekłej PBSz nie raportowano mediany czasu do wystąpienia MCyR po 24 mies. obserwacji.

Tab. 32. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz - mediana czasu do wystąpienia większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR) (analiza po medianie okresu obserwacji = 24,2 mies.).

Interwencja	Publikacja	Grupa, mediana (zakres) / N, tyg.		
		Oporność na IMA	Nietolerancja IMA	Ogółem
BOS	Cortes 2011	13,1 (bd) / 186	12,1 (bd) / 80	12,3 (bd) / 266*

BOS - bosutynib; IMA - imatynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa.

Po ≥ 24 mies. trwania badania Gambacorti-Passerini 2014 mediana czasu do wystąpienia MCyR u chorych leczonych bosutynibem wyniosła 12,3 tyg. u pacjentów po nieskuteczności leczenia imatynibem i 12,1 tyg. u pacjentów nietolerujących imatynibu (Tab. 33).

Dla nilotynibu i dazatynibu stosowanych w fazie przewlekłej PBSz nie raportowano mediany czasu do wystąpienia MCyR po ≥ 24 mies. obserwacji.

Tab. 33. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz - mediana czasu do wystąpienia większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR) (analiza po \geq 24 mies.).

Interwencja	Publikacja	Grupa, mediana (zakres)/N, tyg.		
		Oporność na IMA	Nietolerancja IMA	Ogółem
BOS	Gambacorti-Passerini 2014	12,3 (4,0-144,0)/186	12,1 (8,0-72,1)/80	bd

BOS - bosutynib; IMA - imatynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa.

Analiza wykonana w horyzoncie czasowym do 5 lat obserwacji w ramach badania Cortes 2011 (dane ze strony internetowej ClinicalTrials.gov) wykazała, że mediana czasu do wystąpienia MCyR u chorych leczonych bosutynibem wyniosła 36,0 tyg. u chorych po nieskuteczności leczenia imatynibem i 24,4 tyg. u chorych nietolerujących imatynibu (Tab. 34).

Dla nilotynibu i dazatynibu stosowanych w fazie przewlekłej PBSz nie raportowano mediany czasu do wystąpienia MCyR po okresie obserwacji trwającym do 5 lat.

Tab. 34. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz - mediana czasu do wystąpienia większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR) (horyzont czasowy: do 5 lat).

Interwencja	Publikacja	Grupa, mediana (zakres)/N, tyg.		
		Oporność na IMA	Nietolerancja IMA	Ogółem
BOS	ClinicalTrials.gov	36,0 (24,1-49,0)/186	24,4 (12,3-48,0)/80	bd

BOS - bosutynib; IMA - imatynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa.

5.1.1.4.3 Odsetek chorych z CCyR

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 24 mies. obserwacji w ramach badania Cortes 2011 (mediana okresu obserwacji 24,2 mies.) odsetek chorych z CCyR u chorych leczonych bosutynibem wyniósł 41% (41% u chorych po nieskuteczności leczenia imatynibem i 41% u chorych nietolerujących imatynibu). Odsetek nowo uzyskanych CCyR wyniósł 25% (Tab. 35).

Dla nilotynibu i dazatynibu stosowanych w fazie przewlekłej PBSz nie raportowano odsetka chorych z CCyR po 24 mies. obserwacji.

Tab. 35. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz - odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią cytogenetyczną (CCyR) (analiza po medianie okresu obserwacji = 24,2 mies.).

Interwencja	Publikacja	Grupa, n (%) / N		
		Oporność na IMA	Nietolerancja IMA	Ogółem
BOS	Cortes 2011	77 (41%) / 186	33 (41%) / 80	110 (41%) / 266*

BOS - bosutynib; IMA - imatynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa.

* odsetek nowo uzyskanych CCyR wyniósł 25% - pacjenci bez CCyR na początku badania.

Wyniki analiz wykonanych po ≥ 24 mies. obserwacji pacjentów leczonych TKI drugiej generacji w ramach poszczególnych badań, wskazują na zbliżone odsetki pacjentów z CCyR, niezależnie od rodzaju TKI drugiej generacji. W badaniu Gambacorti-Passerini 2014, 48% pacjentów leczonych bosutynibem uzyskało CCyR. W badaniu Kantarjian 2011, 44% pacjentów leczonych nilotynibem uzyskało CCyR, a w badaniu Shah 2010 - 50% pacjentów stosujących dazatynib uzyskało CCyR (Tab. 36).

Odsetki nowo uzyskanych CCyR (z wyłączeniem pacjentów z CCyR na początku badania) w omawianych badaniach również były podobne. Wśród pacjentów leczonych bosutynibem odsetek CCyR wyniósł 46%, nilotynibem - 37% (do analizy nilotynibu włączano chorych jedynie na podstawie badania metafazy; nie uwzględniono badania z użyciem techniki hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ*). W badaniu Shah 2010, odsetek pacjentów z CCyR przyjmujących dazatynib był nieznacznie wyższy - wyniósł 48% (Tab. 36).

Tab. 36. Analiza skuteczności BOS, NIL i DAS w fazie przewlekłej PBSz - odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią cytogenetyczną (CCyR) (analiza po ≥ 24 mies.).

Interwencja	Publikacja	Grupa, n (%) / N		
		Oporność na IMA	Nietolerancja IMA	Ogółem
Włączając pacjentów z CCyR na początku badania				
BOS	Gambacorti-Passerini 2014	85 (46%)/186	43 (54%)/80	128 (48%)/266
NIL	Kantarjian 2011	93 (41%)/226*	48 (51%)/95*	141 (44%)/321*
DAS	Shah 2010	54 (44%)/124	29 (67%)/43	83 (50%)/167
Wyłączając pacjentów z CCyR na początku badania				
BOS	Gambacorti-Passerini 2014	80 (44%)/181	34 (49%)/69	114 (46%)/250
NIL	Kantarjian 2011	bd	bd	bd (37%)/bd**
DAS	Shah 2010	bd	bd	76 (48%)/158

BOS - bosutynib; DAS - dazatynib; IMA - imatynib; NIL - nilotynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa.

* n obliczono z danych N i %; ** jeśli mierzone tylko przy zastosowaniu analizy metafazy, z wyłączeniem badania z użyciem techniki hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ*.

5.1.1.5 Odpowiedź hematologiczna

5.1.1.5.1 Odsetek chorych z CHR

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 24 mies. trwania badania Cortes 2011 (mediana okresu obserwacji 24,2 mies.) odsetek chorych z CHR u chorych leczonych bosutynibem wyniósł 86% (86% u chorych po nieskuteczności leczenia imatynibem i 85% u chorych nietolerujących imatynibu). Odsetek nowo uzyskanych CHR wyniósł 78% (Tab. 37).

Dla nilotynibu i dazatynibu stosowanych w fazie przewlekłej PBSz nie raportowano odsetka chorych z CHR po 24 mies. obserwacji.

Tab. 37. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz - odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią hematologiczną (CHR) (analiza po medianie okresu obserwacji = 24,2 mies.).

Interwencja	Publikacja	Grupa, n (%) / N		
		Oporność na IMA	Nietolerancja IMA	Ogółem
Włączając pacjentów z CHR na początku badania				
BOS	Cortes 2011	172 (86%)/199	75 (85%)/88	247 (86%)/287
Wyłączając pacjentów z CHR na początku badania				
BOS	Cortes 2011	76 (76%)/100	34 (83%)/41	110 (78%)/141

BOS - bosutynib; IMA - imatynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa.

Po ≥ 24 mies. obserwacji CHR uzyskało 85% pacjentów stosujących bosutynib w badaniu Gambacorti-Passerini 2014. Wyższy odsetek CHR (92%) uzyskano u pacjentów leczonych dazatynibem w badaniu Shah 2010 (Tab. 38).

Odsetki nowo uzyskanych CHR u pacjentów leczonych bosutynibem i pacjentów leczonych dazatynibem w omawianych badaniach po ≥ 24 mies. obserwacji wyniosły odpowiednio 77% i 83% (Tab. 38).

Dla nilotynibu stosowanego w fazie przewlekłej PBSz nie raportowano odsetka chorych z CHR po ≥ 24 mies. obserwacji.

Tab. 38. Analiza skuteczności BOS i DAS w fazie przewlekłej PBSz - odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią hematologiczną (CHR) (analiza po ≥ 24 mies.).

Interwencja	Publikacja	Grupa, n (%) / N		
		Oporność na IMA	Nietolerancja IMA	Ogółem
Włączając pacjentów z CHR na początku badania				
BOS	Gambacorti-Passerini 2014	170 (85%)/199	74 (84)/88	244 (85%)/287
DAS	Shah 2010	110 (89%)/124	43 (100%)/43	153 (92%)/167
Wyłączając pacjentów z CHR na początku badania				
BOS	Gambacorti-Passerini 2014	76 (76%)/100	33 (81%)/41	109 (77%)/141
DAS	Shah 2010	bd	bd	67 (83%)/81

BOS - bosutynib; DAS - dazatynib; IMA - imatynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa.

5.1.1.5.2 Mediana czasu do wystąpienia CHR

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 24 mies. trwania badania Cortes 2011, mediana czasu do wystąpienia CHR u chorych leczonych bosutynibem wyniosła 2,0 tyg (Tab. 39).

Dla nilotynibu i dazatynibu stosowanych w fazie przewlekłej PBSz nie raportowano mediany czasu do wystąpienia CHR po 24 mies. obserwacji.

Tab. 39. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz - mediana czasu do wystąpienia całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR) (analiza po medianie okresu obserwacji = 24,2 mies.).

Interwencja	Publikacja	Grupa, mediana (zakres)/N, tyg.		
		Oporność na IMA	Nietolerancja IMA	Ogółem
BOS	Cortes 2011	bd	bd	2,0 (bd)/287

BOS - bosutynib; IMA - imatynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa.

Po \geq 24 mies. trwania badania Gambacorti-Passerini 2014 mediana czasu do wystąpienia CHR u chorych leczonych bosutynibem wyniosła 2,0 tyg. u pacjentów po nieskuteczności leczenia imatynibem i 1,7 tyg. u pacjentów nietolerujących imatynibu (Tab. 40).

Dla nilotynibu i dazatynibu stosowanych w fazie przewlekłej PBSz nie raportowano mediany czasu do wystąpienia CHR po \geq 24 mies. obserwacji.

Tab. 40. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz - mediana czasu do wystąpienia całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR) (analiza po \geq 24 mies.).

Interwencja	Publikacja	Grupa, mediana (zakres)/N, tyg.		
		Oporność na IMA	Nietolerancja IMA	Ogółem
BOS	Gambacorti-Passerini 2014	2,0 (0,3-72,4)/199	1,7 (0,9-36,3)/88	bd

BOS - bosutynib; IMA - imatynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa.

Analiza wykonana w horyzoncie czasowym do 5 lat trwania badania Cortes 2011 (dane ze strony internetowej ClinicalTrials.gov) wykazała, że mediana czasu do wystąpienia CHR u chorych leczonych bosutynibem wyniosła 2,1 tyg. u chorych po nieskuteczności leczenia imatynibem i 2,1 tyg. u chorych nietolerujących imatynibu (Tab. 41).

Dla nilotynibu i dazatynibu stosowanych w fazie przewlekłej PBSz nie raportowano mediany czasu do wystąpienia CHR po okresie obserwacji trwającym do 5 lat.

Tab. 41. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz - mediana czasu do wystąpienia całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR) (horyzont czasowy: do 5 lat).

Interwencja	Publikacja	Grupa, mediana (zakres)/N, tyg.		
		Oporność na IMA	Nietolerancja IMA	Ogółem
BOS	ClinicalTrials.gov	2,1 (2,0-3,0)/199	2,1 (1,3-3,0)/88	bd

BOS - bosutynib; IMA - imatynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa.

5.1.1.6 Odpowiedź molekularna

W badaniu Cortes 2011 pacjenci z Chin, Rosji, Indii i RPA nie mogli być poddani ocenie odpowiedzi molekularnej z powodów logistycznych. Pacjenci ci zostali wyłączeni z analizy odpowiedzi molekularnej.

5.1.1.6.1 Odsetek chorych z MMR

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 24 mies. trwania badania Cortes 2011, odsetek chorych z MMR u chorych leczonych bosutynibem wyniósł 41% (Tab. 42).

Dla nilotynibu i dazatynibu stosowanych w fazie przewlekłej PBSz nie raportowano odsetka chorych z MMR po 24 mies. obserwacji.

Tab. 42. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz - odsetek chorych z większą odpowiedzią molekularną (MMR) (analiza po medianie okresu obserwacji = 24,2 mies.).

Interwencja	Publikacja	Grupa, n (%) / N		
		Oporność na IMA	Nietolerancja IMA	Ogółem
BOS	Cortes 2011	bd	bd	bd (41%) / bd*

BOS - bosutynib; IMA - imatynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa.

Wyniki analiz wykonanych po ≥ 24 mies. trwania badań wskazują na różnice w zakresie pacjentów z MMR u pacjentów leczonych różnymi TKI drugiej generacji. MMR uzyskało 35% pacjentów stosujących bosutynib w badaniu Gambacorti-Passerini 2014 i 37% pacjentów przyjmujących dazatynib w badaniu Shah 2010. Niższy odsetek chorych z MMR - 28% - uzyskano u chorych leczonych nilotynibem w badaniu Kantarjian 2011 (Tab. 43).

Tab. 43. Analiza skuteczności BOS, NIL i DAS w fazie przewlekłej PBSz - odsetek chorych z większą odpowiedzią molekularną (MMR) (analiza po \geq 24 mies.).

Interwencja	Publikacja	Grupa, n (%) / N		
		Oporność na IMA	Nietolerancja IMA	Ogółem
BOS	Gambacorti-Passerini 2014	45 (34%) / 132	24 (35%) / 68	69 (35%) / 200
NIL	Kantarjian 2011	bd	bd	82 (28%) / 294
DAS	Shah 2010	41 (35%) / 117	16 (43%) / 37	57 (37%) / 154

BOS - bosutynib; DAS - dazatynib; IMA - imatynib; NIL - nilotynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa.

5.1.1.6.2 Odsetek chorych z MMR spośród tych, którzy osiągnęli CCyR

Po 24 mies. trwania badania Cortes 2011, 64% pacjentów przyjmujących bosutynib, którzy osiągnęli CCyR, osiągnęło również MMR (64% u chorych po nieskuteczności leczenia imatynibem i 65% tyg. u chorych nietolerujących imatynibu) - Tab. 44.

Dla nilotynibu i dazatynibu stosowanych w fazie przewlekłej PBSz nie raportowano odsetka chorych z MMR spośród tych, którzy osiągnęli CCyR po 24 mies. obserwacji.

Tab. 44. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz - odsetek chorych z większą odpowiedzią molekularną (MMR) spośród tych, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CCyR) (analiza po medianie okresu obserwacji = 24,2 mies.).

Interwencja	Publikacja	Grupa, n (%) / N		
		Oporność na IMA	Nietolerancja IMA	Ogółem
BOS	Cortes 2011	35 (64%) / 55	15 (65%) / 23	50 (64%) / 78

BOS - bosutynib; IMA - imatynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa.

Wyniki analiz wykonanych po \geq 24 mies. trwania badań wskazują na zbliżone odsetki pacjentów z MMR u pacjentów leczonych bosutynibem (Gambacorti-Passerini 2014) i dazatynibem (Shah 2010). Odsetki te wyniosły odpowiednio 66% i 69%. Niższy odsetek MMR u pacjentów z CCyR osiągnięto w badaniu Kantarjian 2011 u pacjentów przyjmujących nilotynib - wyniósł on 56% (Tab. 45).

Tab. 45. Analiza skuteczności BOS, NIL i DAS w fazie przewlekłej PBSz - odsetek chorych z większą odpowiedzią molekularną (MMR) spośród tych, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CCyR) (analiza po ≥ 24 mies.).

Interwencja	Publikacja	Grupa, n (%) / N		
		Oporność na IMA	Nietolerancja IMA	Ogółem
BOS	Gambacorti-Passerini 2014	bd	bd	69 (66%) / 104
NIL	Kantarjian 2011	bd	bd	79 (56%) / 141*
DAS	Shah 2010	38 (72%) / 53	16 (64%) / 25	54 (69%) / 78

BOS - bosutynib; DAS - dazatynib; IMA - imatynib; NIL - nilotynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa.

* n obliczono z danych N i %.

5.1.1.6.3 Odsetek chorych z CMR

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 24 mies. trwania badania Cortes 2011, odsetek chorych z CMR u chorych leczonych bosutynibem wyniósł 34% (Tab. 46).

Dla nilotynibu i dazatynibu stosowanych w fazie przewlekłej PBSz nie raportowano odsetka chorych z CMR po 24 mies. obserwacji.

Tab. 46. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz - odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią molekularną (CMR) (analiza po 24,2 mies.).

Interwencja	Publikacja	Grupa, n (%) / N		
		Oporność na IMA	Nietolerancja IMA	Ogółem
BOS	Cortes 2011	bd	bd	bd (34%) / bd

BOS - bosutynib; IMA - imatynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa; * 25% chorych spośród chorych, którzy nie mieli CMR na początku badania.

Po ≥ 24 mies. obserwacji w ramach badania Gambacorti-Passerini 2014 odsetek chorych leczonych bosutynibem z CMR wyniósł 28% (25% u chorych po nieskuteczności leczenia imatynibem i 32% tyg. u chorych nietolerujących imatynibu) - Tab. 47.

Dla nilotynibu i dazatynibu stosowanych w fazie przewlekłej PBSz nie raportowano odsetka chorych z CMR po ≥ 24 mies. obserwacji.

Tab. 47. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz - odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią molekularną (CMR) (analiza po ≥ 24 mies.).

Interwencja	Publikacja	Grupa, n (%) / N		
		Oporność na IMA	Nietolerancja IMA	Ogółem
BOS	Gambacorti-Passerini 2014	33 (25%) / 132	22 (32%) / 68	55 (28%) / 200

BOS - bosutynib; IMA - imatynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa.

5.1.1.6.4 Odsetek chorych z CMR spośród tych, którzy osiągnęli CCyR

Po 24 mies. trwania badania Cortes 2011, 53% pacjentów leczonych bosutynibem, którzy osiągnęli CCyR, osiągnęło również CMR (49% u chorych po nieskuteczności leczenia imatynibem i 61% tyg. u chorych nietolerujących imatynibu) - Tab. 48.

Dla nilotynibu i dazatynibu stosowanych w fazie przewlekłej PBSz nie raportowano odsetka chorych z CMR spośród tych, którzy osiągnęli CCyR po 24 mies. obserwacji.

Tab. 48. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz - odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią molekularną (CMR) spośród tych, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CCyR) (analiza po 24,2 mies.).

Interwencja	Publikacja	Grupa, n (%) / N		
		Oporność na IMA	Nietolerancja IMA	Ogółem
BOS	Cortes 2011	27 (49%) / 55	14 (61%) / 23	41 (53%) / 78

BOS - bosutynib; IMA - imatynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa.

5.1.1.7 Jakość życia

W publikacji Trask 2012 przedstawiono wyniki dotyczące jakości życia raportowane przez pacjentów stosujących bosutynib w II rzucie leczenia w badaniu Cortes 2011 (faza przewlekła PBSz). Jakość życia pacjentów była mierzona przy użyciu 44-pytaniowej skali *Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia* (FACT-Leu). Skala ta składa się z głównego zestawu 27 ogólnych pytań (*Functional Assessment of Cancer Therapy-General*; FACT-G) oraz specyficznej dla białaczek subskali. Pytania w skali FACT-G oceniane są w skali od 0 („w ogóle”) do 4 („bardzo”) i podzielone na 4 domeny: samopoczucie fizyczne (7 pytań; wynik: 0-28), samopoczucie społeczne/rodzinne (7 pytań; wynik: 0-28), samopoczucie emocjonalne (6 pytań; wynik: 0-24), samopoczucie funkcjonalne (7 pytań; wynik: 0-28). Subskala specyficzna dla pacjentów z białaczką składa się z 17 pytań (wynik: 0-68), które oceniają obawy pacjenta związane z białaczką. Dodatkowo stosuje się skalę *FACT-Trial Outcome Index* (wynik 0-124) składającą się z sumy domen: samopoczucia fizycznego, samopoczucia funkcjonalnego i subskali specyficznej dla leukemii oraz sumarycznej skale: FACT-G (wynik: 0-108) i FACT-Leu (wynik: 0-176). Im wyższy wynik, tym lepsza jakość życia pacjenta.

U pacjentów leczonych bosutynibem po nieskuteczności/nietolerancji imatynibu, od 12 tyg. leczenia obserwowano poprawę jakości życia pacjentów, szczególnie u pacjentów nietolerujących imatynibu - patrz Tab. 49.

Tab. 49. Ocena jakości życia pacjentów leczonych bosutynibem.

Skala FACT-Leu	Tydz. 4	Tydz. 8	Tydz. 12	Tydz. 24	Tydz. 36	Tydz. 48	Tydz. 96
oporność na IMA	n = 148	n = 144	n = 143	n = 130	n = 126	n = 108	n = 77
fizyczne samopoczucie	-0,81*	0,17	0,76*	0,66*	0,81*	0,23	1,11**
społeczne/rodzinne samopoczucie	-0,32	-0,32	-0,59	-0,63	-0,51	-0,34	-1,20**
emocjonalne samopoczucie	0,99+	1,01+	0,94+	1,30+	1,18+	0,79*	1,43+
funkcjonalne samopoczucie	-0,56	0,02	-0,01	-0,11	0,36	0,37	-0,09
subskala specyficzna dla białaczek	0,72	1,27	2,02+	2,49+	2,51+	2,17+	3,26+
FACT-G	-0,70	0,88	1,11	1,19	1,90	1,05	1,18
FACT-Leu	-0,12	2,04	3,07**	3,67**	4,31+	3,21	4,30**
FACT-Trial Outcome Index	-0,70	1,44	2,75+	3,04**	3,62+	2,75*	4,19+
nietolerancja IMA	n = 65	n = 66	n = 63	n = 51	n = 48	n = 48	n = 40
fizyczne samopoczucie	-0,79	0,37	0,11	1,11	1,69+	1,66+	1,69*
społeczne/rodzinne samopoczucie	-0,90	-0,56	-0,91	-0,49	0,75	0,57	0,41
emocjonalne samopoczucie	1,16*	1,09**	0,95	1,55+	2,60+	2,45+	2,46+
funkcjonalne samopoczucie	-1,64**	-0,68	-0,25	0,29	1,13	1,15	0,70
subskala specyficzna dla białaczek	1,20	1,30	1,78	3,03**	4,46+	3,94+	4,35+
FACT-G	-2,31	0,34	-0,10	2,46	6,17+	5,83+	5,15**
FACT-Leu	-1,41	1,69	1,68	5,50*	10,63+	9,56+	9,31+
FACT-Trial Outcome Index	-1,50	1,13	1,64	4,44*	7,27+	6,52+	6,74+

FACT - *Functional Assessment of Cancer Therapy*; IMA - imatynib; MID - minimalne różnice istotne klinicznie (ang. *minimally important differences*) - fizyczne samopoczucie: 2-3 punkty; Social/Family Well-being: brak danych; emocjonalne samopoczucie: 2 punkty; funkcjonalne samopoczucie: 2-3 punkty; subskala specyficzna dla białaczek: 4-7 punktów; FACT-General: 3-7 punktów; FACT-Leukemia Total: 6-12 punktów; and FACT-Trial Outcome Index: 5-6 punktów).

Zmiany ujemne oznaczają pogorszenie w zakresie jakości życia. Pogrubiony tekst oznacza zmianę większą od MID, czyli różnicę nie tylko istotną statystycznie, ale także różnicę istotną klinicznie (stopień zmiany, który jest odczuwalny dla pacjenta).

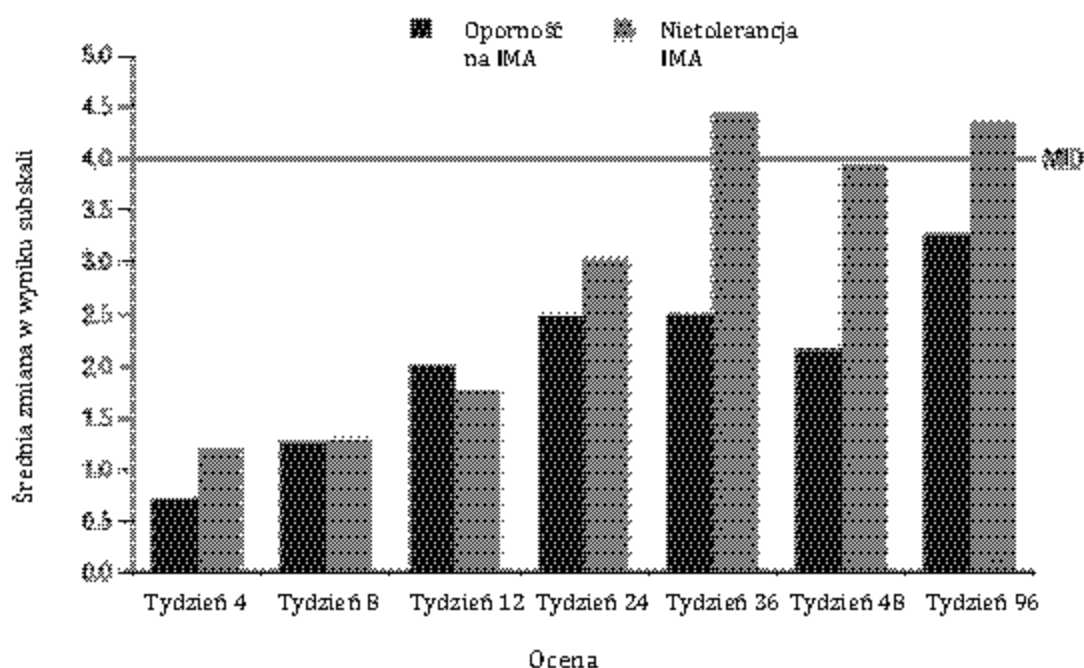
* $p < 0,05$.

** $p \leq 0,01$.

+ $p < 0,005$.

Zmiany w zakresie subskali specyficznej dla białaczek osiągnęły poziom istotności klinicznej w 36 tyg. i 96 tyg. badania – patrz Ryc. 6.

Ryc. 6 Zmiany wyników subskali FACT-LEU specyficznej dla białaczek.



MID – minimalne różnice istotne klinicznie (ang. *minimally important differences*).

W badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo dazatynibu i nilotynibu w leczeniu PBSz nie raportowano danych na temat jakości życia pacjentów.

5.1.2 Trzeci rzut leczenia PBSz

Do analizy skuteczności włączono 118 chorych stosujących bosutynib w III rzucie leczenia (3 chorych stosowało bosutynib w IV rzucie leczenia). Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność nilotynibu i dazatynibu stosowanych w III rzucie PBSz.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach. Analizowano wyniki w ramach dostępnych źródeł danych pierwotnych.

5.1.2.1 Zgony

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 28,5 mies. trwania badania Khoury 2012, odsetek zgony u chorych leczonych bosutynibem w III rzucie leczenia wyniósł 19% (Tab. 50).

Tab. 50. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz w III rzucie leczenia - zgony (analiza po 28,5 mies. obserwacji).

Interwencja	Publikacja	Horyzont obserwacji, mies.	Zgony, n (%) / N
BOS	Khoury 2012	28,5	22 (19%) / 118

5.1.2.2 Przeżycie całkowite (OS)

Odsetek pacjentów leczonych bosutynibem w III rzucie leczenia, którzy przeżyli 1 rok (w trakcie uczestnictwa w badaniu Khoury 2012) wyniósł 91% (Tab. 51).

Tab. 51. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz w III rzucie leczenia - przeżycie całkowite (OS) po 1 roku obserwacji.

Interwencja	Publikacja	Odsetek OS w 1. roku, n (%) / N
BOS	Khoury 2012	107 (91%) / 118*

BOS - bosutynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa; * n obliczono z danych N i %.

Zgodnie z analizą wykonaną po 28,5 mies. trwania badania Khoury 2012, wśród pacjentów leczonych bosutynibem w III rzucie, nie osiągnięto mediany OS (dane z publikacji Khoury 2012). Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 28,5 mies. obserwacji w ramach badania Khoury 2012 odsetek chorych leczonych bosutynibem w III rzucie leczenia, którzy przeżyli 2 lata wyniósł 83% (Tab. 52).

Tab. 52. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz w III rzucie leczenia - przeżycie całkowite (OS) po 2 latach obserwacji.

Interwencja	Publikacja	Odsetek OS w 1. roku, n (%) / N
BOS	Khoury 2012	98 (83%) / 118*

BOS - bosutynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa; * n obliczono z danych N i %.

5.1.2.3 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Odsetek chorych, którzy przeżyli 1 rok bez progresji choroby lub zgonu, spośród pacjentów, stosujących bosutynib w III rzucie leczenia, w badaniu Khoury 2012 wyniósł 77% (Tab. 53).

Tab. 53. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz w III rzucie leczenia - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) po 1 roku obserwacji.

Interwencja	Publikacja	Odsetek OS w 1. roku, n (%) / N
BOS	Khoury 2012	91 (77%) / 118*

BOS - bosutynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa; * n obliczono z danych N i %.

W badaniu Khoury 2012, po 2 latach obserwacji, wśród chorych stosujących bosutynib w III rzucie leczenia, odsetek pacjentów z PFS wyniósł 73% (Tab. 54).

Tab. 54. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz w III rzucie leczenia - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) po 2 latach obserwacji.

Interwencja	Publikacja	Odsetek OS w 1. roku, n (%) / N
BOS	Khoury 2012	86 (73%) / 118*

BOS - bosutynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa; * n obliczono z danych N i %.

5.1.2.4 Odpowiedź cytogenetyczna

5.1.2.4.1 Odsetek chorych z MCyR

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 28,5 mies. trwania badania Khoury 2012 odsetek chorych z MCyR wśród chorych leczonych bosutynibem w III rzucie leczenia wyniósł 32% (Tab. 55).

Tab. 55. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz w III rzucie leczenia - odsetek chorych z większą odpowiedzią cytogenetyczną (MCyR; analiza po 28,5 mies. obserwacji).

Interwencja	Publikacja	Horyzont obserwacji, mies.	MCyR, n (%) / N
BOS	Khoury 2012	28,5	35 (32%) / 108

BOS - bosutynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa.

5.1.2.4.2 Mediana czasu do wystąpienia MCyR

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 28,5 mies. trwania badania Khoury 2012 mediana czasu do wystąpienia MCyR u chorych leczonych bosutynibem w III rzucie wyniosła 12,4 tyg (Tab. 56).

Tab. 56. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz w III rzucie leczenia - mediana czasu do wystąpienia większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR; analiza po 28,5 mies. obserwacji).

Interwencja	Publikacja	Horyzont obserwacji, mies.	MCyR mediana (zakres) / N, tyg.
BOS	Khoury 2012	28,5	12,4 (3,9-88,4) / 108

BOS - bosutynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa.

5.1.2.4.3 Odsetek chorych z CCyR

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 28,5 mies. obserwacji w ramach badania Khoury 2012 odsetek chorych z CCyR wśród chorych leczonych bosutynibem w III rzucie wyniósł 24% (Tab. 57).

Tab. 57. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz w III rzucie leczenia - odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią cytogenetyczną (CCyR; analiza po 28,5 mies. obserwacji).

Interwencja	Publikacja	Horyzont obserwacji, mies.	CCyR, n (%) / N
BOS	Khoury 2012	28,5	26 (24%) / 108

BOS - bosutynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa.

5.1.2.5 Odpowiedź hematologiczna

5.1.2.5.1 Odsetek chorych z CHR

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 28,5 mies. obserwacji w ramach badania Khoury 2012 odsetek chorych z CHR wśród chorych leczonych bosutynibem w III rzucie wyniósł 73% (Tab. 58).

Odsetek nowych CHR u chorych leczonych bosutynibem w III rzucie po 28,5 mies. obserwacji w ramach badania Khoury 2012 wyniósł 65% (Tab. 58).

Tab. 58. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz w III rzucie leczenia - odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią hematologiczną (CHR; analiza po 28,5 mies. obserwacji).

Interwencja	Publikacja	Horyzont obserwacji, mies.	CHR, n (%) / N
Włączając pacjentów z CHR na początku badania			
BOS	Khoury 2012	28,5	85 (73) / 116
Wyłączając pacjentów z CHR na początku badania			
BOS	Khoury 2012	28,5	44 (65) / 68

BOS - bosutynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa.

5.1.2.5.2 Mediana czasu do wystąpienia CHR

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 28,5 mies. obserwacji w ramach badania Khoury 2012 nie osiągnięto mediany czasu do wystąpienia CHR u chorych leczonych bosutynibem w III rzucie (Tab. 59).

Tab. 59. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz w III rzucie leczenia - mediana czasu do wystąpienia całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR; analiza po 28,5 mies. obserwacji).

Interwencja	Publikacja	Horyzont obserwacji, mies.	CHR, mediana (zakres) / N, tyg.
BOS	Khoury 2012	28,5	NR / 68

BOS - bosutynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa; NR - nie osiągnięto.

5.1.2.6 Odpowiedź molekularna

W badaniu Cortes 2011 pacjenci z Chin, Rosji, Indii i RPA nie mogli być poddani ocenie odpowiedzi molekularnej z powodów logistycznych. Pacjenci ci zostali wyłączeni z analizy odpowiedzi molekularnej.

5.1.2.6.1 Odsetek chorych z MMR

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 28,5 mies. obserwacji w ramach badania Khoury 2012 odsetek chorych z MMR u chorych leczonych bosutynibem w III rzucie wyniósł 15% (Tab. 60).

Tab. 60. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz w III rzucie leczenia - odsetek chorych z większą odpowiedzią molekularną (MMR; analiza po 28,5 mies. obserwacji).

Interwencja	Publikacja	Horyzont obserwacji, mies.	MMR, n (%) / N
BOS	Khoury 2012	28,5	16 (15%) / 105

BOS - bosutynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa.

5.1.2.6.2 Odsetek chorych z CMR

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 24 mies. obserwacji w ramach badania Khoury 2012 odsetek chorych z CMR u chorych leczonych bosutynibem w III rzucie wyniósł 11% (Tab. 61).

Tab. 61. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz w III rzucie leczenia - odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią molekularną (CMR; analiza po 28,5 mies. obserwacji).

Interwencja	Publikacja	Grupa, n (%) / N		
		Oporność na IMA	Nietolerancja IMA	Ogółem
BOS	Khoury 2012	bd	bd	12 (11%) / 105

BOS - bosutynib; IMA - imatynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa.

5.2 Faza akceleracji PBSz

Do analizy skuteczności włączono 374 chorych, z czego 79 chorych przyjmowało bosutynib (49 chorych w II rzucie i 30 chorych w \geq III rzucie), 137 - nilotynib (II rzut), a 158 - dazatynib (II rzut; do analizy włączono chorych przyjmujących lek w dawce zgodnej z ChPL - 140 mg/d w fazie akceleracji).

Porównanie wyników uzyskanych dla bosutynibu z innymi TKI drugiej generacji było utrudnione z uwagi na to, że w badaniu Gambacorti-Passerini 2015 oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo bosutynibu większość wyników raportowano po okresie obserwacji \geq 48 mies., podczas gdy okres obserwacji w pozostałych badaniach oceniających TKI drugiej generacji wynosił 15 - 24 mies. (mediana).

Wyniki badań oceniających skuteczność bosutynibu i jego komparatorów dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w odpowiednich tabelach. Analizowano wyniki w ramach dostępnych źródeł danych pierwotnych.

5.2.1 Zgony

Analiza wykonana po ≥ 48 mies. obserwacji w ramach badania Gambacorti-Passerini 2015 wykazała, że odsetek zgonów wśród pacjentów leczonych bosutynibem wyniósł 38%. Po 24 mies. obserwacji w ramach badania Le Courte 2012 (pacjenci leczeni nilotynibem) odsetek ten wyniósł 9% (brak możliwości porównania ze względu na różne horyzonty obserwacji). Dla dazatynibu nie raportowano zgonów w fazie akceleracji (Tab. 62).

Tab. 62. Analiza skuteczności BOS i NIL w fazie akceleracji PBSz - zgony (okres obserwacji ≥ 24 mies.).

Interwencja	Czas obserwacji	Publikacja	Zgony, n (%) / N
BOS	≥ 48 mies.	Gambacorti-Passerini 2015	30 (38%) / 79*
NIL	24 mies.	Le Courte 2012	13 (9%) / 137
DAS	bd	bd	bd

BOS - bosutynib; NIL - nilotynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa.

* w tym zgony po zakończeniu leczenia.

5.2.2 Przeżycie całkowite (OS)

Odsetek chorych w fazie akceleracji PBSz leczonych bosutynibem, którzy przeżyli 1 rok w trakcie uczestnictwa w badaniu Gambacorti-Passerini 2015 (II i III rzut leczenia łącznie) wyniósł 78%. Odsetki OS po 1 roku obserwacji pacjentów w badaniach Le Courte 2012 i Kantarjian 2009, oceniających odpowiednio nilotynib i dazatynib, były zbliżone - 81% i 78% (Tab. 63).

Tab. 63. Analiza skuteczności BOS, NIL i DAS w fazie akceleracji PBSz - przeżycie całkowite (OS) po 1 roku obserwacji.

Interwencja	N	Publikacja	OS po 1 roku, % [95% CI]
BOS	79	Gambacorti-Passerini 2015	78 [67; 86]
NIL	137	Le Courte 2012	81 [bd]*
DAS	158	Kantarjian 2009	78 [71-84]

BOS - bosutynib; DAS - dazatynib; NIL - nilotynib; OS - przeżycie całkowite; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa; * odczytano z wykresu.

Odsetki chorych w fazie akceleracji PBSz, którzy przeżyli 2 lata stosowania poszczególnych TKI drugiej generacji w II rzucie leczenia, były do siebie zbliżone

(zakres 63%-70%). Dla chorych leczonych bosutynibem odsetek ten wyniósł 70%, nilotynibem - 70%, dazatynibem - 63% (Tab. 64).

Nieco niższy odsetek OS zaobserwowano w przypadku bosutynibu stosowanego w \geq III rzucie leczenia - wyniósł on 60% (ClinicalTrials.gov, Tab. 64).

Tab. 64. Analiza skuteczności BOS, NIL i DAS w fazie akceleracji PBSz - przeżycie całkowite (OS) po 2 latach obserwacji.

Interwencja	N	Publikacja	OS po 2 latach, % [95% CI]
BOS, II rzut	45	ClinicalTrials.gov	70 [53-81]
BOS, \geq III rzut	31	ClinicalTrials.gov	60 [41-75]
NIL	137	Le Courte 2012	70 [bd]
DAS	158	Kantarjian 2009	63 [56-71]

BOS - bosutynib; DAS - dazatynib; NIL - nilotynib; OS - przeżycie całkowite; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa.

Odsetek chorych leczonych bosutynibem, którzy przeżyli \geq 48 mies. (Gambacorti-Passerini 2015), wyniósł 59% (Tab. 65).

Dla nilotynibu i dazatynibu stosowanych w fazie akceleracji PBSz nie raportowano OS po \geq 48 mies. obserwacji.

Tab. 65. Analiza skuteczności BOS w fazie akceleracji PBSz - przeżycie całkowite (OS) po \geq 48 mies. obserwacji.

Interwencja	N	Publikacja	OS po 48 mies., % [95% CI]
BOS	79	Gambacorti-Passerini 2015	59 [46; 69]

BOS - bosutynib; OS - przeżycie całkowite; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa.

5.2.3 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Odsetek chorych, którzy przeżyli 1 rok bez progresji choroby lub zgonu, spośród pacjentów, stosujących bosutynib w II rzucie leczenia (Cortes 2011 - dane ze strony internetowej ClinicalTrials.gov) wyniósł 63%. W badaniu Kantarjian 2009, u chorych przyjmujących dazatynib, odsetek ten był nieco wyższy - wyniósł 68% (Tab. 66).

Odsetek chorych, którzy przeżyli 1 rok bez progresji choroby lub zgonu, spośród pacjentów, stosujących bosutynib w \geq III rzucie leczenia (Cortes 2011 - dane ze strony internetowej ClinicalTrials.gov) wyniósł 69% (Tab. 66).

Dla nilotynibu stosowanego w fazie akceleracji PBSz nie raportowano PFS po 1 roku obserwacji.

Tab. 66. Analiza skuteczności BOS i DAS w fazie akceleracji PBSz - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) po 1 roku obserwacji.

Interwencja	N	Publikacja	PFS po 1 roku, % [95% CI]
BOS, II rzut	45	ClinicalTrials.gov	63 [46; 76]
BOS, ≥ III rzut	31	ClinicalTrials.gov	69 [46; 83]
DAS	158	Kantarjian 2009	68 [61; 76]

BOS - bosutynib; DAS - dazatynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa; PFS - przeżycie bez progresji choroby.

Odsetek chorych, którzy przeżyli 2 lata bez progresji choroby lub zgonu, spośród pacjentów, stosujących bosutynib w II rzucie leczenia (Cortes 2011 - dane ze strony internetowej ClinicalTrials.gov) wyniósł 44%. Wśród chorych przyjmujących dazatynib (Kantarjian 2009) odsetek ten był nieco wyższy - wyniósł 51% (Tab. 67).

Odsetek chorych, którzy przeżyli 2 lata bez progresji choroby lub zgonu, spośród pacjentów, stosujących bosutynib w ≥ III rzucie leczenia (Cortes 2011 - dane ze strony internetowej ClinicalTrials.gov) wyniósł 56% (Tab. 67).

Dla nilotynibu stosowanego w fazie akceleracji PBSz nie raportowano PFS po 2 latach obserwacji.

Tab. 67. Analiza skuteczności BOS i DAS w fazie akceleracji PBSz - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) po 2 latach obserwacji.

Interwencja	N	Publikacja	PFS po 2 latach, % [95% CI]
BOS, II rzut	79	ClinicalTrials.gov	44 [26; 60]
BOS, ≥ III rzut	79	ClinicalTrials.gov	56 [31; 74]
DAS	158	Kantarjian 2009	51 [42; 60]

BOS - bosutynib; DAS - dazatynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa; PFS - przeżycie bez progresji choroby.

W publikacji Gambacorti-Passerini 2015 u pacjentów w fazie akceleracji choroby raportowano także skumulowaną częstość występowania zgonów/progresji w trakcie leczenia bosutynibem. Wyniosła ona 24% [95% CI: 16%; 36%] w ciągu 1. roku badania i 38% [95% CI: 29%; 50%] po 48 mies. obserwacji (Tab. 68).

Dla nilotynibu i dazatynibu stosowanych w fazie akceleracji PBSz nie raportowano częstości występowania zgonów/progresji w trakcie leczenia w ciągu 1. roku badania/po 48 mies. obserwacji.

Tab. 68. Analiza skuteczności BOS w fazie akceleracji PBSz - częstość występowania zgonów/progresji w trakcie leczenia w ciągu 1. roku badania/po 48 mies. obserwacji.

Interwencja	N	Publikacja	Horyzont czasowy, lata	Progresja/zgon, % [95% CI]
BOS	79	Gambacorti-Passerini 2015	1	24% [16%-36%]
BOS	79	Gambacorti-Passerini 2015	4	38% [29%-50%]

BOS - bosutynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa.

5.2.4 Odpowiedź cytogenetyczna

5.2.4.1 Odsetek chorych z MCyR

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 48 mies. trwania badania Gambacorti-Passerini 2015, wśród chorych w fazie akceleracji PBSz leczonych bosutynibem w II rzucie leczenia, odsetek pacjentów, którzy osiągnęli MCyR wyniósł 48%. Po 24 mies. obserwacji w ramach trwania badania Le Courte 2012 (nilotynib) i 15 mies. w ramach badania Kantarjian 2009 (dazatynib), odsetki te nie były wyższe - wyniosły odpowiednio 32% i 39%. Odsetek chorych z MCyR u chorych leczonych bosutynibem w \geq III rzucie leczenia, był niższy po ≥ 48 mies. trwania badania i wyniósł 27% (Tab. 69).

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 48 mies. obserwacji w ramach badania Gambacorti-Passerini 2015, wyłączając pacjentów z CCyR na początku badania, odsetek chorych z MCyR u chorych leczonych bosutynibem w II rzucie leczenia wyniósł 48%. Po 15 mies. obserwacji w ramach badania Kantarjian 2009, odsetek ten nie był wyższy - wyniósł 30%. Odsetek chorych z MCyR u chorych leczonych bosutynibem w \geq III rzucie leczenia po ≥ 48 mies. obserwacji był niższy i wyniósł 17% (Tab. 69).

Dla nilotynibu stosowanego w fazie akceleracji PBSz nie raportowano odsetka chorych z MCyR z wyłączeniem pacjentów z CCyR na początku badania.

Tab. 69. Analiza skuteczności BOS, NIL i DAS w fazie akceleracji PBSz - odsetek chorych z większą odpowiedzią cytogenetyczną (MCyR).

Interwencja	Czas obserwacji	Publikacja	MCyR, n (%) / N
Wyłączając pacjentów z CCyR na początku badania			
BOS, II rzut	≥ 48 mies.	Gambacorti-Passerini 2015	22 (48)/46
BOS, \geq III rzut	≥ 48 mies.	Gambacorti-Passerini 2015	7 (27)/26
NIL	24 mies.	Le Courte 2012	44 (32%)/137*
DAS	15 mies.	Kantarjian 2009	61 (39%)/158
Wyłączając pacjentów z CCyR na początku badania			
BOS, II rzut	≥ 48 mies.	Gambacorti-Passerini 2015	22 (48)/46
BOS, \geq III rzut	≥ 48 mies.	Gambacorti-Passerini 2015	4 (17)/23
DAS	15 mies.	Kantarjian 2009	48 (30%)/158

BOS – bosutynib; DAS – dazatynib; NIL – nilotynib; MCyR – większa odpowiedź cytogenetyczna; PBSz – przewlekła białaczka szpikowa.

* n obliczono z danych N i %.

5.2.4.2 Mediana czasu do wystąpienia MCyR

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 48 mies. obserwacji w ramach badania Gambacorti-Passerini 2015, mediana czasu do wystąpienia MCyR u chorych stosujących bosutynib w II rzucie leczenia wyniosła 12,3 tyg. Analizy wykonane po 24 mies. obserwacji w ramach badania Le Courte 2012 i po 15 mies. obserwacji w ramach badania Kantarjian 2009 wskazują na podobną medianę czasu do wystąpienia MCyR u pacjentów stosujących odpowiednio nilotynib i dazatynib – 12,2 tyg. w obu badaniach (Tab. 70).

U chorych stosujących bosutynib w \geq III rzucie leczenia mediana czasu do wystąpienia MCyR wyniosła 144,7 tyg (Tab. 70).

Tab. 70. Analiza skuteczności BOS, NIL i DAS w fazie akceleracji PBSz - mediana czasu do wystąpienia większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR).

Interwencja	N	Czas obserwacji	Publikacja	Mediana czasu do wystąpienia MCyR, tyg. [zakres]
BOS, II rzut	46	≥ 48 mies.	Gambacorti-Passerini 2015	12,3 [3,9-42,0]
BOS, \geq III rzut	26	≥ 48 mies.	Gambacorti-Passerini 2015	144,7 [4,0-144,7]
NIL	137	24 mies.	Le Courte 2012	12,2*
DAS	158	15 mies.	Kantarjian 2009	12,2*

BOS – bosutynib; DAS – dazatynib; NIL – nilotynib; MCyR – większa odpowiedź cytogenetyczna; PBSz – przewlekła białaczka szpikowa.

* obliczono z 2,8 mies.

5.2.4.3 Odsetek chorych z CCyR

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 48 mies. obserwacji w ramach badania Gambacorti-Passerini 2015 odsetek chorych z CCyR u chorych leczonych bosutynibem w II rzucie leczenia wyniósł 35%. Odsetek ten był niższy dla nilotynibu – po 24 mies. obserwacji w ramach badania Le Courte 2012, ale wyższy dla dazatynibu – po 15 mies. obserwacji w ramach badania Kantarjian 2009 – odpowiednio 21% i 39% (Tab. 71).

Odsetek chorych z CCyR u chorych leczonych bosutynibem w \geq III rzucie leczenia wyniósł 23% (Tab. 71).

Odsetki nowo uzyskanych CCyR (z wyłączeniem pacjentów z CCyR na początku badania) w badaniach Gambacorti-Passerini 2015 i Kantarjian 2009 również były podobne – odpowiednio 28% i 32% (Tab. 71).

Dla nilotynibu stosowanego w fazie akceleracji PBSz nie raportowano odsetka chorych z CCyR z wyłączeniem pacjentów z CCyR na początku badania.

Tab. 71. Analiza skuteczności BOS, NIL i DAS w fazie akceleracji PBSz – odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią cytogenetyczną (CCyR).

Interwencja	Czas obserwacji	Publikacja	CCyR, n (%) / N
Włączając pacjentów z CCyR na początku badania			
BOS, II rzut	≥ 48 mies.	Gambacorti-Passerini 2015	16 (35)/46
BOS, ≥ III rzut	≥ 48 mies.	Gambacorti-Passerini 2015	6 (23)/26
NIL	24 mies.	Le Courte 2012	29 (21%)/137*
DAS	15 mies.	Kantarjian 2009	61 (39%)/158
Wyłączając pacjentów z CCyR na początku badania			
BOS, ogółem	≥ 48 mies.	Gambacorti-Passerini 2015	19 (28)/69
DAS	15 mies.	Kantarjian 2009	51 (32)/158

BOS – bosutynib; CCyR – całkowita odpowiedź cytogenetyczna; DAS – dazatynib; NIL – nilotynib; PBSz – przewlekła białaczka szpikowa.

5.2.5 Odpowiedź hematologiczna

5.2.5.1 Odsetek chorych z OHR

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 48 mies. trwania badania Gambacorti-Passerini 2015 odsetek chorych z OHR u chorych leczonych bosutynibem w II rzucie leczenia wyniósł 67% (wśród pacjentów bez CHR na początku badania, odsetek ten wyniósł 57%) - Tab. 72.

Odsetek chorych z OHR u chorych leczonych bosutynibem w ≥ III rzucie leczenia wyniósł 41% (wśród pacjentów bez CHR na początku badania odsetek ten wyniósł 29%) - Tab. 72.

W badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo nilotynibu i dazatynibu w fazie akceleracji PBSz nie raportowano częstości występowania OHR.

Tab. 72. Analiza skuteczności BOS w fazie akceleracji PBSz - odsetek chorych z ogólną odpowiedzią hematologiczną (OHR).

Interwencja	Czas obserwacji	Publikacja	OHR, n (%) / N
Całkowita populacja			
BOS, II rzut	≥ 48 mies.	Gambacorti-Passerini 2015	29 (67)/43
BOS, ≥ III rzut	≥ 48 mies.	Gambacorti-Passerini 2015	12 (41)/29
Subpopulacja pacjentów bez CHR na początku badania			
BOS, II rzut	≥ 48 mies.	Gambacorti-Passerini 2015	22 (57)/39
BOS, ≥ III rzut	≥ 48 mies.	Gambacorti-Passerini 2015	7 (29)/24

BOS - bosutynib; OHR - ogólna odpowiedź hematologiczna; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa.

5.2.5.2 Mediana czasu do wystąpienia OHR

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 48 mies. obserwacji w ramach badania Gambacorti-Passerini 2015, mediana czasu do wystąpienia OHR u chorych stosujących bosutynib w II rzucie leczenia wyniosła 12,0 tyg., a u chorych stosujących bosutynib w ≥ III rzucie leczenia - 12,1 tyg (Tab. 73).

W badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo nilotynibu i dazatynibu w fazie akceleracji PBSz nie raportowano mediany czasu do wystąpienia OHR.

Tab. 73. Analiza skuteczności BOS w fazie akceleracji PBSz - mediana czasu do wystąpienia ogólnej odpowiedzi hematologicznej (OHR) (analiza po 24,2 mies.).

Interwencja	N	Czas obserwacji	Publikacja	Mediana czasu do wystąpienia OHR, tyg. [zakres]
BOS, II rzut	46	≥ 48 mies.	Gambacorti-Passerini 2015	12,0 [3,7-49,0]
BOS, ≥ III rzut	29	≥ 48 mies.	Gambacorti-Passerini 2015	12,1 [4,0-24,0]

BOS - bosutynib; OHR - ogólna odpowiedź hematologiczna; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa.

5.2.5.3 Odsetek chorych z MHR

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 48 mies. trwania badania Gambacorti-Passerini 2015, odsetek chorych z MHR u chorych leczonych bosutynibem w II rzucie leczenia wyniósł 54%, a u chorych leczonych dazatynibem po 15 mies. trwania badania Kantarjian 2009 był wyższy i wyniósł 66% (Tab. 74).

Odsetek chorych z MHR u chorych leczonych bosutynibem w ≥ III rzucie leczenia wyniósł 38% (Tab. 74).

W badaniu oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo nilotynibu w fazie akceleracji PBSz nie raportowano częstości występowania MHR.

Tab. 74. Analiza skuteczności BOS i DAS w fazie akceleracji PBSz – odsetek chorych z większą odpowiedzią hematologiczną (MHR).

Interwencja	Czas obserwacji	Publikacja	MHR, n (%) / N
BOS, II rzut	≥ 48 mies.	Gambacorti-Passerini 2015	23 (54)/43
BOS, ≥ III rzut	≥ 48 mies.	Gambacorti-Passerini 2015	11 (38)/29
DAS	15 mies.	Kantarjian 2009	105 (66)/158

BOS – bosutynib; DAS – dazatynib; MHR – większa odpowiedź hematologiczna; PBSz – przewlekła białaczka szpikowa.

5.2.5.4 Odsetek chorych z CHR

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 48 mies. obserwacji w ramach badania Gambacorti-Passerini 2015, odsetek chorych z CHR u chorych leczonych bosutynibem w II rzucie leczenia wyniósł 40%. U chorych leczonych nilotynibem (Le Courte 2012), po 24 mies. obserwacji, odsetek CHR był niższy i wyniósł 31%, a u chorych leczonych dazatynibem po 15 mies. obserwacji w ramach badania Kantarjian 2009 był wyższy i wyniósł 47% (Tab. 75).

Odsetek chorych z CHR u chorych leczonych bosutynibem w ≥ III rzucie leczenia wyniósł 24% (Tab. 75).

Tab. 75. Analiza skuteczności BOS, NIL i DAS w fazie akceleracji PBSz – odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią hematologiczną (CHR) (analiza po medianie okresu obserwacji = 24,2 mies.).

Interwencja	Czas obserwacji	Publikacja	CHR, n (%) / N
BOS, II rzut	≥ 48 mies.	Gambacorti-Passerini 2015	17 (40)/43
BOS, ≥ III rzut	≥ 48 mies.	Gambacorti-Passerini 2015	7 (24)/29
NIL	24 mies.	Le Courte 2012	42 (31%)/137*
DAS	15 mies.	Kantarjian 2009	75 (47%)/158

BOS – bosutynib; CHR – całkowita odpowiedź hematologiczna; DAS – dazatynib; NIL – nilotynib; PBSz – przewlekła białaczka szpikowa.

* n obliczono z danych N i %.

5.3 Faza kryzy blastycznej PBSz

Do analizy skuteczności włączono 172 chorych na PBSz w fazie kryzy blastycznej, z czego 64 chorych przyjmowało bosutynib (36 chorych w II rzucie i 28 chorych w ≥ III rzucie), a 108 dazatynib (II rzut; do analizy włączono chorych przyjmujących lek w dawce zgodnej z ChPL – 140 mg/d w fazie kryzy blastycznej). Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność nilotynibu w fazie kryzy blastycznej PBSz.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w odpowiednich tabelach. Analizowano wyniki w ramach dostępnych źródeł danych pierwotnych.

5.3.1 Zgony

Analiza wykonana po ≥ 48 mies. obserwacji w ramach badania Gambacorti-Passerini 2015 wykazała, że odsetek zgonów wśród pacjentów leczonych bosutynibem wyniósł 69% (Tab. 76).

W badaniu oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo dazatynibu w fazie kryzy blastycznej PBSz nie raportowano zgonów.

Tab. 76. Analiza skuteczności BOS w fazie blastycznej PBSz - zgony (okres obserwacji ≥ 24 mies.).

Interwencja	Czas obserwacji	Publikacja	Zgony, n (%) / N
BOS	≥ 48 mies.	Gambacorti-Passerini 2015	44 (69) / 64 *

BOS - bosutynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa.

* z czego 11 pacjentów zmarło w ciągu 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki bosutynibu.

5.3.2 Przeżycie całkowite (OS)

Odsetek chorych, którzy przeżyli 1 rok spośród pacjentów stosujących bosutynib w trakcie trwania badania Gambacorti-Passerini 2015 wyniósł 42% (Tab. 77).

W badaniu oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo dazatynibu w fazie kryzy blastycznej PBSz nie raportowano OS po 1 roku obserwacji.

Tab. 77. Analiza skuteczności BOS w fazie blastycznej PBSz - przeżycie całkowite (OS) po 1 roku obserwacji.

Interwencja	N	Publikacja	OS po 1 roku, % [95% CI]
BOS	35	Gambacorti-Passerini 2015	42 [30; 54]

BOS - bosutynib; OS - przeżycie całkowite; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa.

Odsetek chorych, którzy przeżyli 2 lata spośród pacjentów stosujących bosutynib w II rzucie leczenia (Cortes 2011 - dane ze strony internetowej ClinicalTrials.gov) wyniósł 42%. U chorych leczonych dazatynibem (Saglio 2010) odsetek ten był niższy i wyniósł 24% w mieloblastycznej postaci choroby i 21% w postaci limfoblastycznej (Tab. 78).

W przypadku bosutynibu stosowanego w \geq III rzucie leczenia odsetek chorych, którzy przeżyli 2 lata (Cortes 2011 - dane ze strony internetowej ClinicalTrials.gov) wyniósł 28% (Tab. 78).

Tab. 78. Analiza skuteczności BOS i DAS w fazie blastycznej PBSz - przeżycie całkowite (OS) po 2 latach obserwacji.

Interwencja	N	Publikacja	OS po 2 latach, % [95% CI]
BOS, II rzut	35	ClinicalTrials.gov	42 [26; 58]
BOS, ≥ III rzut	29	ClinicalTrials.gov	28 [13; 44]
DAS	108	Saglio 2010	24 i 21*

BOS - bosutynib; DAS - dazatynib; OS - przeżycie całkowite; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa.

* odpowiednio dla mieloblastycznej i limfoblastycznej postaci choroby.

Wśród pacjentów leczonych bosutynibem w II i ≥ III rzucie leczenia (Gambacorti-Passerini 2015), 23% pacjentów przeżyło ≥ 48 mies. obserwacji (Tab. 79).

W badaniu oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo dazatynibu w fazie kryzy blastycznej PBSz nie raportowano OS po ≥ 48 mies. obserwacji.

Tab. 79. Analiza skuteczności BOS w fazie blastycznej PBSz - przeżycie całkowite (OS) po ≥ 48 mies. obserwacji.

Interwencja	N	Publikacja	OS po 48 mies., % [95% CI]
BOS	64	Gambacorti-Passerini 2015	23 [10; 39]

BOS - bosutynib; OS - przeżycie całkowite; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa.

5.3.3 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Odsetek chorych w fazie kryzy blastycznej PBSz, którzy przeżyli 1 rok bez progresji choroby lub zgonu, spośród pacjentów stosujących bosutynib w ramach badania Cortes 2011 (dane ze strony internetowej ClinicalTrials.gov) wyniósł 13% u pacjentów stosujących bosutynib w II rzucie leczenia i 15% u pacjentów stosujących bosutynib w III lub IV rzucie leczenia (Tab. 80).

W badaniu oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo dazatynibu w fazie kryzy blastycznej PBSz nie raportowano PFS po 1 roku obserwacji.

Tab. 80. Analiza skuteczności BOS w fazie blastycznej PBSz - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) po 1 roku obserwacji.

Interwencja	N	Publikacja	PFS po 1 roku, % [95% CI]
BOS, II rzut	35	ClinicalTrials.gov	13 [3; 30]
BOS, ≥ III rzut	29	ClinicalTrials.gov	15 [4; 33]

BOS - bosutynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa; PFS - przeżycie wolne od progresji choroby.

Odsetek chorych w fazie kryzy blastycznej PBSz stosujących bosutynib w II rzucie leczenia, którzy przeżyli 2 lata bez progresji choroby lub zgonu wyniósł 7% (Cortes

2011 - dane ze strony internetowej ClinicalTrials.gov), natomiast u pacjentów stosujących dazatynib był wyższy i wyniósł 11% (Saglio 2010) - Tab. 81.

Odsetek pacjentów z PFS spośród stosujących bosutynib w \geq III rzucie leczenia w ramach badania Cortes 2011 (dane ze strony internetowej ClinicalTrials.gov) wyniósł 15% (Tab. 81).

Tab. 81. Analiza skuteczności BOS i DAS w fazie blastycznej PBSz - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) po 2 latach obserwacji.

Interwencja	N	Publikacja	PFS po 2 latach, % [95% CI]
BOS, II rzut	35	ClinicalTrials.gov	7 [1; 24]
BOS, \geq III rzut	29	ClinicalTrials.gov	15 [4; 33]
DAS	108	Saglio 2010	11*

BOS - bosutynib; DAS - dazatynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa; PFS - przeżycie wolne od progresji choroby;

* dla mieloblastycznej postaci choroby, dla limfoblastycznej postaci choroby nie osiągnięto PFS.

W badaniu Gambacorti-Passerini 2015, u pacjentów leczonych bosutynibem w fazie kryzy blastycznej PBSz raportowano także skumulowaną częstość występowania zgonów/progresji w trakcie leczenia. Wyniosła ona 58% w ciągu 1. roku badania i 61% po 48 mies. obserwacji (Tab. 82).

W badaniu oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo dazatynibu w fazie kryzy blastycznej PBSz nie raportowano częstości występowania zgonów/progresji w trakcie leczenia w ciągu 1. roku badania/po 48 mies. obserwacji.

Tab. 82. Analiza skuteczności BOS w fazie blastycznej PBSz - częstość występowania zgonów/progresji w trakcie leczenia w ciągu 1. roku badania/po 48 mies. obserwacji.

Interwencja	N	Publikacja	Horyzont czasowy, lata	Progresja/zgon, % [95% CI]
BOS	64	Gambacorti-Passerini 2015	1	58 [47; 71]
BOS	64	Gambacorti-Passerini 2015	4	61 [50; 74]

BOS - bosutynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa.

5.3.4 Odpowiedź cytogenetyczna

5.3.4.1 Odsetek chorych z MCyR

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po \geq 48 mies. obserwacji w ramach badania Gambacorti-Passerini 2015, odsetek chorych z MCyR u chorych leczonych bosutynibem w II rzucie leczenia wyniósł 50%. Wśród pacjentów przyjmujących dazatynib, po 24 mies. obserwacji w ramach badania Saglio 2010, odsetek ten nie był wyższy - wyniósł 33% (Tab. 83).

Odsetek chorych z MCyR u chorych leczonych bosutynibem w \geq III rzucie leczenia po \geq 48 mies. obserwacji był niższy i wyniósł 21% (Gambacorti-Passerini 2015) - Tab. 83.

Odsetek pacjentów z MCyR po \geq 48 mies. obserwacji w ramach badania Gambacorti-Passerini 2015, wśród chorych stosujących bosutynib w terapii II rzutu wyniósł 46%, a wśród chorych stosujących bosutynib w terapii \geq III rzutu - 14% (Tab. 83).

W badaniu oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo dazatynibu w fazie kryzy blastycznej PBSz nie raportowano odsetka chorych z MCyR wyliczając pacjentów z CCyR na początku badania.

Tab. 83. Analiza skuteczności BOS i DAS w fazie blastycznej PBSz - odsetek chorych z większą odpowiedzią cytogenetyczną (MCyR).

Interwencja	Czas obserwacji	Publikacja	MCyR, n (%) / N
Wyliczając pacjentów z CCyR na początku badania			
BOS, II rzut	\geq 48 mies.	Gambacorti-Passerini 2015	15 (50)/30
BOS, \geq III rzut	\geq 48 mies.	Gambacorti-Passerini 2015	5 (21)/24
DAS	24 mies.	Saglio 2010	34 (33)/104
Wyliczając pacjentów z CCyR na początku badania			
BOS, II rzut	\geq 48 mies.	Gambacorti-Passerini 2015	13 (46)/28
BOS, \geq III rzut	\geq 48 mies.	Gambacorti-Passerini 2015	3 (14)/22

BOS - bosutynib; DAS - dazatynib; MCyR - większa odpowiedź cytogenetyczna; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa.

5.3.4.2 Mediana czasu do wystąpienia MCyR

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po \geq 48 mies. obserwacji w ramach badania Gambacorti-Passerini 2015, mediana czasu do wystąpienia MCyR u chorych stosujących bosutynib w II rzucie leczenia wyniosła 12,1 tyg. Analiza wykonana po 24 mies. trwania badania Saglio 2010 wskazuje na niższą medianę czasu do wystąpienia MCyR u pacjentów stosujących dazatynib - 1,9 [1,4-2,8] mies. dla mieloblastycznej postaci choroby i 1,4 [1,0-1,9] mies. dla postaci limfoblastycznej (Tab. 84).

U chorych stosujących bosutynib w \geq III rzucie leczenia (Gambacorti-Passerini 2015) nie osiągnięto mediany czasu do wystąpienia MCyR (Tab. 84).

Tab. 84. Analiza skuteczności BOS i DAS w fazie blastycznej PBSz - mediana czasu do wystąpienia większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR).

Interwencja	N	Czas obserwacji	Publikacja	Mediana czasu do wystąpienia MCyR, tyg. [zakres]
BOS, II rzut	30	≥ 48 mies.	Gambacorti-Passerini 2015	12,1 [3,9-25,1]
BOS, ≥ III rzut	24	≥ 48 mies.	Gambacorti-Passerini 2015	NR [4,1-12,3]
DAS	108	24 mies.	Saglio 2010	8,3 [6,1-12,2] i 6,1 [4,4-8,3]*

BOS - bosutynib; DAS - dazatynib; MCyR - większa odpowiedź cytogenetyczna; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa;

* obliczono z 1,9 [1,4-2,8] mies. dla mieloblastycznej postaci choroby i 1,4 [1,0-1,9] mies. dla postaci limfoblastycznej.

5.3.4.3 Odsetek chorych z CCyR

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 48 mies. obserwacji w ramach badania Gambacorti-Passerini 2015, odsetek chorych z CCyR wśród chorych leczonych bosutynibem w II rzucie leczenia wyniósł 37%. Odsetek ten był niższy u chorych stosujących dazatynib po 24 mies. obserwacji w ramach badania Saglio 2010- wyniósł 22% (Tab. 85).

Odsetek chorych z CCyR u chorych leczonych bosutynibem w ≥ III rzucie leczenia wyniósł 17% (Tab. 85).

Odsetek nowo uzyskanych CCyR po okresie obserwacji ≥ 48 mies., u chorych leczonych bosutynibem w ramach II rzutu i ≥ III rzutu (Gambacorti-Passerini 2015), z wyłączeniem pacjentów z CCyR na początku badania, wyniósł 22% (Tab. 85).

W badaniu oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo dazatynibu w fazie kryzy blastycznej PBSz nie raportowano odsetka chorych z CCyR wyłączając pacjentów z CCyR na początku badania.

Tab. 85. Analiza skuteczności BOS i DAS w fazie blastycznej PBSz - odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią cytogenetyczną (CCyR).

Interwencja	Czas obserwacji	Publikacja	CCyR, n (%) / N
Wyłączając pacjentów z CCyR na początku badania			
BOS, II rzut	≥ 48 mies.	Gambacorti-Passerini 2015	11 (37)/30
BOS, ≥ III rzut	≥ 48 mies.	Gambacorti-Passerini 2015	4 (17)/24
DAS	24 mies.	Saglio 2010	22 (21)/104
Wyłączając pacjentów z CCyR na początku badania			
BOS, ogółem	≥ 48 mies.	Gambacorti-Passerini 2015	11 (22)/50

BOS – bosutynib; DAS – dazatynib; CCyR – całkowita odpowiedź cytogenetyczna; PBSz – przewlekła białaczka szpikowa.

5.3.5 Odpowiedź hematologiczna

5.3.5.1 Odsetek chorych z OHR

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 48 mies. obserwacji w ramach badania Gambacorti-Passerini 2015, odsetek chorych z OHR, u chorych leczonych bosutynibem w II rzucie leczenia wyniósł 38% (wśród pacjentów bez CHR na początku badania odsetek ten wyniósł 28%) - Tab. 86.

Odsetek chorych z OHR u chorych leczonych bosutynibem w \geq III rzucie leczenia wyniósł 15% (wśród pacjentów bez CHR na początku badania odsetek ten wyniósł 4%) - Gambacorti-Passerini 2015 (Tab. 86).

W badaniu oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo dazatynibu w fazie kryzy blastycznej PBSz nie raportowano odsetka chorych z OHR.

Tab. 86. Analiza skuteczności BOS w fazie blastycznej PBSz – odsetek chorych z ogólną odpowiedzią hematologiczną (OHR).

Interwencja	Czas obserwacji	Publikacja	OHR, n (%) / N
Całkowita populacja			
BOS, II rzut	≥ 48 mies.	Gambacorti-Passerini 2015	13 (38)/34
BOS, \geq III rzut	≥ 48 mies.	Gambacorti-Passerini 2015	4 (15)/26
Subpopulacja pacjentów bez CHR na początku badania			
BOS, II rzut	≥ 48 mies.	Gambacorti-Passerini 2015	9 (28)/32
BOS, \geq III rzut	≥ 48 mies.	Gambacorti-Passerini 2015	1 (4)/23

BOS – bosutynib; OHR – ogólna odpowiedź hematologiczna; PBSz – przewlekła białaczka szpikowa.

5.3.5.2 Mediana czasu do wystąpienia OHR

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 48 mies. trwania badania Gambacorti-Passerini 2015, mediana czasu do wystąpienia OHR u chorych stosujących bosutynib w II rzucie leczenia wyniosła 8,0 tyg., a u chorych stosujących bosutynib w \geq III rzucie leczenia 11,6 tyg (Tab. 87).

W badaniu oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo dazatynibu w fazie kryzy blastycznej PBSz nie raportowano mediany czasu do wystąpienia OHR.

Tab. 87. Analiza skuteczności BOS w fazie blastycznej PBSz - mediana czasu do wystąpienia ogólnej odpowiedzi hematologicznej (OHR).

Interwencja	N	Czas obserwacji	Publikacja	Mediana czasu do wystąpienia OHR, tyg. [zakres]/N
BOS, II rzut	34	≥ 48 mies.	Gambacorti-Passerini 2015	8,0 [4,0-12,0]
BOS, ≥ III rzut	26	≥ 48 mies.	Gambacorti-Passerini 2015	11,6 [4,1-12,1]

BOS - bosutynib; OHR - ogólna odpowiedź hematologiczna; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa.

5.3.5.3 Odsetek chorych z MHR

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 48 mies. obserwacji w ramach badania Gambacorti-Passerini 2015, odsetek chorych z MHR u chorych leczonych bosutynibem w II rzucie leczenia wyniósł 27%, a u chorych leczonych dazatynibem po 24 mies. obserwacji w ramach badania Saglio 2010 był nieco wyższy i wyniósł 32% (Tab. 88).

Odsetek chorych z MHR u chorych leczonych bosutynibem w ≥ III rzucie leczenia wyniósł 8% (Gambacorti-Passerini 2015) - Tab. 88.

Tab. 88. Analiza skuteczności BOS i DAS w fazie blastycznej PBSz - odsetek chorych z większą odpowiedzią hematologiczną (MHR).

Interwencja	Czas obserwacji	Publikacja	MHR, n (%) / N
BOS, II rzut	≥ 48 mies.	Gambacorti-Passerini 2015	9 (27)/34
BOS, ≥ III rzut	≥ 48 mies.	Gambacorti-Passerini 2015	2 (8)/26
DAS	24 mies.	Saglio 2010	35 (32)/108

BOS - bosutynib; DAS - dazatynib; MHR - większa odpowiedź hematologiczna; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa.

5.3.5.4 Odsetek chorych z CHR

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 48 mies. trwania badania Gambacorti-Passerini 2015, odsetek chorych z CHR u chorych leczonych bosutynibem w II rzucie leczenia wyniósł 27%. U chorych leczonych dazatynibem po 24,2 mies. obserwacji, odsetek CHR był niższy i wyniósł 17% (Saglio 2010) - Tab. 89.

Odsetek chorych z CHR u chorych leczonych bosutynibem w ≥ III rzucie leczenia wyniósł 4% (Gambacorti-Passerini 2015) - Tab. 89.

Tab. 89. Analiza skuteczności BOS i DAS w fazie blastycznej PBSz - odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią hematologiczną (CHR) (analiza po 24,2 mies.).

Interwencja	Czas obserwacji	Publikacja	CHR, n (%) / N
BOS, II rzut	≥ 48 mies.	Gambacorti-Passerini 2015	9 (27)/34
BOS, ≥ III rzut	≥ 48 mies.	Gambacorti-Passerini 2015	1 (4)/26
DAS	24 mies.	Saglio 2010	20 (17)/108

BOS - bosutynib; CHR - całkowita odpowiedź hematologiczna; DAS - dazatynib; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa.

6 Analiza kliniczna – ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa bosutynibu w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie blastycznej, z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+), po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu w porównaniu do dazatynibu i nilotynibu przedstawiono na podstawie 6 badań klinicznych włączonych do niniejszej analizy.

Zestawienie działań niepożądanych wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.¹ Zgodnie z ChPL, bosutynib jest dodatkowo monitorowany, co umożliwia szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie – osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

Zgodnie z komunikatem Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) opublikowanego 4 marca 2016 roku przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR-ABL (imatynib, dazatynib, nilotynib, bosutynib, ponatynib) należy wykonać badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV), z powodu ryzyka reaktywacji HBV, mogącej prowadzić do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, wymagającego przeszczepienia wątroby lub prowadzącego do zgonu pacjenta. Uważa się, że reaktywacja HBV jest efektem klasy TKI BCR-ABL, chociaż mechanizm i częstość reaktywacji HBV podczas ekspozycji na te leki nie są obecnie znane²⁵

Z kolei Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration, FDA*) 11 grudnia 2014 r. opublikowała na stronie internetowej informację o wpływie stosowania bosutynibu na obniżenie szacunkowego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR).²⁶

Nie odnaleziono specjalnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania bosutynibu w analizowanym wskazaniu wydanych przez *European Medicines Agency (EMA)*.²⁷

Informacje na temat nowych zdarzeń niepożądanych występujących u pacjentów leczonych bosutynibem w ramach badań klinicznych lub wrzeczywistej praktyce klinicznej są na bieżąco aktualizowane zarówno przez FDA,²⁸ jak i EMA (ostatnia aktualizacja ChPL²⁷ – 8 stycznia 2016 r.).

Informacje na temat bezpieczeństwa bosutynibu (produkt Bosulif®) odnaleziono w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków.²⁹ Na ww. stronie internetowej można przeglądać dane dotyczące zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań ubocznych zwanych także działaniami niepożądanymi leków/reakcjami polekowymi dla leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym (EOG). Są to dane przedstawione w tak zwanym raporcie internetowym. Zgodnie z danymi do stycznia 2016 roku odnotowano ogółem 408

doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Bosulif® oraz 478 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla substancji czynnej bosutynib. Większość zdarzeń dotyczyła zaburzeń układu pokarmowego oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania. Dla porównania, w przypadku dazatynibu zdecydowanie przeważały zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, natomiast w przypadku nilotynibu były to zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania – patrz Tab. 90 poniżej.

Tab. 90. Zgłoszenia dla bosutynibu, dazatynibu i nilotynibu w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków do stycznia 2016 r.

Najczęściej raportowane DN	Bosutynib (Bosulif®)	Dazatynib (Sprycel®)	Nilotynib (Tasigna®)
Liczba zgłoszeń	478 (408)	6 117 (5 284)	6 332 (5 737)
1	zaburzenia układu pokarmowego	zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
2	zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych
3	nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych	zaburzenia układu pokarmowego	zaburzenia układu pokarmowego
4	zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	zaburzenia krwi i układu limfatycznego	zaburzenia serca
5	zaburzenia skóry i tkanek podskórnych	nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	zaburzenia układu nerwowego

Wśród zgłoszeń działań niepożądanych do FDA, publikowanych na stronie DrugLib, dla najbardziej aktualnego z dostępnych okresów: październik 2011-wrzesień 2012 nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa stosowania bosutynibu (Bosulif®). Wynika to z faktu, iż bosutynib został zarejestrowany przez FDA 4 września 2012 roku.³⁰ W przypadku dazatynibu zgłoszono łącznie 1 019 działań niepożądanych, w tym 145 zgonów, 58 zdarzeń zagrażających życiu oraz 16 zdarzeń powodujących niesprawność, natomiast w przypadku nilotynibu zgłoszono łącznie 2 325 działań niepożądanych, w tym 374 zgonów, 108 zdarzeń zagrażających życiu oraz 108 zdarzeń powodujących niesprawność. W Tab. 91 poniżej przedstawiono najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane dla dazatynibu i nilotynibu.

Tab. 91. Zgłoszenia do bazy DrugLib dla dazatynibu i nilotynibu.

Dazatynib (liczba zgłoszeń)	Nilotynib (liczba zgłoszeń)
płyn w jamie opłucnej (175)	zmęczenie (185)
ból głowy (78)	nudności (175)
zgon (77)	zgon (167)
nudności (74)	duszność (166)
biegunka (74)	wysypka (153)
nowotwór złośliwy (71)	świąd (134)
zmęczenie (64)	wydłużenie odstępu QT (126)
duszność (51)	gorączka (120)
wysypka (51)	ból głowy (110)
niedokrwistość (47)	nowotwór złośliwy (110)
zatrzymanie płynów (36)	wymioty (96)
zmniejszenie liczby płytek krwi (35)	niedokrwistość (93)

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- nieprawidłowości w hematologicznych pomiarach laboratoryjnych,
- inne nieprawidłowości laboratoryjne.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach. Analizowano wyniki w ramach dostępnych źródeł danych pierwotnych.

6.1 Faza przewlekła PBSz

Do analizy bezpieczeństwa włączono 894 chorych, z czego 406 chorych przyjmowało bosutynib (288 chorych w II rzucie i 118 chorych w III rzucie), 321 - nilotynib (II rzut), a 167 - dazatynib (II rzut; do analizy włączono chorych przyjmujących lek w dawce zgodnej z ChPL - 100 mg/d).

6.1.1 Drugi rzut leczenia PBSz

6.1.1.1 Mediana okresu obserwacji 24 mies.

W badaniach oceniających bezpieczeństwo dazatynibu i nilotynibu w leczeniu fazy przewlekłej PBSz wyników nie raportowano po 24 mies. obserwacji.

6.1.1.1.1 Zdarzenia niepożądane

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 24 mies. obserwacji w ramach badania Cortes 2011 (mediana okresu obserwacji 24,2 mies.) do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych bosutynibem w II rzucie należą (Tab. 92):

-
- biegunka (występowała u 84% pacjentów),
 - nudności (występowały u 44% pacjentów),
 - wysypka (występowała u 44% pacjentów),
 - wymioty (występowały u 35% pacjentów).

Zgodnie z publikacją Cortes 2011, zdarzenia te występowały na początku leczenia, były przejściowe o niskim stopniu nasilenia (niewielki odsetek zdarzeń 3.-4. stopnia) i często ustępowały samoistnie, ewentualnie w wyniku leczenia wspomagającego lub dostosowania dawki bosutynibu.

Zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia występowały rzadko (wszystkie z częstością poniżej 10%). Najczęściej występującymi zdarzeniami 3-4. stopnia były (Tab. 92):

- biegunka (występowała u 9% pacjentów),
- wysypka (występowała u 9% pacjentów),
- wymioty (występowały u 3% pacjentów).

Pozostałe zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia występowały z częstością < 2% (Tab. 92).

Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych występowała z podobną częstością u chorych po nieskuteczności imatynibu i chorych z nietolerancją imatynibu. Większe różnice zaobserwowano w częstości występowania nudności (odpowiednio u 42% i 50% pacjentów), gorączki (odpowiednio u 24% i 14% pacjentów), zaparć (odpowiednio u 9% i 17% pacjentów) i bólu pleców (odpowiednio u 6% i 18% pacjentów) - Tab. 92.

Szczegółowe wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych występujących po 24,2 mies. obserwacji u chorych przyjmujących bosutynib (Cortes 2011) w II rzucie leczenia fazy przewlekłej PBSz zaprezentowano w Tab. 92.

Tab. 92. Analiza bezpieczeństwa BOS w fazie przewlekłej PBSz - zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ pacjentów (mediana okresu obserwacji 24,2 mies.).

Punkt końcowy	Interwencja	Publikacja	Ogółem, n (%) / N	Ogółem, 3-4 stopnia, n (%) / N	Oporność na IMA, n (%) / N	Oporność na IMA, 3-4 stopnia, n (%) / N	Nietolerancja IMA, n (%) / N	Nietolerancja IMA, 3-4 stopnia, n (%) / N
biegunka	BOS	Cortes 2011	243 (84)/288	26 (9)/288	169 (85)/200	15 (8)/200	74 (84)/88	11 (13)/88
nudności	BOS	Cortes 2011	128 (44)/288	4 (1)/288	84 (42)/200	0 (0)/200	44 (50)/88	4 (5)/88
wysypka	BOS	Cortes 2011	126 (44)/288	26 (9)/288	85 (43)/200	17 (9)/200	41 (47)/88	9 (10)/88
wymioty	BOS	Cortes 2011	101 (35)/288	9 (3)/288	67 (34)/200	3 (2)/200	34 (39)/88	6 (7)/88
ból brzucha	BOS	Cortes 2011	65 (23)/288	3 (1)/288	44 (22)/200	2 (1)/200	21 (24)/88	1 (1)/88
ból w nadbrzuszu	BOS	Cortes 2011	54 (19)/288	0 (0)/288	38 (19)/200	0 (0)/200	16 (18)/88	0 (0)/88
zmęczenie	BOS	Cortes 2011	64 (22)/288	2 (1)/288	42 (21)/200	0 (0)/200	22 (25)/88	2 (2)/88
gorączka	BOS	Cortes 2011	60 (21)/288	1 (<1)/288	48 (24)/200	1 (1)/200	12 (14)/88	0 (0)/88
kaszel	BOS	Cortes 2011	46 (16)/288	0 (0)/288	34 (17)/200	0 (0)/200	12 (14)/88	0 (0)/88
ból głowy	BOS	Cortes 2011	46 (16)/288	0 (0)/288	29 (15)/200	0 (0)/200	17 (19)/88	0 (0)/88
obrzęk	BOS	Cortes 2011	42 (15)/288	1 (<1)/288	28 (14)/200	1 (1)/200	14 (16)/88	0 (0)/88
ból stawów	BOS	Cortes 2011	39 (14)/288	1 (<1)/288	26 (13)/200	0 (0)/200	13 (15)/88	1 (1)/88
zmniejszenie apetytu	BOS	Cortes 2011	37 (13)/288	2 (1)/288	25 (13)/200	2 (1)/200	12 (14)/88	0 (0)/88
zaparcia	BOS	Cortes 2011	32 (11)/288	1 (<1)/288	17 (9)/200	0 (0)/200	15 (17)/88	1 (1)/88
ból pleców	BOS	Cortes 2011	28 (10)/288	0 (0)/288	12 (6)/200	0 (0)/200	16 (18)/88	0 (0)/88
zapalenie nosogardzieli	BOS	Cortes 2011	29 (10)/288	0 (0)/288	19 (10)/200	0 (0)/200	10 (11)/88	0 (0)/88

BOS - bosutynib; IMA - imatynib.

6.1.1.1.2 Nieprawidłowości w hematologicznych pomiarach laboratoryjnych

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 24 mies. obserwacji w ramach badania Cortes 2011, nieprawidłowości hematologiczne występowały często u chorych leczonych bosutynibem. Nieprawidłowościami hematologicznymi występującymi u > 10% pacjentów były (Tab. 93):

- niedokrwistość (występowała u 90% pacjentów),
- trombocytopenia (występowała u 66% pacjentów),
- neutropenia (występowała u 40% pacjentów).

Nieprawidłowości hematologiczne 3-4. stopnia występowały znacznie rzadziej (wszystkie poszczególne z częstością poniżej 25%) - Tab. 93:

- trombocytopenia (występowała u 24% pacjentów),
- neutropenia (występowała u 18% pacjentów),
- niedokrwistość (występowała u 13% pacjentów).

Nieprawidłowości hematologiczne, a w szczególności nieprawidłowości hematologiczne 3-4. stopnia występowały częściej w grupie chorych z nietolerancją imatynibu niż u chorych po nieskuteczności leczenia imatynibem (Tab. 93).

Szczegółowe wyniki dotyczące nieprawidłowości w hematologicznych pomiarach laboratoryjnych występujących po 24,2 mies. obserwacji u chorych przyjmujących bosutynib (Cortes 2011) w II rzucie leczenia fazy przewlekłej PBSz zaprezentowano w Tab. 93.

Tab. 93. Analiza bezpieczeństwa BOS w fazie przewlekłej PBSz - nieprawidłowości w hematologicznych pomiarach laboratoryjnych (mediana okresu obserwacji 24,2 mies.).

Punkt końcowy	Interwencja	Publikacja	Ogółem, n (%) / N	Ogółem, 3-4 stopnia, n (%) / N	Oporność na IMA, n (%) / N	Oporność na IMA, 3-4 stopnia, n (%) / N	Nietolerancja IMA, n (%) / N	Nietolerancja IMA, 3-4 stopnia, n (%) / N
niedokrwistość	BOS	Cortes 2011	258 (90)/288	36 (13)/288	182 (91)/200	20 (10)/200	76 (86)/88	16 (18)/88
trombocytopenia	BOS	Cortes 2011	191 (66)/288	68 (24)/288	131 (66)/200	39 (20)/200	60 (68)/88	29 (33)/88
neutropenia	BOS	Cortes 2011	116 (40)/288	53 (18)/288	74 (37)/200	28 (14)/200	42 (48)/88	25 (28)/88

BOS - bosutynib; IMA - imatynib.

6.1.1.1.3 Nieprawidłowości w biochemicznych pomiarach laboratoryjnych

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 24 mies. obserwacji w ramach badania Cortes 2011 nieprawidłowości laboratoryjne, poza nieprawidłowościami hematologicznymi, występowały często u chorych leczonych bosutynibem. Najczęściej występującymi nieprawidłowościami w biochemicznych pomiarach laboratoryjnych występującymi u > 10% pacjentów były (Tab. 94):

- podwyższony poziom ALAT (występował u 59% pacjentów),
- podwyższony poziom AspAT (występował u 49% pacjentów),
- hipofosfatemia (występowała u 43% pacjentów),
- podwyższone stężenie kwasu moczowego (występowało u 42% pacjentów),
- hipokalcemia (występowała u 40% pacjentów).

Nieprawidłowości laboratoryjne 3-4. stopnia, poza nieprawidłowościami hematologicznymi, występowały znacznie rzadziej (wszystkie poszczególne z częstością \leq 12% pacjentów). Najczęściej występującymi były (Tab. 94):

- hipermagnezemia (występowała u 12% pacjentów),
- podwyższony poziom ALAT (występował u 10% pacjentów),
- hipofosfatemia (występowała u 8% pacjentów),
- podwyższony poziom lipazy (występował u 8% pacjentów).

Zaobserwowano tendencję do częstszego występowania nieprawidłowości w pomiarach laboratoryjnych innych niż hematologiczne w grupie osób nietolerujących imatynibu w porównaniu z osobami po nieskuteczności wcześniejszego leczenia imatynibem (Tab. 94).

Szczegółowe wyniki dotyczące nieprawidłowości w biochemicznych pomiarach laboratoryjnych występujących po 24,2 mies. obserwacji u chorych przyjmujących bosutynib (Cortes 2011) w II rzucie leczenia fazy przewlekłej PBSz zaprezentowano w Tab. 94.

Tab. 94. Analiza bezpieczeństwa BOS w fazie przewlekłej PBSz - inne nieprawidłowości laboratoryjne występujące u $\geq 4\%$ pacjentów w stopniu 3/4 (mediana okresu obserwacji 24,2 mies.).

Punkt końcowy	Interwencja	Publikacja	Ogółem, n (%) / N	Ogółem, 3-4. stopnia, n (%) / N	Oporność na IMA, n (%) / N	Oporność na IMA, 3-4. stopnia, n (%) / N	Nietolerancja IMA, n (%) / N	Nietolerancja IMA, 3-4. stopnia, n (%) / N
podwyższony poziom ALAT	BOS	Cortes 2011	169 (59)/288	30 (10)/288	111 (56)/200	20 (10)/200	58 (66)/88	10 (11)/88
podwyższony poziom AspAT	BOS	Cortes 2011	141 (49)/288	14 (5)/288	95 (48)/200	8 (4)/200	46 (52)/88	6 (7)/88
hipofosfatemia	BOS	Cortes 2011	124 (43)/288	24 (8)/288	88 (44)/200	18 (9)/200	36 (41)/88	6 (7)/88
podwyższone stężenie kw. moczowego	BOS	Cortes 2011	120 (42)/288	17 (6)/288	89 (45)/200	12 (6)/200	31 (35)/88	5 (6)/88
hipokalcemia	BOS	Cortes 2011	115 (40)/288	10 (3)/288	75 (38)/200	5 (3)/200	40 (45)/88	5 (6)/88
podwyższony poziom lipazy	BOS	Cortes 2011	79 (27)/288	24 (8)/288	50 (25)/200	18 (9)/200	29 (33)/88	6 (7)/88
hipermagnezemia	BOS	Cortes 2011	73 (25)/288	34 (12)/288	47 (24)/200	16 (8)/200	26 (30)/88	18 (20)/88
podwyższony poziom INR	BOS	Cortes 2011	71 (25)/288	7 (2)/288	52 (26)/200	3 (2)/200	19 (22)/88	4 (5)/88
hipomagnezemia	BOS	Cortes 2011	56 (19)/288	1 (0)/288	44 (22)/200	1 (1)/200	12 (14)/88	0 (0)/88

ALAT - aminotransferaza alaninowa; AspAT - aminotransferaza asparaginianowa; BOS - bosutynib; IMA - imatynib; INR - międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. *International Normalized Ratio*, INR).

6.1.1.2 Okres obserwacji \geq 24 mies.

6.1.1.2.1 Zdarzenia niepożądane

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po \geq 24 mies. obserwacji w ramach badania Gambacorti-Passerini 2014 do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych bosutynibem należą (Tab. 95):

- biegunka (występowała u 84% pacjentów),
- nudności (występowały u 45% pacjentów),
- wymioty (występowały u 37% pacjentów),
- wysypka (występowała u 34% pacjentów).

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych dazatynibem, zgodnie z wynikami badania Shah 2014 (czas obserwacji \geq 24 mies.) należą (Tab. 95):

- ból głowy (występował u 47% pacjentów),
- ból mięśniowo-szkieletowy (występował u 44% pacjentów),
- infekcje (występowały u 41% pacjentów),
- biegunka (występowała u 38% pacjentów).

Do zdarzeń, które wystąpiły z częstością \geq 15% u pacjentów leczonych bosutynibem, a których nie raportowano u chorych leczonych dazatynibem należą (Tab. 95):

- wymioty (występowały u 37% pacjentów),
- gorączka (występowała u 24% pacjentów),
- podwyższony poziom ALAT (występował u 22% pacjentów),
- kaszel (występował u 20% pacjentów),
- ból w nadbrzuszu (występował u 20% pacjentów),
- podwyższony poziom AspAT (występował u 19% pacjentów).

Odnosnie podwyższonego poziomu AspAT i ALAT, należy zauważyć, że w badaniu Shah 2014 nie raportowano żadnych nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych poza hematologicznymi (Tab. 95).

Do zdarzeń, które wystąpiły z częstością \geq 15% u pacjentów leczonych dazatynibem, a których nie raportowano u chorych leczonych bosutynibem należą (Tab. 95):

- ból mięśniowo-szkieletowy (występował u 44% pacjentów),
- infekcje (występowały u 41% pacjentów),
- duszność (występowała u 27% pacjentów),
- krwotok (występował u 24% pacjentów)
- obrzęk powierzchniowy (występował u 21% pacjentów),
- ból mięśni (występował u 16% pacjentów),
- wysięk opłucnowy (występowały u 15% pacjentów).

Ponadto, biegunka i nudności występowały znacznie częściej u chorych leczonych bosutynibem niż u chorych leczonych dazatynibem (odpowiednio: 84% vs 38% pacjentów i 45% vs 22% pacjentów), a ból głowy i ból stawów znacznie częściej u chorych leczonych dazatynibem niż u chorych leczonych bosutynibem (odpowiednio: 47% pacjentów vs 17% pacjentów i 28% vs 14% pacjentów) - Tab. 95.

Raportowane zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia u chorych stosujących bosutynib występowały z częstością $\leq 10\%$ (biegunka 3-4. stopnia wystąpiła u 10% pacjentów), a u chorych leczonych dazatynibem - z częstością $\leq 5\%$ (infekcje 3-4. stopnia wystąpiły u 5% pacjentów) - Tab. 95.

Spośród zdarzeń niepożądanych 3-4. stopnia biegunka i wysypka występowały znacznie częściej u chorych leczonych bosutynibem niż u chorych leczonych dazatynibem (odpowiednio: 10% vs 3% pacjentów i 9% vs 2% pacjentów) - Tab. 95.

Szczegółowe wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych występujących po ≥ 24 mies. obserwacji u chorych przyjmujących bosutynib (Gambacorti-Passerini 2014) i dazatynib (Shah 2014) w II rzucie leczenia fazy przewlekłej PBSz zaprezentowano w Tab. 95.

Tab. 95. Analiza bezpieczeństwa BOS i DAS w fazie przewlekłej PBSz - zdarzenia niepożądane (okres obserwacji ≥ 24 mies.).

Interwencja	Publikacja	Ogółem, n (%) / N	Ogółem, 3-4. stopnia, n (%) / N	Oporność na IMA, n (%) / N	Oporność na IMA, 3-4. stopnia, n (%) / N	Nietolerancja IMA, n (%) / N	Nietolerancja IMA, 3-4. stopnia, n (%) / N
biegunka							
BOS	Gambacorti-Passerini 2014	243 (84)/288	28 (10)/288	168 (84)/200	17 (9)/200	75 (85)/88	11 (13)/88
DAS	Shah 2014	63 (38)/167*	5 (3)/167*	bd	bd	bd	bd
ból głowy							
BOS	Gambacorti-Passerini 2014	48 (17)/288	0 (0)/288	30 (15)/200	0 (0)/200	18 (21)/88	0 (0)/88
DAS	Shah 2014	78 (47)/167*	1 (1)/167*	bd	bd	bd	bd
nudności							
BOS	Gambacorti-Passerini 2014	129 (45)/288	4 (1)/288	84 (42)/200	0 (0)/200	45 (51)/88	4 (5)/88
DAS	Shah 2014	37 (22)/167*	1 (1)/167*	bd	bd	bd	bd
ból mięśniowo-szkieletowe							
DAS	Shah 2014	73 (44)/167*	5 (3)/167*	bd	bd	bd	bd
infekcje							
DAS	Shah 2014	69 (41)/167*	8 (5)/167*	bd	bd	bd	bd
wymioty							
BOS	Gambacorti-Passerini 2014	106 (37)/288	11 (4)/288	70 (35)/200	3 (2)/200	36 (41)/88	8 (9)/88
wysypka							
BOS	Gambacorti-Passerini 2014	99 (34)/288	27 (9)/288	63 (32)/200	17 (9)/200	36 (41)/88	10 (11)/88
DAS	Shah 2014	49 (29)/167*	4 (2)/167*	bd	bd	bd	bd
ból stawów							
BOS	Gambacorti-Passerini 2014	40 (14)/288	1 (<1)/288	27 (14)/200	0 (0)/200	13 (15)/88	1 (1)/88

Interwencja	Publikacja	Ogółem, n (%) / N	Ogółem, 3-4. stopnia, n (%) / N	Oporność na IMA, n (%) / N	Oporność na IMA, 3-4. stopnia, n (%) / N	Nietolerancja IMA, n (%) / N	Nietolerancja IMA, 3-4. stopnia, n (%) / N
DAS	Shah 2014	47 (28)/167*	3 (2)/167*	bd	bd	bd	bd
duszność							
DAS	Shah 2014	45 (27)/167*	4 (2)/167*	bd	bd	bd	bd
zmęczenie							
BOS	Gambacorti-Passerini 2014	67 (23)/288	3 (1)/288	45 (23)/200	1 (1)/200	22 (25)/88	2 (2)/88
DAS	Shah 2014	57 (34)/167*	4 (2)/167*	bd	bd	bd	bd
krwotok							
DAS	Shah 2014	39 (24)/167*	5 (3)/167*	bd	bd	bd	bd
ból brzucha							
BOS	Gambacorti-Passerini 2014	67 (23)/288	4 (1)/288	45 (23)/200	2 (1)/200	22 (25)/88	2 (2)/88
DAS	Shah 2014	31 (19)/167*	2 (1)/167*	bd	bd	bd	bd
gorączka							
BOS	Gambacorti-Passerini 2014	68 (24)/288	1 (<1)/288	54 (27)/200	1 (1)/200	14 (16)/88	0 (0)/88
podwyższony poziom ALAT							
BOS	Gambacorti-Passerini 2014	62 (22)/288	21 (7)/288	41 (21)/200	13 (7)/200	21 (24)/88	8 (9)/88
obrzęk powierzchniowy							
DAS	Shah 2014	35 (21)/167*	0 (0,0)/167	bd	bd	bd	bd
kaszel							
BOS	Gambacorti-Passerini 2014	57 (20)/288	1 (<1)/288	44 (22)/200	1 (1)/200	13 (15)/88	0 (0)/88
ból w nadbrzuszu							
BOS	Gambacorti-Passerini 2014	57 (20)/288	1 (<1)/288	40 (20)/200	1 (1)/200	17 (19)/88	0 (0)/88
podwyższony poziom AspAT							

Interwencja	Publikacja	Ogółem, n (%) / N	Ogółem, 3-4. stopnia, n (%) / N	Oporność na IMA, n (%) / N	Oporność na IMA, 3-4. stopnia, n (%) / N	Nietolerancja IMA, n (%) / N	Nietolerancja IMA, 3-4. stopnia, n (%) / N
BOS	Gambacorti-Passerini 2014	54 (19)/288	11 (4)/288	36 (18)/200	6 (3)/200	18 (21)/88	5 (6)/88
ból mięśni							
DAS	Shah 2014	27 (16)/167*	0 (0)/167*	bd	bd	bd	bd
wysięk opłucnowy							
DAS	Shah 2014	24 (15)/167*	4 (2)/167*	bd	bd	bd	bd
zmniejszenie apetytu							
BOS	Gambacorti-Passerini 2014	40 (14)/288	2 (1)/288	27 (14)/200	2 (1)/200	13 (15)/88	0 (0)/88
zaparcia							
BOS	Gambacorti-Passerini 2014	33 (12)/288	1 (<1)/288	18 (9)/200	0 (0)/200	15 (17)/88	1 (1)/88
ból pleców							
BOS	Gambacorti-Passerini 2014	33 (12)/288	0 (0)/288	16 (8)/200	0 (0)/200	17 (19)/88	0 (0)/88
zapalenie nosogardzieli							
BOS	Gambacorti-Passerini 2014	36 (13)/288	0 (0)/288	24 (12)/200	0 (0)/200	12 (14)/88	0 (0)/88
astenia							
BOS	Gambacorti-Passerini 2014	36 (13)/288	5 (2)/288	22 (11)/200	5 (3)/200	14 (16)/88	0 (0)/88
ból gardła							
BOS	Gambacorti-Passerini 2014	30 (10)/288	0 (0)/288	22 (11)/200	0 (0)/200	8 (9)/88	0 (0)/88

AlAT - aminotransferaza alaninowa; AspAT - aminotransferaza asparaginianowa; BOS - bosutynib; DAS - dazatynib; IMA - imatynib;

* obliczono na podstawie danych % i N.

W badaniu Kantarjian 2011 oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo nilotynibu w omawianym wskazaniu raportowano jedynie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem, dlatego nie można zestawiać jego wyników z wynikami badań dla bosutynibu (Gambacorti-Passerini 2014) i dazatynibu (Shah 2014) - Tab. 95.

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 24 mies. obserwacji w ramach badania Kantarjian 2011, do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem u chorych leczonych nilotynibem należą (Tab. 96):

- wysypka (występowała u 31% pacjentów),
- świąd (występował u 26% pacjentów),
- nudności (występowały u 25% pacjentów),
- zmęczenie (występowało u 20% pacjentów).

Zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia związane z lekiem (nilotynibem) występowały rzadko (wszystkie poszczególne z częstością poniżej 2% pacjentów). Najczęściej występującymi zdarzeniami 3-4. stopnia były (Tab. 96):

- wysypka (występowała u 1,9% pacjentów),
- biegunka (występowała u 1,9% pacjentów),
- ból głowy (występował u 1,6% pacjentów).

Szczegółowe wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych występujących po ≥ 24 mies. obserwacji u chorych przyjmujących nilotynib (Kantarjian 2011) w II rzucie leczenia fazy przewlekłej PBSz zaprezentowano w Tab. 96.

Tab. 96. Analiza bezpieczeństwa NIL w fazie przewlekłej PBSz - zdarzenia niepożądane związane z lekiem (okres obserwacji ≥ 24 mies.).

Punkt końcowy	Interwencja	Publikacja	Ogółem, n (%) / N	Ogółem, 3-4. stopnia, n (%) / N
wysypka	NIL	Kantarjian 2011	99 (30,8)/321	6 (1,9)/321
świąd	NIL	Kantarjian 2011	84 (26,2)/321	3 (0,9)/321
nudności	NIL	Kantarjian 2011	79 (24,6)/321	3 (0,9)/321
zmęczenie	NIL	Kantarjian 2011	65 (20,2)/321	4 (1,2)/321
ból głowy	NIL	Kantarjian 2011	57 (17,8)/321	5 (1,6)/321
biegunka	NIL	Kantarjian 2011	39 (12,1)/321	6 (1,9)/321
wymioty	NIL	Kantarjian 2011	41 (12,8)/321	2 (0,6)/321
zaparcia	NIL	Kantarjian 2011	43 (13,4)/321	1 (0,3)/321

NIL - nilotynib.

6.1.1.2.2 Nieprawidłowości w hematologicznych pomiarach laboratoryjnych

W badaniu Shah 2014 nie przedstawiono wyników dotyczących częstości występowania nieprawidłowości w hematologicznych pomiarach laboratoryjnych ogółem u pacjentów stosujących dazatynib, a jedynie 3-4. stopnia (Tab. 97).

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 24 mies. obserwacji w ramach badania Gambacorti-Passerini 2014 nieprawidłowości hematologiczne występowały często u chorych leczonych bosutynibem. Nieprawidłowościami hematologicznymi występującymi u $\geq 10\%$ pacjentów były (Tab. 97):

- niedokrwistość (występowała u 90% pacjentów),
- trombocytopenia (występowała u 67% pacjentów),
- leukopenia (występowała u 51% pacjentów),
- neutropenia (występowała u 49% pacjentów).

Nieprawidłowości hematologiczne 3-4. stopnia, tj. trombocytopenia i niedokrwistość występowały z porównywalną częstością. Częściej u osób leczonych dazatynibem niż bosutynibem występowały (Tab. 97):

- neutropenia (odpowiednio 36% i 17%),
- leukopenia (odpowiednio 18% i 8%).

Szczegółowe wyniki dotyczące nieprawidłowości w hematologicznych pomiarach laboratoryjnych po ≥ 24 mies. obserwacji u chorych przyjmujących bosutynib (Gambacorti-Passerini 2014) i dazatynib (Shah 2014) w II rzucie leczenia fazy przewlekłej PBSz zaprezentowano w Tab. 97.

Tab. 97. Analiza bezpieczeństwa BOS i DAS w fazie przewlekłej PBSz - nieprawidłowości w hematologicznych pomiarach laboratoryjnych (mediana okresu obserwacji \geq 24 mies.).

Interwencja	Publikacja	Ogółem, n (%) / N	Ogółem, 3-4. stopnia, n (%) / N	Oporność na IMA, n (%) / N	Oporność na IMA, 3-4. stopnia, n (%) / N	Nietolerancja IMA, n (%) / N	Nietolerancja IMA, 3-4. stopnia, n (%) / N
neutropenia							
BOS	Gambacorti-Passerini 2014	142 (49)/288	49 (17)/288	97 (49)/200	28 (14)/200	45 (51)/88	21 (24)/88
DAS	Shah 2014	bd	60 (36)/167*	bd	bd	bd	bd
trombocytopenia							
BOS	Gambacorti-Passerini 2014	193 (67)/288	70 (24)/288	131 (66)/200	42 (21)/200	62 (70)/88	28 (32)/88
DAS	Shah 2014	bd	38 (23)/167*	bd	bd	bd	bd
leukopenia							
BOS	Gambacorti-Passerini 2014	147 (51)/288	23 (8)/288	101 (51)/200	14 (7)/200	46 (52)/88	9 (10)/88
DAS	Shah 2014	bd	30 (18)/167*	bd	bd	bd	bd
niedokrwistość							
BOS	Gambacorti-Passerini 2014	258 (90)/288	39 (14)/288	182 (91)/200	23 (12)/200	76 (86)/88	16 (18)/88
DAS	Shah 2014	bd	20 (12)/167*	bd	bd	bd	bd

BOS - bosutynib; DAS - dazatynib; IMA - imatynib.

W badaniu Kantarjian 2011 oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo nilotynibu raportowano jedynie nieprawidłowości w hematologicznych pomiarach laboratoryjnych związane z badanym lekiem, dlatego nie można zestawiać jego wyników z wynikami badań dla bosutynibu (Gambacorti-Passerini 2014) i dazatynibu (Shah 2014) - Tab. 97.

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 24 mies. trwania badania Kantarjian 2011 do najczęściej występujących nieprawidłowości w hematologicznych pomiarach laboratoryjnych związanych z nilotynibem należą (Tab. 98):

- trombocytopenia (występowała u 58% pacjentów),
- niedokrwistość (występowała u 53% pacjentów),
- neutropenia (występowała u 53% pacjentów).

Nieprawidłowości hematologiczne 3-4. stopnia związane z nilotynibem występowały znacznie rzadziej (wszystkie poszczególne z częstością poniżej 32% pacjentów). Najczęściej występującymi nieprawidłowościami związanymi z lekiem stopnia 3-4. Były (Tab. 98):

- neutropenia (występowała u 31% pacjentów),
- trombocytopenia (występowała u 30% pacjentów),
- niedokrwistość (występowała u 11% pacjentów).

Pomimo tego, że w badaniu Kantarjian 2011 raportowano jedynie nieprawidłowości w hematologicznych pomiarach laboratoryjnych związane z badanym lekiem (a nie ogółem, jak w przypadku bosutynibu i dazatynibu), na podstawie raportowanych wyników można stwierdzić, że neutropenia i trombocytopenia 3-4. stopnia występowały częściej u pacjentów leczonych nilotynibem niż u pacjentów leczonych bosutynibem w ramach badania Gambacorti-Passerini 2014, gdzie nie ograniczono raportowania zdarzeń niepożądanych do zdarzeń związanych z lekiem (neutropenia i trombocytopenia 3-4. stopnia występowały odpowiednio u 17% i 24% pacjentów leczonych bosutynibem).

Szczegółowe wyniki dotyczące nieprawidłowości w hematologicznych pomiarach laboratoryjnych po ≥ 24 mies. obserwacji u chorych przyjmujących nilotynib (Kantarjian 2011) w II rzucie leczenia fazy przewlekłej PBSz zaprezentowano w Tab. 98.

Tab. 98. Analiza bezpieczeństwa NIL w fazie przewlekłej PBSz - nieprawidłowości w hematologicznych pomiarach laboratoryjnych (okres obserwacji ≥ 24 mies.).

Punkt końcowy	Interwencja	Publikacja	Ogółem, n (%) / N	Ogółem, 3-4. stopnia, n (%) / N
niedokrwistość	NIL	Kantarjian 2011	169 (53,1) / 318	34 (10,7) / 318
neutropenia	NIL	Kantarjian 2011	168 (53,2) / 316	98 (31,0) / 316
trombocytopenia	NIL	Kantarjian 2011	184 (57,7) / 319	95 (29,8) / 319

NIL - nilotynib.

6.1.1.2.3 Nieprawidłowości w biochemicznych pomiarach laboratoryjnych

U chorych leczonych bosutynibem, zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 24 mies. trwania badania Gambacorti-Passerini 2014, nieprawidłowości w biochemicznych pomiarach laboratoryjnych występowały często. Najczęściej występującymi nieprawidłowościami w biochemicznych pomiarach laboratoryjnych występującymi u $> 10\%$ pacjentów były (Tab. 99):

- podwyższony poziom ALAT (występował u 58% pacjentów),
- podwyższony poziom AspAT (występował u 50% pacjentów),
- hipofosfatemia (występowała u 43% pacjentów),
- hipokalcemia (występowała u 43% pacjentów).

Nieprawidłowości w biochemicznych pomiarach laboratoryjnych 3-4. stopnia występowały znacznie rzadziej (wszystkie poszczególne z częstością poniżej 12% pacjentów). Do najczęściej występujących zaliczały się (Tab. 99):

- hipermagnezemia (występowała u 11% pacjentów),
- podwyższony poziom ALAT (występował u 10% pacjentów),
- hipofosfatemia (występowała u 9% pacjentów),
- podwyższony poziom lipazy (występował u 8% pacjentów).

Zaobserwowano tendencję do częstszego występowania nieprawidłowości w biochemicznych pomiarach laboratoryjnych w grupie osób nietolerujących imatynibu w porównaniu z osobami po nieskuteczności wcześniejszego leczenia imatynibem (Tab. 99).

Szczegółowe wyniki dotyczące nieprawidłowości w biochemicznych pomiarach laboratoryjnych po ≥ 24 mies. obserwacji u chorych przyjmujących bosutynib (Gambacorti-Passerini 2014) w II rzucie leczenia fazy przewlekłej PBSz zaprezentowano w Tab. 99.

Tab. 99. Analiza bezpieczeństwa BOS w fazie przewlekłej PBSz - inne nieprawidłowości laboratoryjne (mediana okresu obserwacji ≥ 24 mies.).

Punkt końcowy	Interwencja	Publikacja	Ogółem, n (%) / N	Ogółem, 3-4. stopnia, n (%) / N	Oporność na IMA, n (%) / N	Oporność na IMA, 3-4. stopnia, n (%) / N	Nietolerancja IMA, n (%) / N	Nietolerancja IMA, 3-4. stopnia, n (%) / N
podwyższony poziom ALAT	BOS	Gambacorti-Passerini 2014	168 (58)/288	30 (10)/288	110 (55)/200	20 (10)/200	58 (66)/88	10 (11)/88
podwyższony poziom AspAT	BOS	Gambacorti-Passerini 2014	145 (50)/288	13 (5)/288	97 (49)/200	7 (4)/200	48 (55)/88	6 (7)/88
hipofosfatemia	BOS	Gambacorti-Passerini 2014	125 (43)/288	25 (9)/288	89 (45)/200	19 (10)/200	36 (41)/88	6 (7)/88
hipokalcemia	BOS	Gambacorti-Passerini 2014	123 (43)/288	11 (4)/288	82 (41)/200	5 (3)/200	41 (47)/88	6 (7)/88
podwyższony poziom lipazy	BOS	Gambacorti-Passerini 2014	83 (29)/288	24 (8)/288	52 (26)/200	16 (8)/200	31 (35)/88	8 (9)/88
hipermagnezemia	BOS	Gambacorti-Passerini 2014	77 (27)/288	33 (12)/288	50 (25)/200	15 (8)/200	27 (31)/88	18 (21)/88
hiperglikemia	BOS	Gambacorti-Passerini 2014	112 (39)/288	8 (3)/288	85 (43)/200	4 (2)/200	27 (31)/88	4 (5)/88
podwyższone stężenie kreatyniny	BOS	Gambacorti-Passerini 2014	110 (38)/288	2 (1)/288	74 (37)/200	2 (1)/200	36 (41)/88	0 (0)/88
zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej	BOS	Gambacorti-Passerini 2014	104 (36)/288	0 (0)/288	69 (35)/200	0 (0)/200	35 (40)/88	0 (0)/88
niskie stężenie dwuwęglanów	BOS	Gambacorti-Passerini 2014	88 (31)/288	1 (<1)/288	58 (29)/200	0 (0)/200	30 (34)/88	1 (1)/88

ALAT - aminotransferaza alaninowa; AspAT - aminotransferaza asparaginianowa; BOS - bosutynib; IMA - imatynib.

U chorych leczonych nilotynibem, w badaniu Kantarjian 2011 raportowano jedynie nieprawidłowości w biochemicznych pomiarach laboratoryjnych związane z badanym lekiem, dlatego nie można zestawiać jego wyników z wynikami dla bosutynibu (Gambacorti-Passerini 2014 - wyniki w Tab. 99).

Biochemiczne nieprawidłowości laboratoryjne w badaniu Kantarjian 2011 występowały bardzo często. Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 24 mies. do najczęściej występujących nieprawidłowości w biochemicznych pomiarach związanych z badanym lekiem zaliczały się (Tab. 100):

- podwyższony poziom bilirubiny (występował u 72% pacjentów),
- hiperglikemia (występowała u 70% pacjentów),
- podwyższony poziom ALAT (występował u 69% pacjentów).

Pomimo tego, że w badaniu dla nilotynibu (Kantarjian 2011) raportowano jedynie nieprawidłowości w biochemicznych pomiarach laboratoryjnych związane z badanym lekiem, można stwierdzić, że powyższe nieprawidłowości występowały częściej u pacjentów leczonych nilotynibem niż u pacjentów leczonych bosutynibem w badaniu Gambacorti-Passerini 2014, gdzie nie ograniczono raportowania zdarzeń niepożądanych do zdarzeń związanych z lekiem. W badaniu Gambacorti-Passerini 2014 nie raportowano podwyższonego poziomu bilirubiny (a więc występował on u $< 10\%$ pacjentów), a hiperglikemia i podwyższony poziom ALAT występowały odpowiednio u 39% i 58% pacjentów.

Nieprawidłowości biochemiczne 3-4. stopnia związane z nilotynibem występowały znacznie rzadziej (wszystkie poszczególne z częstością poniżej 20%). Najczęściej występującymi nieprawidłowościami w biochemicznych pomiarach laboratoryjnych związanymi z lekiem stopnia 3-4 były (Tab. 100):

- podwyższony poziom lipazy (występował u 18% pacjentów),
- hipofosfatemia (występowała u 17% pacjentów),
- hiperglikemia (występowała u 12% pacjentów).

Na podstawie raportowanych wyników można stwierdzić, że nieprawidłowości biochemiczne 3-4. stopnia występowały częściej u pacjentów leczonych nilotynibem niż u pacjentów leczonych bosutynibem w badaniu Cortes 2011, gdzie nie ograniczono raportowania zdarzeń niepożądanych do zdarzeń związanych z lekiem (podwyższony poziom lipazy, hipofosfatemia i hiperglikemia 3-4. stopnia występowały odpowiednio u 8%, 9% i 3% pacjentów leczonych bosutynibem).

Szczegółowe wyniki dotyczące nieprawidłowości w biochemicznych pomiarach laboratoryjnych po ≥ 24 mies. obserwacji u chorych przyjmujących bosutynib (Gambacorti-Passerini 2014) i nilotynib (Kantarjian 2011) w II rzucie leczenia fazy przewlekłej PBSz zaprezentowano odpowiednio w Tab. 99 i Tab. 100.

Nie raportowano biochemicznych nieprawidłowości laboratoryjnych u chorych przyjmujących dazatynib w leczeniu przewlekłej fazy PBSz.

Tab. 100. Analiza bezpieczeństwa NIL w fazie przewlekłej PBSz - inne nieprawidłowości laboratoryjne związane z lekiem (okres obserwacji ≥ 24 mies.).

Punkt końcowy	Interwencja	Publikacja	Ogółem, n (%) / N	Ogółem, 3-4. stopnia, n (%) / N
podwyższone stężenie lipaz	NIL	Kantarjian 2011	140 (46,5)/301	54 (17,9)/301
hipofosfatemia	NIL	Kantarjian 2011	167 (55,5)/301	51 (16,9)/301
hiperglikemia	NIL	Kantarjian 2011	218 (70,1)/311	38 (12,2)/311
podwyższony poziom bilirubiny	NIL	Kantarjian 2011	226 (71,5)/316	23 (7,3)/316
podwyższony poziom ALAT	NIL	Kantarjian 2011	218 (68,6)/318	13 (4,1)/318
podwyższony poziom AspAT	NIL	Kantarjian 2011	173 (54,7)/316	8 (2,5)/316
hipokalcemia	NIL	Kantarjian 2011	160 (50,8)/315	5 (1,6)/315
podwyższony poziom kreatyniny	NIL	Kantarjian 2011	77 (24,3)/317	4 (1,3)/317
hipomagnezemia	NIL	Kantarjian 2011	48 (16,6)/289	1 (0,3)/289

ALAT - aminotransferaza alaninowa; AspAT - aminotransferaza asparaginianowa; NIL - nilotynib.

6.1.2 Trzeci rzut leczenia PBSz

Nie odnaleziono badań oceniających bezpieczeństwo nilotynibu i dazatynibu stosowanych w III rzucie PBSz.

6.1.2.1.1 Zdarzenia niepożądane

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 28,5 mies. obserwacji w ramach badania Khoury 2012 do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych bosutynibem w III rzucie leczenia należą (Tab. 101):

- biegunka (występowała u 81% pacjentów),
- nudności (występowały u 43% pacjentów),
- wymioty (występowały u 32% pacjentów),
- wysypka (występowała u 22% pacjentów).

Zdarzenia te pokrywają się z najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi u chorych stosujących bosutynib w II rzucie leczenia (Tab. 92).

Zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia występowały rzadko (wszystkie poszczególne z częstością poniżej 10%). Najczęściej występującymi zdarzeniami 3-4. stopnia były (Tab. 101):

- biegunka (występowała u 8% pacjentów),
- wysypka (występowała u 4% pacjentów).

Szczegółowe wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych występujących po 28,5 mies. obserwacji u chorych przyjmujących bosutynib (Khoury 2012) w III rzucie leczenia fazy przewlekłej PBSz zaprezentowano w Tab. 101.

Tab. 101. Analiza bezpieczeństwa BOS w fazie przewlekłej PBSz w III rzucie leczenia - zdarzenia niepożądane (mediana okresu obserwacji 28,5 mies.).

Punkt końcowy	Interwencja	Publikacja	Ogółem, n (%) / N	Ogółem, 3-4. stopnia, n (%) / N
biegunka	BOS	Khoury 2012	96 (81)/118	10 (8)/118
nudności	BOS	Khoury 2012	51 (43)/118	0 (0)/118
wymioty	BOS	Khoury 2012	38 (32)/118	1 (1)/118
wysypka	BOS	Khoury 2012	26 (22)/118	5 (4)/118
zmęczenie	BOS	Khoury 2012	21 (18)/118	1 (1)/118
ból brzucha	BOS	Khoury 2012	18 (15)/118	0 (0)/118
ból głowy	BOS	Khoury 2012	16 (14)/118	1 (1)/118
ból w nadbrzuszu	BOS	Khoury 2012	15 (13)/118	0 (0)/118
świąd	BOS	Khoury 2012	12 (10)/118	1 (1)/118

BOS - bosutynib.

Wyniki po 28,5 mies. obserwacji zostały potwierdzone po ≥ 36 mies. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych bosutynibem w III rzucie leczenia należały (Tab. 102):

- biegunka (występowała u 83% pacjentów),
- nudności (występowały u 48% pacjentów),
- wymioty (występowały u 38% pacjentów),
- trombocytopenia (występowała u 38% pacjentów)
- wysypka (występowała u 27% pacjentów).

Zdarzenia te pokrywają się z najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi u chorych stosujących bosutynib w II rzucie leczenia (Tab. 92).

Zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia, poza zdarzeniami hematologicznymi, występowały rzadko (wszystkie poszczególne z częstością poniżej 30%). Najczęściej występującymi zdarzeniami 3-4. stopnia były (Tab. 102):

- trombocytopenia (występowała u 26% pacjentów),
- neutropenia (występowała u 15% pacjentów),
- biegunka (występowała u 9% pacjentów),
- niedokrwistość (występowała u 7% pacjentów).

Szczegółowe wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych występujących po ≥ 36 mies. obserwacji u chorych przyjmujących bosutynib (Kantarjian 2014) w III rzucie leczenia fazy przewlekłej PBSz zaprezentowano w Tab. 102.

Tab. 102. Analiza bezpieczeństwa BOS w fazie przewlekłej PBSz w III rzucie leczenia - zdarzenia niepożądane (mediana okresu obserwacji ≥ 36 mies.).

Punkt końcowy	Interwencja	Publikacja	Ogółem, n (%) / N	Ogółem, 3-4. stopnia, n (%) / N
biegunka	BOS	Kantarjian 2014	98 (83)/118	10 (9)/118
nudności	BOS	Kantarjian 2014	57 (48)/118	1 (1)/118
wymioty	BOS	Kantarjian 2014	45 (38)/118	1 (1)/118
trombocytopenia	BOS	Kantarjian 2014	45 (38)/118	31 (26)/118
wysypka	BOS	Kantarjian 2014	32 (27)/118	3 (3)/118
gorączka	BOS	Kantarjian 2014	18 (15)/118	0 (0)/118
niedokrwistość	BOS	Kantarjian 2014	22 (19)/118	8 (7)/118
zmęczenie	BOS	Kantarjian 2014	27 (23)/118	2 (2)/118
ból brzucha	BOS	Kantarjian 2014	28 (24)/118	1 (1)/118
ból głowy	BOS	Kantarjian 2014	31 (26)/118	4 (3)/118
kaszel	BOS	Kantarjian 2014	23 (20)/118	0 (0)/118
podwyższony poziom AlAT	BOS	Kantarjian 2014	18 (15)/118	7 (6)/118
ból górnej części brzucha	BOS	Kantarjian 2014	21 (18)/118	0 (0)/118
neutropenia	BOS	Kantarjian 2014	24 (20)/118	18 (15)/118
podwyższony poziom AspAT	BOS	Kantarjian 2014	9 (8)/118	3 (3)/118
ból stawów	BOS	Kantarjian 2014	21 (18)/118	1 (1)/118
zmniejszenie apetytu	BOS	Kantarjian 2014	14 (12)/118	1 (1)/118
zaparcia	BOS	Kantarjian 2014	15 (13)/118	0 (0)/118
duszność	BOS	Kantarjian 2014	13 (11)/118	1 (1)/118
astenia	BOS	Kantarjian 2014	8 (7)/118	0 (0)/118
ból pleców	BOS	Kantarjian 2014	14 (12)/118	3 (3)/118
zawroty głowy	BOS	Kantarjian 2014	16 (14)/118	0 (0)/118

Punkt końcowy	Interwencja	Publikacja	Ogółem, n (%) / N	Ogółem, 3-4. stopnia, n (%) / N
leukopenia	BOS	Kantarjian 2014	4 (3)/118	0 (0)/118
obrzęk obwodowy	BOS	Kantarjian 2014	11 (9)/118	0 (0)/118
zapalenie nosogardzieli	BOS	Kantarjian 2014	14 (12)/118	0 (0)/118
ból kończyn	BOS	Kantarjian 2014	9 (8)/118	0 (0)/118
wysięk opłucnowy	BOS	Kantarjian 2014	18 (15)/118	4 (3)/118

AlAT - aminotransferaza alaninowa; AspAT - aminotransferaza asparaginianowa; BOS - bosutynib.

6.1.2.1.2 Nieprawidłowości w pomiarach laboratoryjnych

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 28,5 mies. obserwacji w ramach badania Khoury 2012 nieprawidłowości hematologiczne występowały często u chorych leczonych bosutynibem w III rzucie leczenia. Najczęściej występującymi nieprawidłowościami były (Tab. 103):

- niedokrwistość (występowała u 84% pacjentów),
- trombocytopenia (występowała u 58% pacjentów),
- podwyższony poziom AlAT (występował u 49% pacjentów),
- neutropenia (występowało u 46% pacjentów).

Nieprawidłowości laboratoryjne 3-4. stopnia występowały znacznie rzadziej (wszystkie poszczególne z częstością $\leq 25\%$ pacjentów). Najczęściej występującymi były (Tab. 103):

- trombocytopenia (występowała u 25% pacjentów),
- neutropenia (występował u 19% pacjentów),
- hipermagnezemia (występowała u 12% pacjentów).

Szczegółowe wyniki dotyczące nieprawidłowości w pomiarach laboratoryjnych po 28,5 mies. obserwacji u chorych przyjmujących bosutynib (Khoury 2012) w III rzucie leczenia fazy przewlekłej PBSz zaprezentowano w Tab. 103.

Tab. 103. Analiza bezpieczeństwa BOS w fazie przewlekłej PBSz w III rzucie leczenia - nieprawidłowości w pomiarach laboratoryjnych (mediana okresu obserwacji 28,5 mies.).

Punkt końcowy	Interwencja	Publikacja	Ogółem, n (%) / N	Ogółem, 3-4. stopnia, n (%) / N
niedokrwistość	BOS	Khoury 2012	99 (84)/118	10 (8)/118
trombocytopenia	BOS	Khoury 2012	69 (58)/118	30 (25)/118
podwyższony poziom ALAT	BOS	Khoury 2012	58 (49)/118	8 (7)/118
neutropenia	BOS	Khoury 2012	54 (46)/118	23 (19)/118
podwyższone stężenie kreatyniny	BOS	Khoury 2012	50 (42)/118	1 (1)/118
podwyższony poziom AspAT	BOS	Khoury 2012	48 (41)/118	4 (3)/118
hipokalcemia	BOS	Khoury 2012	44 (37)/118	6 (5)/118
podwyższona aktywność fosfatazy alkalicznej	BOS	Khoury 2012	41 (35)/118	0 (0)/118
hipofosfatemia	BOS	Khoury 2012	37 (31)/118	3 (2)/118
hiperglikemia	BOS	Khoury 2012	36 (31)/118	1 (1)/118
niski poziom wodorowęglanów	BOS	Khoury 2012	36 (31)/118	0 (0)/118
hipermagnezemia	BOS	Khoury 2012	34 (29)/118	14 (12)/118
zwiększony czas częściowej tromboplastyny	BOS	Khoury 2012	30 (25)/118	1 (1)/118
podwyższony poziom lipazy	BOS	Khoury 2012	28 (24)/118	8 (7)/118
hiperkaliemia	BOS	Khoury 2012	27 (23)/118	0 (0)/118

ALAT - aminotransferaza alaninowa; AspAT - aminotransferaza asparaginianowa; BOS - bosutynib.

Powyzsze wyniki dla nieprawidlowosci laboratoryjnych 3-4. stopnia zostaly potwierdzone po ≥ 36 mies. obserwacji. Najczesciej wystepujacymi byly (Tab. 104):

- trombocytopenia (wystepowala u 26% pacjentow),
- neutropenia (wystepowala u 20% pacjentow),
- limfopenia (wystepowala u 16% pacjentow),
- hipomagnezemia (wystepowala u 12% pacjentow).

Szczegolowe wyniki dotyczace nieprawidlowosci w pomiarach laboratoryjnych po ≥ 36 mies. obserwacji u chorych przyjmujacych bosutynib (Kantarjian 2014) w III rzucie leczenia fazy przewleklej PBSz zaprezentowano w Tab. 104.

Tab. 104. Analiza bezpieczeństwa BOS w fazie przewlekłej PBSz w III rzucie leczenia - nieprawidłowości w pomiarach laboratoryjnych (mediana okresu obserwacji ≥ 36 mies.).

Punkt końcowy	Interwencja	Publikacja	Ogółem, n (%) / N	Ogółem, 3-4. stopnia, n (%) / N
trombocytopenia	BOS	Kantarjian 2014	bd	31 (26)/118
limfopenia	BOS	Kantarjian 2014	bd	19 (16)/118
neutropenia	BOS	Kantarjian 2014	bd	24 (20)/118
niedokrwistość	BOS	Kantarjian 2014	bd	10 (8)/118
leukopenia	BOS	Kantarjian 2014	bd	5 (4)/118
hipermagnezemia	BOS	Kantarjian 2014	bd	14 (12)/118
podwyższony poziom ALAT	BOS	Kantarjian 2014	bd	7 (6)/118
hipofosfatemia	BOS	Kantarjian 2014	bd	4 (3)/118
podwyższony poziom lipazy	BOS	Kantarjian 2014	bd	8 (7)/118
hiperglikemia	BOS	Kantarjian 2014	bd	1 (1)/118
hiponatremia	BOS	Kantarjian 2014	bd	1 (1)/118

ALAT - aminotransferaza alaninowa; BOS - bosutynib.

6.2 Faza akceleracji PBSz

Do analizy bezpieczeństwa włączono 374 chorych, z czego 79 chorych przyjmowało bosutynib (49 chorych w II rzucie i 30 chorych w \geq III rzucie), 137 - nilotynib (II rzut), a 158 - dazatynib (II rzut; do analizy włączono chorych przyjmujących lek w dawce zgodnej z ChPL - 140 mg/d w fazie akceleracji).

6.2.1 Zdarzenia niepożądane

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po \geq 48 mies. obserwacji w ramach badania Gambacorti-Passerini 2015, do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych bosutynibem zalicza się (Tab. 105):

- biegunkę (występowała u 85% pacjentów),
- trombocytopenię (występowała u 53% pacjentów),
- niedokrwistość (występowała u 46% pacjentów),
- nudności (występowały u 46% pacjentów),
- wymioty (występowały u 44% pacjentów),
- gorączkę (występowała u 35% pacjentów),
- wysypkę (występowała u 34% pacjentów).

Zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia występowały z częstością \leq 44% pacjentów (\leq 11% nie licząc cytopenii). Najczęściej występującymi zdarzeniami 3-4. stopnia były (Tab. 105):

- trombocytopenia (występowała u 44% pacjentów),
- niedokrwistość (występowała u 33% pacjentów),
- neutropenia (występowała u 18% pacjentów),
- zapalenie płuc (występowało u 11% pacjentów),
- duszność (występowała u 9% pacjentów),
- podwyższone stężenie ALAT (występowało u 8% pacjentów).

Uwagę zwraca niska częstość naczyniowych zdarzeń niepożądanych, które występowały u pojedynczych pacjentów (Tab. 105).

Szczegółowe wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych występujących po \geq 48 mies. obserwacji u chorych przyjmujących bosutynib (Gambacorti-Passerini 2015) w leczeniu fazy akceleracji PBSz zaprezentowano w Tab. 105.

Tab. 105. Analiza bezpieczeństwa BOS w fazie akceleracji PBSz - zdarzenia niepożądane (mediana okresu obserwacji ≥ 4 lata).

Punkt końcowy	Interwencja	Publikacja	Ogółem, n (%) / N	Ogółem, 3-4. stopnia, n (%) / N
Niehematologiczne ZN występujące u $\geq 10\%$ chorych				
biegunka	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	67 (85)/79	3 (4)/79
nudności	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	36 (46)/79	2 (3)/79
wymioty	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	35 (44)/79	3 (4)/79
gorączka	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	28 (35)/79	1 (1)/79
wysypka	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	27 (34)/79	3 (4)/79
ból brzucha	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	21 (27)/79	3 (4)/79
zmęczenie	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	17 (22)/79	4 (5)/79
ból głowy	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	12 (15)/79	2 (3)/79
kaszel	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	24 (30)/79	0 (0)/79
duszność	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	15 (19)/79	7 (9)/79
zaparcia	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	14 (18)/79	0 (0)/79
ból stawów	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	12 (15)/79	0 (0)/79
zapalenie płuc	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	10 (13)/79	9 (11)/79
zawroty głowy	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	11 (14)/79	1 (1)/79
astenia	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	10 (13)/79	1 (1)/79
ból kończyn	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	9 (11)/79	1 (1)/79
podwyższone stężenie ALAT	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	12 (15)/79	6 (8)/79
podwyższone stężenie AspAT	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	12 (15)/79	4 (5)/79
ból w nadbrzuszu	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	10 (13)/79	1 (1)/79
ból pleców	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	8 (10)/79	1 (1)/79
bezsennaść	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	8 (10)/79	0 (0)/79

Punkt końcowy	Interwencja	Publikacja	Ogółem, n (%) / N	Ogółem, 3-4. stopnia, n (%) / N
wysięk opłucnowy	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	10 (13)/79	4 (5)/79
ból w klatce piersiowej	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	8 (10)/79	2 (3)/79
ból jamy ustnej i gardła	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	8 (10)/79	0 (0)/79
niepokój	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	8 (10)/79	0 (0)/79
niestrawność	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	9 (11)/79	0 (0)/79
infekcje górnych dróg oddechowych	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	8 (11)/79	0 (0)/79
Hematologiczne ZN występujące u ≥ 10% chorych				
trombocytopenia	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	42 (53)/79	35 (44)/79
niedokrwistość	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	36 (46)/79	26 (33)/79
neutropenia	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	15 (19)/79	14 (18)/79
leukopenia	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	10 (13)/79	5 (6)/79
Naczyniowe ZN występujące u ≥ 1 pacjenta				
nadciśnienie	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	7 (9)/79	4 (5)/79
krwotok podpajęczynówkowy	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	1 (1)/79	1 (1)/79
zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	1 (1)/79	0 (0)/79
okluzja tętnic mózgowych	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	1 (1)/79	1 (1)/79
udar niedokrwienny mózgu	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	1 (1)/79	1 (1)/79

AlAT - aminotransferaza alaninowa; AspAT - aminotransferaza asparaginianowa; BOS - bosutynib.

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 24 mies. obserwacji w ramach badania Le Courte 2012 do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych nilotynibem związanych z lekiem zalicza się (Tab. 106):

- wysypkę (występowała u 21% pacjentów),
- świąd (występował u 18% pacjentów),
- zmęczenie (występowało u 10% pacjentów).

Nie opublikowano wyników dotyczących cytopenii (jako zdarzeń niepożądanych).

Zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia związane z lekiem występowały z częstością $\leq 1\%$. Najczęściej występującymi zdarzeniami 3-4. stopnia były (Tab. 106):

- zmęczenie (występowało u 1% pacjentów),
- obrzęk płuc (występował u 1% pacjentów),
- krwawienia w obrębie przewodu pokarmowego (występowały u 1% pacjentów).

Szczegółowe wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych występujących po 24 mies. obserwacji u chorych przyjmujących nilotynib (Le Courte 2012) w leczeniu fazy akceleracji PBSz zaprezentowano w Tab. 106.

Tab. 106. Analiza bezpieczeństwa NIL w fazie akceleracji PBSz - zdarzenia niepożądane związane z lekiem (mediana okresu obserwacji 24 mies.).

Punkt końcowy	Interwencja	Publikacja	Ogółem, n (%) / N	Ogółem, 3-4. stopnia, n (%) / N
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane występujące u \geq 10% chorych				
wysypka	NIL	Le Courte 2012	29 (21)/137	0 (0)/137
świąd	NIL	Le Courte 2012	25 (18)/137	0 (0)/137
zmęczenie	NIL	Le Courte 2012	14 (10)/137	1 (<1)/137
Zatrzymanie płynów i występowanie krwawień				
obrzęk obwodowy	NIL	Le Courte 2012	7 (5)/137	0 (0)/137
obrzęk opłucnej i osierdzia	NIL	Le Courte 2012	0 (0)/137	0 (0)/137
obrzęk płuc	NIL	Le Courte 2012	1 (<1)/137	1 (<1)/137
krwawienia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego	NIL	Le Courte 2012	0 (0)/137	0 (0)/137
krwawienia w obrębie przewodu pokarmowego	NIL	Le Courte 2012	1 (1)/137	1 (<1)/137

NIL - nilotynib.

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 15 mies. obserwacji w ramach badania Kantarjian 2009 do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych dazatynibem związanych z lekiem zalicza się (Tab. 107):

- niedokrwistość (występowała u 99% pacjentów),
- małopłytkowość (występowała u 88% pacjentów),
- neutropenię (występowała u 84% pacjentów),
- leukopenię (występowała u 82% pacjentów),
- zatrzymanie płynów (występowało u 34% pacjentów),
- biegunkę (występowała u 31% pacjentów).

Zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia związane z lekiem występowały z częstością $\leq 64\%$ ($\leq 8\%$ nie licząc cytopenii). Najczęściej występującymi zdarzeniami 3-4. stopnia związanymi z lekiem były (Tab. 107):

- małopłytkowość (występowała u 64% pacjentów),
- neutropenia (występowała u 59% pacjentów),
- niedokrwistość (występowała u 48% pacjentów),
- leukopenię (występowała u 45% pacjentów),
- zatrzymanie płynów (występowało u 8% pacjentów),
- krwotok (występował u 8% pacjentów).

Szczegółowe wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych występujących po 15 mies. obserwacji u chorych przyjmujących dazatynib (Kantarjian 2009) w leczeniu fazy akceleracji PBSz zaprezentowano w Tab. 107.

Tab. 107. Analiza bezpieczeństwa DAS w fazie akceleracji PBSz - zdarzenia niepożądane związane z dazatyribem (mediana okresu obserwacji 15 mies.).

Punkt końcowy	Interwencja	Publikacja	Ogółem, n (%) / N	Ogółem, 3-4. stopnia, n (%) / N
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane				
biegunka	DAS	Kantarjian 2009	49 (31)/157	4 (3)/157
zatrzymanie płynów	DAS	Kantarjian 2009	53 (34)/157	12 (8)/157
wysięk w opłucnej	DAS	Kantarjian 2009	31 (20)/157	11 (7)/157
obrzęk powierzchniowy	DAS	Kantarjian 2009	28 (18)/157	1 (1)/157
inne zatrzymanie płynów	DAS	Kantarjian 2009	7 (4)/157	2 (1)/157
nudności	DAS	Kantarjian 2009	30 (19)/157	1 (1)/157
ból głowy	DAS	Kantarjian 2009	43 (27)/157	2 (1)/157
zmęczenie	DAS	Kantarjian 2009	30 (19)/157	3 (2)/157
wymioty	DAS	Kantarjian 2009	18 (11)/157	1 (1)/157
gorączka	DAS	Kantarjian 2009	18 (11)/157	3 (2)/157
duszność	DAS	Kantarjian 2009	32 (20)/157	5 (3)/157
krwotok	DAS	Kantarjian 2009	41 (26)/157	13 (8)/157
krwawienie z przewodu pokarmowego	DAS	Kantarjian 2009	13 (8)/157	9 (6)/157
inne krwawienie	DAS	Kantarjian 2009	30 (19)/157	3 (2)/157
kaszel	DAS	Kantarjian 2009	12 (8)/157	0 (0)/157
wysypka	DAS	Kantarjian 2009	23 (15)/157	0 (0)/157
ból mięśni	DAS	Kantarjian 2009	11 (7)/157	1 (1)/157
ból stawów	DAS	Kantarjian 2009	15 (10)/157	0 (0)/157
ból mięśniowo-szkieletowy	DAS	Kantarjian 2009	18 (11)/157	0 (0)/157
gorączka neutropeniczna	DAS	Kantarjian 2009	6 (4)/157	6 (4)/157

Punkt końcowy	Interwencja	Publikacja	Ogółem, n (%) / N	Ogółem, 3-4. stopnia, n (%) / N
zakażenie	DAS	Kantarjian 2009	16 (10) / 157	9 (6) / 157
cytopenia				
niedokrwistość	DAS	Kantarjian 2009	154 (99) / 155	74 (48) / 155
leukopenia	DAS	Kantarjian 2009	127 (82) / 155	69 (45) / 155
neutropenia	DAS	Kantarjian 2009	130 (84) / 155	91 (59) / 155
małopłytkowość	DAS	Kantarjian 2009	137 (88) / 155	99 (64) / 155

DAS - dazatynib.

6.2.2 Nieprawidłowości w hematologicznych pomiarach laboratoryjnych

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 48 mies. obserwacji w ramach badania Gambacorti-Passerini 2015 nieprawidłowości hematologiczne występowały często u chorych leczonych bosutynibem. Najczęściej występującymi nieprawidłowościami hematologicznymi były (Tab. 108):

- niedokrwistość (występowała u 99% pacjentów),
- trombocytopenia (występowała u 81% pacjentów),
- neutropenia (występowała u 63% pacjentów).

Nieprawidłowości hematologiczne 3-4. stopnia występowały rzadziej (wszystkie poszczególne z częstością poniżej 50% pacjentów) - Tab. 108:

- trombocytopenia (występowała u 49% pacjentów),
- niedokrwistość (występowała u 35% pacjentów),
- neutropenia (występowała u 23% pacjentów).

Szczegółowe wyniki dotyczące nieprawidłowości w hematologicznych pomiarach laboratoryjnych występujących po ≥ 48 mies. obserwacji u chorych przyjmujących bosutynib (Gambacorti-Passerini 2015) w leczeniu fazy akceleracji PBSz zaprezentowano w Tab. 108.

Tab. 108. Analiza bezpieczeństwa BOS w fazie akceleracji PBSz - nieprawidłowości w hematologicznych pomiarach laboratoryjnych (mediana okresu obserwacji ≥ 4 lata).

Punkt końcowy	Interwencja	Publikacja	Ogółem, n (%) / N	Ogółem, 3-4. stopnia, n (%) / N
niedokrwistość	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	78 (99) / 79	28 (35) / 79
trombocytopenia	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	64 (81) / 79	39 (49) / 79
neutropenia	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	50 (63) / 79	18 (23) / 79
leukopenia	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	39 (49) / 79	11 (14) / 79
limfopenia	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	38 (48) / 79	12 (15) / 79

BOS - bosutynib.

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 24 mies. obserwacji w ramach badania Le Courte 2012 nieprawidłowości hematologiczne występowały często u chorych leczonych bosutynibem. Raportowano następujące nieprawidłowości hematologiczne (Tab. 109):

- trombocytopenia (występowała u 67% pacjentów),
- neutropenia (występowała u 64% pacjentów),
- niedokrwistość (występowała u 59% pacjentów).

Nieprawidłowości hematologiczne 3-4. stopnia występowały rzadziej (wszystkie poszczególne z częstością \leq 42% pacjentów) - Tab. 109:

- trombocytopenia (występowała u 42% pacjentów),
- neutropenia (występowała u 42% pacjentów),
- niedokrwistość (występowała u 27% pacjentów).

Szczegółowe wyniki dotyczące nieprawidłowości w hematologicznych pomiarach laboratoryjnych występujących po 24 mies. obserwacji u chorych przyjmujących nilotynib (Le Courte 2012) w leczeniu fazy akceleracji PBSz zaprezentowano w Tab. 109.

Nie raportowano hematologicznych nieprawidłowości laboratoryjnych u chorych przyjmujących dazatynib w leczeniu fazy akceleracji PBSz.

Tab. 109. Analiza bezpieczeństwa NIL w fazie akceleracji PBSz - nieprawidłowości w hematologicznych pomiarach laboratoryjnych (mediana okresu obserwacji 24 mies.).

Punkt końcowy	Interwencja	Publikacja	Ogółem, n (%) / N	Ogółem, 3-4. stopnia, n (%) / N
niedokrwistość	NIL	Le Courte 2012	81 (59) / 137	37 (27) / 137
neutropenia	NIL	Le Courte 2012	88 (64) / 137	58 (42) / 137
trombocytopenia	NIL	Le Courte 2012	92 (67) / 137	58 (42) / 137

NIL - nilotynib.

6.2.3 Nieprawidłowości w biochemicznych pomiarach laboratoryjnych

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 48 mies. obserwacji w ramach badania Gambacorti-Passerini 2015 nieprawidłowości laboratoryjne poza hematologicznymi występowały często u chorych leczonych bosutynibem. Do najczęściej występujących nieprawidłowości w pomiarach biochemicznych zaliczano (Tab. 110):

- podwyższony poziom ALAT (występował u 46% pacjentów),
- podwyższony poziom AspAT (występował u 43% pacjentów),
- hipokalcemia (występowała u 41% pacjentów),

Biochemiczne nieprawidłowości laboratoryjne 3-4. stopnia występowały znacznie rzadziej (wszystkie poszczególne z częstością poniżej 10% pacjentów). Do najczęściej występujących zaliczały się (Tab. 110):

- podwyższony poziom ALAT (występował u 9% pacjentów),
- hiperglikemia (występowała u 9% pacjentów),
- hipofosfatemia (występowała u 8% pacjentów).

Szczegółowe wyniki dotyczące nieprawidłowości w biochemicznych pomiarach laboratoryjnych występujących po ≥ 48 mies. obserwacji u chorych przyjmujących bosutynib (Gambacorti-Passerini 2015) w leczeniu fazy akceleracji PBSz zaprezentowano w Tab. 110.

Tab. 110. Analiza bezpieczeństwa BOS w fazie akceleracji PBSz - inne nieprawidłowości laboratoryjne występujące z częstością $\geq 30\%$ (okres obserwacji ≥ 48 mies.).

Punkt końcowy	Interwencja	Publikacja	Ogółem, n (%) / N	Ogółem, 3-4. stopnia, n (%) / N
hipokalcemia	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	32 (41)/79	4 (5)/79
podwyższone stężenie fosfatazy alkalicznej	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	30 (38)/79	1 (1)/79
hiperglikemia	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	30 (38)/79	7 (9)/79
podwyższone INR	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	31 (39)/79	2 (3)/79
podwyższone stężenie ALAT	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	36 (46)/79	7 (9)/79
podwyższone stężenie AspAT	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	34 (43)/79	4 (5)/79
podwyższone stężenie kreatyniny	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	25 (32)/79	0 (0)/79
hipofosfatemia	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	30 (38)/79	6 (8)/79
podwyższony PPT	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	26 (33)/79	2 (3)/79
hipokaliemia	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	18 (22)/79	3 (4)/79
wydłużony czas protrombinowy	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	23 (29)/79	2 (3)/79
hiponatremia	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	16 (20)/79	3 (4)/79
hipoalbuminemia	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	18 (23)/79	0 (0)/79

ALAT - aminotransferaza alaninowa; AspAT - aminotransferaza asparaginianowa; BOS - bosutynib; INR - międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. *International Normalized Ratio*, INR); PPT - czas częściowej tromboplastyny.

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 24 mies. obserwacji w ramach badania Le Courte 2012 biochemiczne nieprawidłowości laboratoryjne występowały często u chorych leczonych nilotynibem. Do najczęściej występujących nieprawidłowości w pomiarach biochemicznych zaliczano (Tab. 111):

- hiperglikemię (występowała u 73% pacjentów),
- podwyższony poziom bilirubiny (występował u 69% pacjentów),
- podwyższony poziom AspAT (występowała u 60% pacjentów),
- hipokalcemię (występowała u 57% pacjentów),
- hipofosfatemię (występowała u 52% pacjentów).

Mimo krótszego okresu obserwacji częstości występowania powyższych zdarzeń były wyższe niż u chorych przyjmujących bosutynib (Gambacorti-Passerini 2015 - Tab. 110).

Biochemiczne nieprawidłowości laboratoryjne 3-4. stopnia występowały znacznie rzadziej (poszczególne z częstością poniżej 20% pacjentów). Do najczęściej występujących w grupie nilotynibu zaliczały się (Tab. 111):

- podwyższony poziom lipazy (występował u 18% pacjentów),
- hipofosfatemia (występowała u 15% pacjentów),
- podwyższony poziom bilirubiny (występował u 9% pacjentów).

Pomimo krótszego okresu obserwacji częstości występowania powyższych zdarzeń były wyższe niż u chorych przyjmujących bosutynib (Gambacorti-Passerini 2015 - Tab. 110).

Szczegółowe wyniki dotyczące nieprawidłowości w biochemicznych pomiarach laboratoryjnych występujących po 24 mies. obserwacji u chorych przyjmujących nilotynib (Le Courte 2012) w leczeniu fazy akceleracji PBSz zaprezentowano w Tab. 111.

Nie raportowano biochemicznych nieprawidłowości laboratoryjnych u chorych przyjmujących dazatynib w leczeniu fazy akceleracji PBSz.

Tab. 111. Analiza bezpieczeństwa NIL w fazie akceleracji PBSz - biochemiczne nieprawidłowości laboratoryjne (mediana okresu obserwacji 24 mies.).

Punkt końcowy	Interwencja	Publikacja	Ogółem, n (%) / N	Ogółem, 3-4. stopnia, n (%) / N
podwyższony poziom ALAT	NIL	Le Courte 2012	52 (38)/137	3 (2)/137
podwyższony poziom AspAT	NIL	Le Courte 2012	82 (60)/137	5 (4)/137
podwyższony poziom bilirubiny	NIL	Le Courte 2012	95 (69)/137	12 (9)/137
podwyższony poziom kreatyniny	NIL	Le Courte 2012	33 (24)/137	1 (≤1)/137
hiperglikemia	NIL	Le Courte 2012	100 (73)/137	8 (6)/137
hipokalcemia	NIL	Le Courte 2012	78 (57)/137	7 (5)/137
hipomagnezemia	NIL	Le Courte 2012	18 (13)/137	0 (0)/137
hipofosfatemia	NIL	Le Courte 2012	71 (52)/137	21 (15)/137
podwyższony poziom lipazy	NIL	Le Courte 2012	59 (43)/137	25 (18)/137

ALAT - aminotransferaza alaninowa; AspAT - aminotransferaza asparaginianowa; NIL - nilotynib.

6.3 Faza kryzy blastycznej PBSz

Do analizy bezpieczeństwa włączono 172 chorych, z czego 64 chorych przyjmowało bosutynib (36 chorych w II rzucie i 28 chorych w \geq III rzucie), a 108 - dazatynib (II rzut; do analizy włączono chorych przyjmujących lek w dawce zgodnej z ChPL - 140 mg/d w fazie kryzy blastycznej). Nie odnaleziono badań oceniających bezpieczeństwo nilotynibu w fazie kryzy blastycznej PBSz.

6.3.1 Zdarzenia niepożądane

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po \geq 48 mies. obserwacji w ramach badania Gambacorti-Passerini 2015 do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych bosutynibem zalicza się (Tab. 112):

- biegunkę (występowała u 64% pacjentów),
- nudności (występowały u 50% pacjentów),
- wymioty (występowały u 42% pacjentów).

Zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia występowały z częstością \leq 36% (\leq 8% nie licząc cytopenii). Najczęściej występującymi zdarzeniami 3-4. stopnia były (Tab. 112):

- trombocytopenia (występowała u 36% pacjentów),
- neutropenia (występowała u 25% pacjentów),
- niedokrwistość (występowała u 20% pacjentów),
- leukopenia (występowała u 19% pacjentów),
- zapalenie płuc (występowało u 8% pacjentów).

Szczegółowe wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych występujących po \geq 48 mies. obserwacji u chorych przyjmujących bosutynib (Gambacorti-Passerini 2015) w leczeniu fazy kryzy blastycznej PBSz zaprezentowano w Tab. 112.

Tab. 112. Analiza bezpieczeństwa BOS w fazie blastycznej PBSz - zdarzenia niepożądane (mediana okresu obserwacji ≥ 4 lata).

Punkt końcowy	Interwencja	Publikacja	Ogółem, n (%) / N	Ogółem, 3-4. stopnia, n (%) / N
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane występujące u ≥ 10% chorych				
biegunka	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	41 (64)/64	3 (5)/64
nudności	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	32 (50)/64	1 (2)/64
wymioty	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	27 (42)/64	2 (3)/64
gorączka	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	25 (39)/64	2 (3)/64
wysypka	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	20 (31)/64	2 (3)/64
ból brzucha	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	12 (19)/64	2 (3)/64
zmęczenie	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	12 (19)/64	3 (5)/64
ból głowy	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	13 (20)/64	4 (6)/64
kaszel	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	8 (13)/64	0 (0)/64
duszność	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	12 (19)/64	2 (3)/64
zaparcia	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	9 (14)/64	1 (2)/64
ból stawów	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	8 (13)/64	0 (0)/64
zapalenie płuc	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	9 (14)/64	5 (8)/64
zawroty głowy	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	8 (13)/64	0 (0)/64
zmniejszenie apetytu	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	12 (19)/64	0 (0)/64
ból górnej części brzucha	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	7 (11)/64	2 (3)/64
ból kości	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	7 (11)/64	2 (3)/64
Hematologiczne zdarzenia niepożądane występujące u ≥ 10% chorych				

Punkt końcowy	Interwencja	Publikacja	Ogółem, n (%) / N	Ogółem, 3-4. stopnia, n (%) / N
trombocytopenia	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	24 (38)/64	23 (36)/64
niedokrwistość	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	19 (30)/64	13 (20)/64
neutropenia	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	17 (27)/64	16 (25)/64
leukopenia	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	12 (19)/64	12 (19)/64
Naczyniowe zdarzenia niepożądane występujące u ≥ 1 pacjenta				
nadciśnienie	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	2 (3)/64	1 (2)/64
krwotok mózgowy	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	1 (2)/64	0 (0)/64
krwotok podpajęczynówkowy	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	1 (2)/64	0 (0)/64
udar naczyniowy mózgu	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	1 (2)/64	0 (0)/64
krwotok wewnątrzkomorowy	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	1 (2)/64	1 (2)/64
objaw Raynaud'a	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	1 (2)/64	0 (0)/64
zakrzepica	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	1 (2)/64	0 (0)/64

BOS - bosutynib.

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 24 mies. obserwacji w ramach badania Saglio 2010 do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych dazatynibem związanych z lekiem zalicza się (Tab. 113):

- niedokrwistość (występowała u 98% pacjentów),
- trombocytopenia (występowała u 94% pacjentów),
- neutropenia (występowała u 91% pacjentów),
- leukocytopenia (występowała u 86% pacjentów),
- zatrzymanie płynów (występowało u 30% pacjentów).

Pomimo krótszego okresu obserwacji częstości występowania powyższych zdarzeń były wyższe niż u chorych przyjmujących bosutynib (Gambacorti-Passerini 2015 - Tab. 112).

Zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia związane z lekiem występowały z częstością $\leq 82\%$. Najczęściej występującymi zdarzeniami 3-4. stopnia były (Tab. 113):

- trombocytopenia (występowała u 82% pacjentów),
- neutropenia (występowała u 79% pacjentów),
- niedokrwistość (występowała u 69% pacjentów),
- leukocytopenia (występowała u 67% pacjentów).

Pomimo krótszego okresu obserwacji, częstości występowania powyższych zdarzeń były wyższe niż u chorych przyjmujących bosutynib (Gambacorti-Passerini 2015 - Tab. 112).

Szczegółowe wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych występujących po 24 mies. obserwacji u chorych przyjmujących dazatynib (Saglio 2010) w leczeniu fazy kryzy blastycznej PBSz zaprezentowano w Tab. 113.

Tab. 113. Analiza bezpieczeństwa DAS w fazie blastycznej PBSz – wybrane zdarzenia niepożądane związane z dazatynibem (mediana okresu obserwacji 24 mies.).

Punkt końcowy	Interwencja	Publikacja	Ogółem, n (%) / N	Ogółem, 3-4. stopnia, n (%) / N
zatrzymanie płynów	DAS	Saglio 2010	32 (30)/107	6 (6)/107
wysięk w opłucnej	DAS	Saglio 2010	22 (21)/107	6 (6)/107
obrzęk powierzchniowy	DAS	Saglio 2010	11 (10)/107	0 (0)/107
inne	DAS	Saglio 2010	7 (7)/107	1 (1)/107
biegunka	DAS	Saglio 2010	21 (20)/107	4 (4)/107
ból głowy	DAS	Saglio 2010	18 (17)/107	2 (2)/107
krwawienie	DAS	Saglio 2010	22 (21)/107	10 (9)/107
inne	DAS	Saglio 2010	13 (12)/107	3 (3)/107
krwawienia w obrębie przewodu pokarmowego	DAS	Saglio 2010	10 (9)/107	6 (6)/107
krwawienia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego	DAS	Saglio 2010	1 (1)/107	1 (1)/107
nudności	DAS	Saglio 2010	24 (22)/107	2 (2)/107
zmęczenie	DAS	Saglio 2010	18 (17)/107	2 (2)/107
wysypka	DAS	Saglio 2010	18 (17)/107	1 (1)/107
gorączka neutropeniczna	DAS	Saglio 2010	13 (12)/107	13 (12)/107
neutropenia	DAS	Saglio 2010	96 (91)/105	83 (79)/105
trombocytopenia	DAS	Saglio 2010	99 (94)/105	86 (82)/105
niedokrwistość	DAS	Saglio 2010	103 (98)/105	72 (69)/105
leukocytopenia	DAS	Saglio 2010	90 (86)/105	70 (67)/105

DAS - dazatynib.

6.3.2 Nieprawidłowości w hematologicznych pomiarach laboratoryjnych

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 48 mies. obserwacji w ramach badania Gambacorti-Passerini 2015 nieprawidłowości hematologiczne występowały często u chorych leczonych bosutynibem. Najczęściej występującymi nieprawidłowościami hematologicznymi były (Tab. 114):

- niedokrwistość (występowała u 94% pacjentów),
- trombocytopenia (występowała u 78% pacjentów),
- neutropenia (występowała u 69% pacjentów).

Nieprawidłowości hematologiczne 3-4. stopnia występowały rzadziej (wszystkie poszczególne z częstością $\leq 66\%$) - Tab. 114:

- trombocytopenia (występowała u 66% pacjentów),
- neutropenia (występowała u 58% pacjentów),
- leukopenia (występowała u 44% pacjentów).

Szczegółowe wyniki dotyczące nieprawidłowości w hematologicznych pomiarach laboratoryjnych występujących po ≥ 48 mies. obserwacji u chorych przyjmujących bosutynib (Gambacorti-Passerini 2015) w leczeniu fazy kryzy blastycznej PBSz zaprezentowano w Tab. 114.

W badaniu oceniającym bezpieczeństwo dazatynibu w fazie kryzy blastycznej PBSz nie raportowano nieprawidłowości w hematologicznych pomiarach laboratoryjnych.

Tab. 114. Analiza bezpieczeństwa BOS w fazie blastycznej PBSz - nieprawidłowości w hematologicznych pomiarach laboratoryjnych (okres obserwacji ≥ 4 lata).

Punkt końcowy	Interwencja	Publikacja	Ogółem, n (%) / N	Ogółem, 3-4. stopnia, n (%) / N
niedokrwistość	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	60 (94) / 64	25 (39) / 64
trombocytopenia	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	50 (78) / 64	42 (66) / 64
neutropenia	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	44 (69) / 64	37 (58) / 64
leukopenia	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	42 (66) / 64	28 (44) / 64
limfopenia	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	39 (61) / 64	18 (28) / 64

BOS - bosutynib.

6.3.3 Nieprawidłowości w biochemicznych pomiarach laboratoryjnych

Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 48 mies. obserwacji w ramach badania Gambacorti-Passerini 2015 nieprawidłowości laboratoryjne poza hematologicznymi występowały często u chorych leczonych bosutynibem. Do najczęściej występujących nieprawidłowości w pomiarach biochemicznych zaliczano (Tab. 115):

- hipokalcemia (występowała u 55% pacjentów),
- podwyższone INR (występowało u 47% pacjentów),
- hiperglikemia (występowała u 41% pacjentów),

Biochemiczne nieprawidłowości laboratoryjne 3-4. stopnia występowały znacznie rzadziej (wszystkie poszczególne z częstością poniżej 10%). Do najczęściej występujących zaliczały się (Tab. 115):

- niedobór sodu we krwi (występowała u 9% pacjentów),
- hipofosfatemia (występowała u 6% pacjentów),
- hipokaliemia (występowała u 6% pacjentów).

Szczegółowe wyniki dotyczące nieprawidłowości w biochemicznych pomiarach laboratoryjnych występujących po ≥ 48 mies. obserwacji u chorych przyjmujących bosutynib (Gambacorti-Passerini 2015) w leczeniu fazy kryzy blastycznej PBSz zaprezentowano w Tab. 115.

W badaniu oceniającym bezpieczeństwo dazatynibu w fazie kryzy blastycznej PBSz nie raportowano nieprawidłowości w hematologicznych pomiarach laboratoryjnych.

Tab. 115. Analiza bezpieczeństwa BOS w fazie blastycznej PBSz - inne nieprawidłowości laboratoryjne występujące z częstością $\geq 30\%$ (okres obserwacji ≥ 48 mies.).

Punkt końcowy	Interwencja	Publikacja	Ogółem, n (%) / N	Ogółem, 3-4. stopnia, n (%) / N
hipokalcemia	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	35 (55)/64	3 (5)/64
podwyższone stężenie fosfatazy alkalicznej	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	25 (39)/64	1 (2)/64
hiperglikemia	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	26 (41)/64	2 (3)/64
podwyższone INR	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	30 (47)/64	0 (0)/64
podwyższone stężenie ALAT	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	20 (31)/64	1 (2)/64
podwyższone stężenie AspAT	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	19 (30)/64	1 (2)/64
podwyższone stężenie kreatyniny	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	22 (34)/64	1 (2)/64
hipofosfatemia	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	17 (27)/64	4 (6)/64
podwyższone PPT	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	21 (33)/64	2 (3)/64
hipokaliemia	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	22 (34)/64	4 (6)/64
wydłużony czas protrombinowy	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	10 (16)/64	0 (0)/64
niedobór sodu we krwi	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	22 (34)/64	6 (9)/64
hipoalbuminemia	BOS	Gambacorti-Passerini 2015	24 (38)/64	2 (3)/64

ALAT - aminotransferaza alaninowa; AspAT - aminotransferaza asparaginianowa; BOS - bosutynib; INR - międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. *International Normalized Ratio*, INR); PPT - czas częściowej tromboplastyny.

7 Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy skuteczności i bezpieczeństwa bosutynibu we wnioskowanym wskazaniu jest brak badań z grupami kontrolnymi umożliwiającymi ilościowe porównanie bezpośrednio lub pośrednio bosutynibu z wybranymi komparatorami. Z tego powodu możliwe do przeprowadzenia było jedynie porównanie jakościowe.

Siła dowodów płynących z włączonych do przeglądu badań bez grupy kontrolnej jest wysoka – wszystkie otrzymały po 7-8 punktów w skali NICE, przy czym należy pamiętać o opisowym charakterze badań, które z definicji są znacznie niższej jakości niż badania kontrolowane, zwłaszcza randomizowane kontrolowane badania kliniczne. Wszystkie włączone do analizy badania RCT (badania dla dazatynibu) charakteryzowały się niską jakością – otrzymały po 2 pkt w skali Jadad. Opis zastosowanych metod randomizacji uznano za niewystarczający, ponadto badania miały charakter otwarty. Jedynie opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania uznano za prawidłowy i wystarczający. Ponieważ w badaniach RCT dla dazatynibu grupy kontrolne stanowił dazatynib podawany w różnych dawkach, w przypadku wyboru konkretnej dawki dazatynibu jakość danych dla tego ramienia będzie zbliżona do jakości danych przedstawionych w badaniach jednoramiennych dla bosutynibu i nilotynibu. W związku z tym można przyjąć, że jakość badań dla bosutynibu oraz dazatynibu i nilotynibu jest porównywalna.

Za ograniczenie analizy można uznać dostępność tylko jednego badania klinicznego oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo bosutynibu w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej – badanie Cortes 2011. Z drugiej strony jest to duże badanie o długim okresie obserwacji obejmujące analizę skuteczności i bezpieczeństwa bosutynibu w różnych subpopulacjach (fazach i rzutach leczenia), które zdobyło 7/8 punktów w skali NICE, podczas gdy dla dazatynibu odnaleziono po 1 badaniu dla każdej fazy PBSz, a nilotynibu - 1 badanie w fazie przewlekłej i 1 badanie w fazie akceleracji.

Istotnym ograniczeniem jest również okres obserwacji w badaniach obejmujących pacjentów w fazie akceleracji i w fazie kryzy blastycznej choroby – większość danych w badaniu Cortes 2011 obejmuje okres ≥ 4 lat, podczas gdy w badaniach oceniających dazatynib i nilotynib analizy wykonywano wcześniej (po 15 i 24 mies.). Ograniczenie to utrudnia porównywanie wyników klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa bosutynibu oraz dazatynibu i nilotynibu.

Wiele wyników w fazie akceleracji i w fazie kryzy blastycznej w badaniu Cortes 2011 podawano dla bosutynibu stosowanego w II rzucie leczenia i w \geq III rzucie leczenia łącznie, co również stanowi ograniczenie, ponieważ w badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo dazatynibu i nilotynibu pacjenci przyjmowali inhibitory TKI w II rzucie leczenia.

Zastrzeżenia może budzić również niewielka liczebność populacji chorych leczonych zarówno bosutynibem, jak i dazatynibem i nilotynibem, zwłaszcza w fazie akceleracji i kryzy blastycznej. Małą liczebność grup w poszczególnych badaniach można uzasadnić uwzględniając specyfikę schorzenia i częstość jego występowania. Mając na uwadze fakt, że PBSz jest chorobą rzadką,⁴ a badaną populację stanowią pacjenci w zaawansowanej postaci choroby, można stwierdzić, że analizie poddano stosunkowo liczne populacje chorych.

Pomimo wskazanych ograniczeń analizy utrudniających interpretację wyników, eksperci uznają równoważność terapeutyczną TKI drugiej generacji (patrz załącznik do wniosku refundacyjnego), co ma również odzwierciedlenie w wytycznych klinicznych.³³

8 Dyskusja

Dnia 1 marca 2016 r. wykonano przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination*, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień, a także strony internetowej producenta leku (www.pfizer.com). Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. W ramach przeglądu zidentyfikowano 6 opublikowanych badań spełniających kryteria kwalifikacji do niniejszego przeglądu systematycznego. Jakość badań włączonych do opracowania oceniano przy pomocy skali NICE (badania bez grupy kontrolnej) oraz Jadad (badania RCT). Dane ekstrahowano za pomocą skonstruowanego wcześniej formularza.

Brak możliwości przeprowadzenia ilościowego porównania pomiędzy bosutynibem oraz dazatynibem i nilotynibem w leczeniu PBSz spowodowało włączenie do niniejszego przeglądu systematycznego dowodów z niższego poziomu wiarygodności i wykonanie jakościowego porównania analizowanych opcji terapeutycznych. Wszystkie włączone do analizy badania były otwartymi badaniami bez grupy kontrolnej (badania oceniające skuteczność dazatynibu były randomizowanymi badaniami dostosowania dawki), które przeprowadzono w populacji dorosłych chorych z przewlekłą białaczką szpikową nieskutecznie leczonych imatynibem lub po nietolerancji imatynibu.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa TKI drugiej generacji stosowanych w II rzucie leczenia włączono 776 chorych w fazie przewlekłej PBSz, z czego 288 chorych przyjmowało bosutynib, 321 - nilotynib, a 167 - dazatynib (do analizy włączono chorych przyjmujących lek w dawce zgodnej z ChPL - 100 mg/d w fazie przewlekłej). Dodatkowo do analizy skuteczności i bezpieczeństwa bosutynibu włączono 118 chorych stosujących lek w III rzucie leczenia (w tym 3 pacjentów w IV rzucie leczenia PBSz).

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa TKI drugiej generacji stosowanych w fazie akceleracji PBSz włączono 374 chorych, z czego 79 chorych przyjmowało bosutynib (49 chorych w II rzucie i 30 chorych w \geq III rzucie), 137 - nilotynib, a 158 - dazatynib (do analizy włączono chorych przyjmujących lek w dawce zgodnej z ChPL - 140 mg/d w fazie akceleracji).

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa TKI drugiej generacji stosowanych w fazie kryzy blastycznej PBSz włączono 172 chorych, z czego 64 chorych przyjmowało bosutynib (36 chorych w II rzucie i 28 chorych w \geq III rzucie), a 108 - dazatynib (do analizy włączono chorych przyjmujących lek w dawce zgodnej z ChPL - 140 mg/d w fazie blastycznej). Nie zidentyfikowano badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo nilotynibu w leczeniu fazy kryzy blastycznej PBSz.

Małą liczebność grup w poszczególnych badaniach, zwłaszcza w fazie akceleracji i fazie kryzy blastycznej, można uzasadnić uwzględniając specyfikę schorzenia i częstość jego

występowania. Mając na uwadze fakt, że PBSz jest chorobą rzadką,⁴ a badaną populację stanowią pacjenci w zaawansowanej postaci choroby, można stwierdzić, że analizie poddano stosunkowo liczne populacje chorych.

Stosowanie bosutynibu w II i III rzucie terapii wiązało się z uzyskiwaniem dobrych odpowiedzi na leczenie: cytogenetycznych, hematologicznych i molekularnych. Najlepsze odpowiedzi uzyskiwano wśród chorych z nietolerancją imatynibu. Również profil bezpieczeństwa bosutynibu był akceptowalny w każdej fazie PBSz. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane ograniczały się głównie do reakcji ze strony układu pokarmowego.

Bosutynib wykazał podobny profil skuteczności do dazatynibu i nilotynibu – numeryczne wyniki dotyczące zgonów, przeżycia całkowitego, przeżycia bez progresji choroby lub zgonu i odpowiedzi na leczenie: cytogenetycznej, hematologicznej i molekularnej w większości przypadków były do siebie zbliżone (mieściły się w wąskich zakresach dla wszystkich TKI drugiej generacji).

W fazie przewlekłej PBSz odsetki chorych, którzy przeżyli 2 lata dla wszystkich TKI drugiej generacji stosowanych w II rzucie leczenia w analizowanych badaniach mieściły się w zakresie od 87% do 91% (w przypadku chorych stosujących bosutynib odsetek wyniósł 91%). W fazie akceleracji odsetki te mieściły się w zakresie od 63% do 70% (70% w przypadku chorych stosujących bosutynib), a w fazie kryzy blastycznej - w zakresie od 21% do 42% (42% w przypadku chorych stosujących bosutynib).

W fazie przewlekłej odsetki chorych, którzy przeżyli 2 lata bez progresji choroby lub zgonu dla TKI drugiej generacji stosowanych w II rzucie leczenia w analizowanych badaniach mieściły się w przedziale od 64% do 81% (w przypadku chorych stosujących bosutynib odsetek wyniósł 81%). W fazie akceleracji odsetki te mieściły się w zakresie od 44% do 51% (44% w przypadku chorych stosujących bosutynib), a w fazie kryzy blastycznej - w zakresie od 7% do 11% (7% w przypadku chorych stosujących bosutynib).

W fazie przewlekłej odsetki chorych z CCyR po 2 latach badań mieściły się w przedziale od 44% do 50% (w przypadku chorych stosujących bosutynib odsetek wyniósł 48%), a odsetki CHR w zakresie od 85% do 92% (85% w przypadku chorych stosujących bosutynib). Wiarygodne porównanie odsetków odpowiedzi na leczenie w fazie akceleracji i fazie kryzy blastycznej było niemożliwe ze względu na raportowanie wyników badań w różnych okresach obserwacji.

Istotne różnice zaobserwowano w profilach bezpieczeństwa TKI drugiej generacji.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (z wyłączeniem cytopenii) występujących podczas stosowania bosutynibu zaliczono biegunkę, nudności, wysypkę oraz wymioty, przy czym zdarzenia te występowały na początku leczenia, były przejściowe o niskim stopniu nasilenia (niewielki odsetek zdarzeń 3.-4. stopnia) i często ustępowały samoistnie, ewentualnie w wyniku leczenia wspomagającego lub

dostosowania dawki bosutynibu. W przypadku stosowania dazatynibu do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (z wyłączeniem cytopenii) należały ból głowy, ból mięśniowo-szkieletowy, infekcje, zatrzymanie płynów oraz biegunka, natomiast najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi (z wyłączeniem cytopenii) u chorych leczonych nilotynibem była wysypka, świąd, nudności oraz zmęczenie. Ponadto, wiele zdarzeń niepożądanych raportowanych dla poszczególnych TKI drugiej generacji z dużymi częstościami występowania nie było raportowanych dla innych TKI drugiej generacji.

Laboratoryjne nieprawidłowości hematologiczne występowały bardzo często we wszystkich badaniach włączonych do przeglądu. Neutropenia i leukopenia w fazie przewlekłej występowały rzadziej w badaniu oceniającym bosutynib niż dazatynib (odpowiednio: 17% i 8% dla bosutynibu i 36% i 18% dla dazatynibu). W badaniu Kantarjian 2007 (nilotynib) raportowano jedynie nieprawidłowości w hematologicznych pomiarach laboratoryjnych związane z badanym lekiem, jednak na podstawie raportowanych wyników można stwierdzić, że neutropenia i trombocytopenia 3-4. stopnia występowały częściej u pacjentów leczonych nilotynibem niż u pacjentów leczonych bosutynibem w badaniu Cortes 2011.

Na istotne różnice w profilach bezpieczeństwa leków wskazują również rejestry zdarzeń niepożądanych po wprowadzeniu leku do obrotu. **Zgodnie z europejską bazą danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków²⁹ większość zdarzeń u chorych leczonych bosutynibem dotyczyła zaburzeń układu pokarmowego. Dla porównania, w przypadku dazatynibu zdecydowanie przeważały zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, natomiast w przypadku nilotynibu były to zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.**

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W przeglądzie systematycznym Douxfils 2016 wykazano zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z zamykaniem naczyń krwionośnych u chorych leczonych dazatynibem, nilotynibem i ponatynibem w porównaniu do imatynibu, natomiast brak istotnych statystycznie różnic w przypadku bosutynibu.³¹ Na niższą w porównaniu do innych TKI drugiej generacji częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, nawet w przypadku długotrwałego stosowania bosutynibu, wskazują autorzy analizy retrospektywnej badania Cortes 2011 oraz BELA (pacjenci z nowo rozpoznaną PBSz w fazie przewlekłej stosujący bosutynib vs imatynib w I rzucie). Co więcej, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie bosutynibu w porównaniu do grupy imatynibu w badaniu BELA. W Tab. 116 i Tab. 117 przedstawiono częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych występujących u chorych leczonych bosutynibem w II rzucie i kolejnych rzutach leczenia PBSz oraz ich

charakterystykę i leczenie.³² W niniejszym przeglądzie systematycznym również wykazano, że zdarzenia sercowo-naczyniowe podczas leczenia bosutynibem występowały jedynie u pojedynczych chorych (rozdz. 6.2.1).

Tab. 116. Analiza retrospektywna częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych leczonych bosutynibem (N=570) w badaniu Cortes 2011.³²

Zdarzenia niepożądane	Ogółem	≥ 3. stopnia
Częstość występowania TEAEs skorygowana o czas ekspozycji na lek		
naczyniowe TEAEs	0,037	0,022
sercowe TEAEs	0,050	0,021
Częstość występowania TEAEs, n (%)		
naczyniowe TEAEs	44 (7,7)	27 (4,7)
sercowe TEAEs	59 (10,4)	26 (4,6)
Zaburzenia mózgowo-naczyniowe		
zaburzenia naczyniowe ośrodkowego układu nerwowego	13 (2,3)	9 (1,6)
Zaburzenia sercowo-naczyniowe		
zaburzenia tętnicy wieńcowej	24 (4,2)	17 (3,0)
Zaburzenia naczyń obwodowych		
zaburzenia naczyniowe	12 (2,1)	2 (0,4)
- miażdżyca, zwężenie naczyń, niewydolność naczyniowa i martwica	8 (1,4)	1 (0,2)
- zatorowość i zakrzepica płucna	5 (0,9)	1 (0,2)
- inne zaburzenia naczyniowe	1 (0,2)	0 (0,0)
Zdarzenia związane z nadciśnieniem		
Badania serca i naczyń (z wyjątkiem testów enzymatycznych)	4 (0,7)	1 (0,2)
Zaburzenia naczyniowe związane z nadciśnieniem	42 (7,4)	14 (2,5)
Ocena pracy serca		
zaburzenia serca	56 (9,8)	26 (4,6)
- zaburzenia rytmu serca	39 (6,8)	12 (2,1)
- niewydolność serca	25 (4,4)	16 (2,8)
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania prowadzące do zgonu	0 (0,0)	0 (0,0)
badania serca i naczyń (z wyjątkiem testów enzymatycznych)	4 (0,7)	1 (0,2)
Zaburzenia osierdzia		
zaburzenia osierdzia	24 (4,2)	10 (1,8)

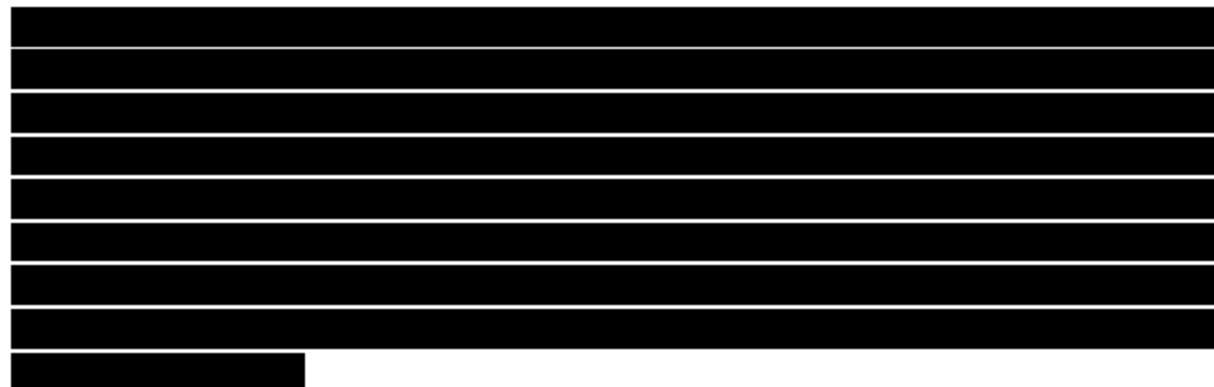
TEAEs - zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia.

Tab. 117. Charakterystyka i leczenie zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych leczonych bosutynibem (N=570) w badaniu Cortes 2011.³²

Zdarzenia niepożądane	Sercowe	Naczyniowe
Pacjenci, u których wystąpiło zdarzenie, n (%)	59 (10,4)	44 (7,7)
- ciężkie	23 (4,0)	29 (5,1)
- prowadzące do przerwania leczenia	5 (0,9)	5 (0,9)
- związane z leczeniem	16 (2,8)	5 (0,9)
Liczba zdarzeń na pacjenta, mediana (zakres)	1 (1-7)	1 (1-12)
Maksymalny stopień toksyczności, n (%)		
1	15 (2,6)	7 (1,2)
2	18 (3,2)	10 (1,8)
3	17 (3,0)	11 (1,9)
4	6 (1,1)	7 (1,2)
5	3 (0,5)	9 (1,6)
Skutek, n (%)		
zgon	3 (5,1)	9 (20,5)
utrzymujące się zdarzenie	19 (32,2)	17 (38,6)
wyleczone zdarzenie	37 (62,7)	18 (40,9)
Zmiana leczenia, n (%)		
Czasowo wstrzymane	12 (20,3)	6 (13,6)
- brak ponownego stosowania leku/przerwanie leczenia	2/12 (16,7)	0 (0,0)
- ponowne stosowanie leku	10/12 (83,3)	6/6 (100,0)
pomyślne	9/10 (90,0)	6/6 (100,0)
kolejne/utrzymujące się zdarzenie	5/9 (55,6)	2/6 (33,3)
brak kolejnego zdarzenia	4/9 (44,4)	4/6 (66,7)
Redukcja dawki leku	3 (5,1)	1 (2,3)
Leczenie wspomagające	28 (47,5)	15 (34,1)
Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia, dni, mediana (zakres)	91 (1-2229)	327 (8-2452)
Skumulowany czas trwania zdarzenia, dni, mediana (zakres)	8 (1-706)	9 (1-318)

Porównanie bosutynibu z dazatynibem i nilotynibem obarczone jest ograniczeniami wynikającymi z dostępnych dowodów naukowych, w tym przede wszystkim braku wysokiej jakości badań z grupą kontrolną. Dlatego też, na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych nie ma podstaw do wskazania terapii bardziej efektywnej i lepiej tolerowanej pośród TKI drugiej generacji. Niemniej jednak, nie stwierdzono znaczących różnic w zakresie przeżycia oraz odsetków uzyskiwanych odpowiedzi na leczenie między poszczególnymi TKI drugiej generacji. **Różny profil bezpieczeństwa bosutynibu, szczególnie w zakresie zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zdarzeń**

ze strony układu oddechowego, w porównaniu z nilotynibem i dazatynibem, wskazuje na korzyści wynikające z wprowadzenia kolejnej opcji leczenia przewlekłej białaczki szpikowej u pacjentów z chromosomem Philadelphia po nieskuteczności lub nietolerancji poprzedniego leczenia imatynibem.



9 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Na podstawie 6 prospektywnych badań klinicznych bez grup kontrolnych (badania z udziałem dazatynibu były randomizowane, jednak grupy kontrolne stanowił dazatynib podawany w różnych dawkach) przeprowadzono porównanie jakościowe skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bosutynibu z dazatynibem i nilotynibem w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, fazie akceleracji lub fazie blastycznej, z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+), po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu. Kluczowe wyniki umożliwiające jakościowe porównanie bosutynibu z wybranymi komparatorami przedstawiono poniżej.

SKUTECZNOŚĆ

Faza przewlekła PBSz:

Do analizy skuteczności włączono 894 chorych, z czego 406 chorych przyjmowało bosutynib (288 chorych w II rzucie i 118 chorych w III rzucie), 321 - nilotynib (II rzut), a 167 - dazatynib (II rzut). Poniżej przedstawiono wyniki dla II rzutu.

- Wyniki analiz wykonanych po ≥ 24 mies. obserwacji wskazują na zbliżone odsetki zgonów u pacjentów leczonych bosutynibem w ramach badania Gambacorti-Passerini 2014 i nilotynibem w ramach badania Kantarjian 2011 - odsetki te wyniosły 12% w każdym z badań. W badaniu Shah 2010 (pacjenci leczeni dazatynibem w dawce 100 mg/d) odsetek ten był nieco niższy i wyniósł 9%.
- Odsetek chorych leczonych bosutynibem, którzy przeżyli 2 lata w trakcie uczestnictwa w badaniu Gambacorti-Passerini 2014 wyniósł 91%. Odsetek chorych leczonych dazatynibem (badanie Shah 2010), którzy przeżyli 2 lata wyniósł również 91%, natomiast wśród chorych leczonych nilotynibem (badanie Kantarjian 2011) był nieznacznie niższy i wyniósł 87%.
- Odsetek chorych, którzy przeżyli 2 lata bez progresji choroby lub zgonu spośród pacjentów, stosujących bosutynib w ramach badania Gambacorti-Passerini 2014 wyniósł 81%. Wśród pacjentów stosujących dazatynib w ramach badania Shah 2010 odsetek ten był podobny i wyniósł 80%. Niższy odsetek PFS zaobserwowano wśród chorych przyjmujących nilotynib w ramach badania Kantarjian 2011 - wyniósł on 64%.
- Wyniki analiz wykonanych po ≥ 24 mies. obserwacji wskazują na zbliżone odsetki pacjentów z MCyR u pacjentów leczonych różnymi TKI drugiej generacji. MCyR uzyskało 59% pacjentów stosujących bosutynib w ramach badania Gambacorti-Passerini 2014 i 59% pacjentów przyjmujących nilotynib w ramach badania Kantarjian 2011. W badaniu Shah 2010, 63% pacjentów stosujących dazatynib uzyskało MCyR. Chorzy leczeni TKI drugiej generacji po nietolerancji

imatynibu częściej osiągnęli MCyR niż chorzy po nieskuteczności leczenia imatynibem.

- Wyniki analiz wykonanych po ≥ 24 mies. obserwacji w zakresie CCyR wskazują na zbliżone odsetki pacjentów z tą odpowiedzią u pacjentów leczonych różnymi TKI drugiej generacji w poszczególnych badaniach. W badaniu Gambacorti-Passerini 2014, 48% pacjentów leczonych bosutynibem uzyskało CCyR. W badaniu Kantarjian 2011, 44% pacjentów leczonych nilotynibem uzyskało CCyR, a w badaniu Shah 2010 - 50% pacjentów stosujących dazatynib.
- CHR uzyskało 85% pacjentów stosujących bosutynib w ramach badania Gambacorti-Passerini 2014. Wyższy odsetek CHR (92%) uzyskano u pacjentów leczonych dazatynibem (Shah 2010). U pacjentów leczonych nilotynibem nie raportowano częstości występowania CHR.
- Wyniki analiz wykonanych po ≥ 24 mies. obserwacji wskazują na zbliżone odsetki pacjentów z MMR u pacjentów z CCyR leczonych bosutynibem (Gambacorti-Passerini 2014) i dazatynibem (Shah 2010). Odsetki te wyniosły odpowiednio 66% i 69%. Niższy odsetek MMR u pacjentów z CCyR osiągnięto u pacjentów przyjmujących nilotynib (Kantarjian 2011) - wyniósł on 56%.

Faza akceleracji PBSz:

Do analizy skuteczności włączono 374 chorych, z czego 79 chorych (49 chorych w II rzucie i 30 chorych w \geq III rzucie) przyjmowało bosutynib, 137 - nilotynib (II rzut), a 158 - dazatynib (II rzut).

- Odsetek chorych leczonych bosutynibem, którzy przeżyli 1 rok (II i \geq III rzut leczenia łącznie), w trakcie uczestnictwa w badaniu Gambacorti-Passerini 2015, wyniósł 78%. Odsetki OS po 1 roku w badaniach Le Courte 2012 (nilotynib) i Kantarjian 2009 (dazatynib) były zbliżone (odpowiednio 81% i 78%).
- Odsetki chorych, którzy przeżyli 2 lata stosowania różnych TKI drugiej generacji w II rzucie leczenia były do siebie zbliżone (zakres 63%-70%). W przypadku chorych leczonych bosutynibem odsetek ten wyniósł 70% (Cortes 2011 - dane z ClinicalTrials.gov).
- Odsetek chorych, którzy przeżyli 1 rok bez progresji choroby lub zgonu, spośród pacjentów, stosujących bosutynib w II rzucie leczenia, w badaniu Cortes 2011 (dane z ClinicalTrials.gov) wyniósł 63%. W badaniu Kantarjian 2009 (dazatynib) odsetek ten był nieco wyższy - wyniósł 68%. W badaniu z udziałem nilotynibu nie raportowano PFS.
- Odsetek chorych, którzy przeżyli 2 lata bez progresji choroby lub zgonu, spośród pacjentów, stosujących bosutynib w II rzucie leczenia, w badaniu Cortes 2011 (dane z ClinicalTrials.gov) wyniósł 44%. W badaniu Kantarjian 2009 (dazatynib)

odsetek ten był nieco wyższy – wyniósł 51%. W badaniu z udziałem nilotynibu nie raportowano PFS.

- Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 48 mies. obserwacji odsetek chorych z MCyR u chorych leczonych bosutynibem (Gambacorti-Passerini 2015) w II rzucie leczenia wyniósł 48%. Po 24 mies. obserwacji w badaniu Le Courte 2012 (nilotynib) i 15 mies. obserwacji w badaniu Kantarjian 2009 (dazatynib) odsetki te nie były wyższe – wyniosły odpowiednio 32% i 39%. Odsetek chorych z MCyR u chorych leczonych bosutynibem w \geq III rzucie leczenia po ≥ 48 mies. obserwacji był niższy i wyniósł 27%.

Faza kryzy blastycznej PBSz:

Do analizy skuteczności włączono 172 chorych, z czego 64 chorych przyjmowało bosutynib (36 chorych w II rzucie i 28 chorych w \geq III rzucie), a 108 – dazatynib (II rzut). Nie odnaleziono badań dla nilotynibu stosowanego w fazie kryzy blastycznej PBSz.

- Odsetek chorych, którzy przeżyli 2 lata spośród pacjentów stosujących bosutynib w II rzucie leczenia w badaniu Cortes 2011 (dane z ClinicalTrials.gov) wyniósł 42%. U chorych leczonych dazatynibem odsetek ten był niższy i wyniósł 24% w mieloblastycznej postaci choroby i 21% w postaci limfoblastycznej (Saglio 2010).
- Odsetek chorych, którzy przeżyli 2 lata bez progresji choroby lub zgonu w II rzucie leczenia u pacjentów stosujących bosutynib w badaniu Cortes 2011 (dane z ClinicalTrials.gov) wyniósł 7%, natomiast u pacjentów stosujących dazatynib w badaniu Saglio 2010 był wyższy i wyniósł 11%.

BEZPIECZEŃSTWO:

Faza przewlekła PBSz:

Do analizy bezpieczeństwa włączono 894 chorych, z czego 406 chorych przyjmowało bosutynib (288 chorych w II rzucie i 118 chorych w III rzucie), 321 – nilotynib (II rzut), a 167 – dazatynib (II rzut). Poniżej przedstawiono wyniki dla II rzutu.

- Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 24 mies. obserwacji do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych bosutynibem (Gambacorti-Passerini 2014) należą:
 - biegunka (występowała u 84% pacjentów),
 - nudności (występowały u 45% pacjentów),
 - wymioty (występowały u 37% pacjentów),
 - wysypka (występowała u 34% pacjentów).
- Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych dazatynibem po ≥ 24 mies. obserwacji (Shah 2014) należą:
 - ból głowy (występował u 47% pacjentów),
 - ból mięśniowo-szkieletowy (występował u 44% pacjentów),

-
- infekcje (występowały u 41% pacjentów),
 - biegunka (występowała u 38% pacjentów).
 - Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 24 mies. obserwacji do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem u chorych leczonych nilotynibem (Kantarjian 2011) należą:
 - wysypka (występowała u 31% pacjentów),
 - świąd (występował u 26% pacjentów),
 - nudności (występowały u 25% pacjentów),
 - zmęczenie (występowało u 20% pacjentów).
 - Nieprawidłowości hematologiczne 3-4. stopnia, tj. trombocytopenia i niedokrwistość, występowały z porównywalną częstością wg analiz wykonanych po ≥ 24 mies. trwania badań Gambacorti-Passerini 2014 i Shah 2014. Częściej u osób leczonych dazatynibem niż bosutynibem występowały:
 - neutropenia (odpowiednio 36% i 17%),
 - leukopenia (odpowiednio 18% i 8%).

Faza akceleracji PBSz:

Do analizy bezpieczeństwa włączono 374 chorych, z czego 79 chorych przyjmowało bosutynib (49 chorych w II rzucie i 30 chorych w \geq III rzucie), 137 - nilotynib (II rzut), a 158 - dazatynib (II rzut).

- Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po ≥ 48 mies. obserwacji w badaniu Gambacorti-Passerini 2015 do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych bosutynibem należą:
 - biegunka (występowała u 84% pacjentów),
 - trombocytopenia (występowała u 53% pacjentów),
 - niedokrwistość (występowała u 46% pacjentów),
 - nudności (występowały u 46% pacjentów).
- Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 24 mies. obserwacji w badaniu Le Courte 2012 do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych nilotynibem związanych z lekiem (nie opublikowano wyników dotyczących cytopenii) należą:
 - wysypka (występowała u 21% pacjentów),
 - świąd (występował u 18% pacjentów),
 - zmęczenie (występowało u 10% pacjentów).
- Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 15 mies. obserwacji w badaniu Kantarjian 2009 do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych dazatynibem związanych z lekiem należą:
 - niedokrwistość (występowała u 99% pacjentów),

- małopłytkowość (występowała u 88% pacjentów),
- neutropenia (występowała u 84% pacjentów),
- leukopenia (występowała u 82% pacjentów),
- zatrzymanie płynów (występowało u 34% pacjentów).

Faza kryzy blastycznej PBSz:

Do analizy bezpieczeństwa włączono 172 chorych, z czego 64 chorych przyjmowało bosutynib (36 chorych w II rzucie i 28 chorych w \geq III rzucie), a 108 - dazatynib (II rzut). Nie odnaleziono badań dla nilotynibu stosowanego w fazie kryzy blastycznej PBSz.

- Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po \geq 48 mies. obserwacji w ramach badania Gambacorti-Passerini 2015 do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych bosutynibem należą:
 - biegunka (występowała u 64% pacjentów),
 - nudności (występowały u 50% pacjentów),
 - wymioty (występowały u 42% pacjentów).
- Zgodnie z wynikami analizy wykonanej po 24 mies. obserwacji w ramach badania Saglio 2010 do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych dazatynibem związanych z lekiem należą:
 - niedokrwistość (występowała u 98% pacjentów),
 - trombocytopenia (występowała u 94% pacjentów),
 - neutropenia (występowała u 91% pacjentów),
 - leukocytopenia (występowała u 86% pacjentów),
 - zatrzymanie płynów (występowało u 30% pacjentów).

10 Wnioski

Na podstawie sześciu prospektywnych badań klinicznych włączonych do niniejszej analizy przeprowadzono porównanie jakościowe skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bosutynibu z nilotynibem i dazatynibem w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą białaczką szpikową, z chromosomem Philadelphia lub udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL, w fazie przewlekłej, fazie akceleracji i fazie blastycznej choroby, po nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu.

Stosowanie bosutynibu w II i III rzucie leczenia PBSz wiązało się z uzyskiwaniem dobrych odpowiedzi na leczenie: cytogenetycznych, hematologicznych i molekularnych. Najlepsze odpowiedzi uzyskiwano wśród chorych z nietolerancją imatynibu. Również profil bezpieczeństwa bosutynibu był akceptowalny w każdej fazie PBSz. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane ograniczały się głównie do działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego. Wyniki badania Trask 2012 świadczą również o podniesieniu jakości życia przy długotrwałym stosowaniu bosutynibu w II rzucie leczenia PBSz.

Uzyskane w badaniach wyniki skuteczności dla bosutynibu, dazatynibu i nilotynibu w zakresie przeżycia całkowitego (OS), przeżycia bez progresji choroby (PFS), odpowiedzi cytogenetycznych (MCyR, PCyR i CCyR), odpowiedzi hematologicznych (OHR, MHR i CHR) i odpowiedzi molekularnych (MMR i CMR) kształtują się na podobnych poziomach. Można więc wnioskować, że skuteczność badanych TKI drugiej generacji jest podobna.

Z kolei, wyniki badań oraz rejestry zdarzeń niepożądanych po wprowadzeniu leków do obrotu wskazują, że TKI drugiej generacji różnią się profilami bezpieczeństwa. W związku z tym, wybór odpowiedniego TKI drugiej generacji powinien zależeć od chorób współistniejących u pacjenta i ewentualnych mutacji genu BCR-ABL. [REDACTED]

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, mając na uwadze istniejące ograniczenia, w tym brak wysokiej jakości badań z grupą kontrolną, nie ma podstaw do wskazania terapii bardziej efektywnej i lepiej tolerowanej. Niemniej jednak, nie stwierdzono znaczących różnic w zakresie przeżycia oraz odsetków uzyskiwanych odpowiedzi na leczenie między poszczególnymi TKI drugiej generacji, a różne profile bezpieczeństwa leków przemawiają za wprowadzeniem kolejnej opcji leczenia przewlekłej białaczki szpikowej u pacjentów z chromosomem Philadelphia po nieskuteczności lub nietolerancji poprzedniego leczenia imatynibem.

Dodatkowo, w oparciu o wyniki niniejszej analizy, opinie ekspertów oraz miejsce leku w wytycznych klinicznych³³ bosutynib może być uznany za równoważną opcję terapeutyczną w stosunku do dazatynibu i nilotynibu w leczeniu PBSz. Przy podobnych korzyściach klinicznych (znacznie przewyższających ryzyko stosowania) oraz odmiennym profilu bezpieczeństwa, bosutynib daje szansę optymalnego leczenia, szczególnie w grupie chorych ze schorzeniami współistniejącymi, w tym z wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych lub zdarzeń ze strony układu oddechowego (wysiłek opłucnowy, nadciśnienie płucne). Warto również podkreślić, że grupa chorych na przewlekłą białaczkę szpikową oczekujących na optymalne leczenie z zastosowaniem bosutynibu jest niewielka, odpowiadająca kryteriom wielkości populacji dla choroby ultraradkiej.

11 Aneks

11.1 Arkusz oceny jakości badań opisowych wg NICE

Arkusz oceny jakości badań opisowych (seria przypadków) wg NICE²⁰ składa się z 8 pytań, na które można odpowiedzieć tak (1 pkt) lub nie (0 pkt). Możliwe do uzyskania punkty mieszczą się w zakresie od 0 (niska jakość) do 8 (wysoka jakość, przy czym należy pamiętać o opisowym charakterze badań, które z definicji są znacznie niższej jakości w porównaniu do badań kontrolowanych, zwłaszcza randomizowanych).

1. Czy dane były zbierane w więcej niż jednym ośrodku, np. badanie wieloośrodkowe?
2. Czy hipoteza/cel badania zostały jasno opisane?
3. Czy kryteria włączenia i wyłączenia (definicja przypadku) zostały jasno przedstawione?
4. Czy istnieje jasna definicja raportowanych punktów końcowych?
5. Czy dane były zbierane prospektywnie?
6. Czy wyraźnie stwierdzono, że pacjenci byli rekrutowani kolejno?
7. Czy główne wnioski z badania zostały jasno opisane?
8. Czy wyniki badania zostały pogrupowane (np. według stopnia zaawansowania choroby, nieprawidłowości w wynikach badań, charakterystyki pacjentów)?

11.2 Arkusz oceny jakości badań randomizowanych wg Jadad

Kryterium	Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja	Tak/Nie	1 lub 0	
	Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1*
Metoda podwójnie ślepej próby	Tak/Nie	1 lub 0	
	Opisana, poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1*
Opis utraty chorych w badaniu	Tak/Nie	1 lub 0	
	Suma (max 5)		

* w przypadku niewystarczającego opisu, na podstawie którego nie można stwierdzić, czy zastosowane metody randomizacji/zaślepienia były poprawne przyjmowano 0 pkt.

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials, 1996;17:1-12.

11.3 Spis badań włączonych do przeglądu

Nr	Oznaczenie	Tytuł badania
Badania pierwotne		
1	Cortes 2011	<p>Cortes JE, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, Kim DW, Turkina AG, Shen ZX, Pasquini R, Khoury HJ, Arkin S, Volkert A, Besson N, Abbas R, Wang J, Leip E, Gambacorti-Passerini C. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. <i>Blood</i>. 2011 Oct 27;118(17):4567-76. doi: 10.1182/blood-2011-05-355594. Epub 2011 Aug 24.</p> <p>Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, Gambacorti-Passerini C, Baccarani M, Kim DW, Zaritskey A, Countouriotis A, Besson N, Leip E, Kelly V, Brümmendorf TH. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. <i>Blood</i>. 2012 Apr 12;119(15):3403-12. doi: 10.1182/blood-2011-11-390120. Epub 2012 Feb 27.</p> <p>Trask PC, Cella D, Besson N, Kelly V, Masszi T, Kim DW. Health-related quality of life of bosutinib (SKI-606) in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia. <i>Leuk Res</i>. 2012 Apr;36(4):438-42.</p> <p>Kantarjian HM, Cortes JE, Kim DW, Khoury HJ, Brümmendorf TH, Porkka K, Martinelli G, Durrant S, Leip E, Kelly V, Turnbull K, Besson N, Gambacorti-Passerini C. Bosutinib safety and management of toxicity in leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. <i>Blood</i>. 2014 Feb 27;123(9):1309-18.</p> <p>Gambacorti-Passerini C, Brümmendorf TH, Kim DW, Turkina AG, Masszi T, Assouline S, Durrant S, Kantarjian HM, Khoury HJ, Zaritskey A, Shen ZX, Jin J, Vellenga E, Pasquini R, Mathews V, Cervantes F, Besson N, Turnbull K, Leip E, Kelly V, Cortes JE. Bosutinib efficacy and safety in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib resistance or intolerance: Minimum 24-month follow-up. <i>Am J Hematol</i>. 2014 Jul;89(7):732-42.</p> <p>Gambacorti-Passerini C, Kantarjian HM, Kim DW, Khoury HJ, Turkina AG, Brümmendorf TH, Matczak E, Bardy-Bouxin N, Shapiro M, Turnbull K, Leip E, Cortes JE. Long-term efficacy and safety of bosutinib in patients with advanced leukemia following resistance/intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. <i>Am J Hematol</i>. 2015 Sep;90(9):755-68.</p>
2	Shah 2008	<p>Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, Réa D, Dorlhiac-Llacer PE, Milone JH, Vela-Ojeda J, Silver RT, Khoury HJ, Charbonnier A, Khoroshko N, Paquette RL, Deininger M, Collins RH, Otero I, Hughes T, Bleickardt E, Strauss L, Francis S, Hochhaus A. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. <i>J Clin Oncol</i>. 2008 Jul 1;26(19):3204-12.</p> <p>Shah NP, Kim DW, Kantarjian H, Rousselot P, Llacer PE, Enrico A, Vela-Ojeda J, Silver RT, Khoury HJ, Müller MC, Lambert A, Matloub Y, Hochhaus A. Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. <i>Haematologica</i>. 2010 Feb;95(2):232-40.</p> <p>Shah NP, Guilhot F, Cortes JE, Schiffer CA, le Coutre P, Brümmendorf TH, Kantarjian</p>

Nr	Oznaczenie	Tytuł badania
		HM, Hochhaus A, Rousselot P, Mohamed H, Healey D, Cunningham M, Saglio G. Long-term outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic-phase chronic myeloid leukemia: follow-up of a phase 3 study. <i>Blood</i> . 2014 Apr 10;123(15):2317-24.
3	Kantarjian 2009	Kantarjian H, Cortes J, Kim DW, Dorlhiac-Llacer P, Pasquini R, DiPersio J, Müller MC, Radich JP, Khoury HJ, Khoroshko N, Bradley-Garelik MB, Zhu C, Tallman MS. Phase 3 study of dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase resistant or intolerant to imatinib: 15-month median follow-up. <i>Blood</i> . 2009 Jun 18;113(25):6322-9.
4	Saglio 2010	Saglio G, Hochhaus A, Goh YT, Masszi T, Pasquini R, Maloisel F, Erben P, Cortes J, Paquette R, Bradley-Garelik MB, Zhu C, Dombret H. Dasatinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic myeloid leukemia in blast phase after 2 years of follow-up in a phase 3 study: efficacy and tolerability of 140 milligrams once daily and 70 milligrams twice daily. <i>Cancer</i> . 2010 Aug 15;116(16):3852-61 Cortes J, Rousselot P, Kim DW, Ritchie E, Hamerschlak N, Coutre S, Hochhaus A, Guilhot F, Saglio G, Apperley J, Ottmann O, Shah N, Erben P, Branford S, Agarwal P, Gollerkeri A, Baccarani M. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. <i>Blood</i> . 2007 Apr 15;109(8):3207-13.
5	Kantarjian 2007	Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, Bhalla K, Alimena G, Palandri F, Ossenkoppele GJ, Nicolini FE, O'Brien SG, Litzow M, Bhatia R, Cervantes F, Haque A, Shou Y, Resta DJ, Weitzman A, Hochhaus A, le Coutre P. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. <i>Blood</i> . 2007 Nov 15;110(10):3540-6. Epub 2007 Aug 22. Hughes T, Saglio G, Branford S, Soverini S, Kim DW, Müller MC, Martinelli G, Cortes J, Beppu L, Gottardi E, Kim D, Erben P, Shou Y, Haque A, Gallagher N, Radich J, Hochhaus A. Impact of baseline BCR-ABL mutations on response to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. <i>J Clin Oncol</i> . 2009 Sep 1;27(25):4204-10. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, Ottmann OG, Hochhaus A, Radich JP, Saglio G, Hughes TP, Martinelli G, Kim DW, Shou Y, Gallagher NJ, Blakesley R, Baccarani M, Cortes J, le Coutre PD. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. <i>Blood</i> . 2011 Jan 27;117(4):1141-5. Branford S, Kim DW, Soverini S, Haque A, Shou Y, Woodman RC, Kantarjian HM, Martinelli G, Radich JP, Saglio G, Hochhaus A, Hughes TP, Müller MC. Initial molecular response at 3 months may predict both response and event-free survival at 24 months in imatinib-resistant or -intolerant patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with nilotinib. <i>J Clin Oncol</i> . 2012 Dec 10;30(35):4323-9. Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, Ottmann OG, Hochhaus A, Radich JP, Saglio G, Hughes TP, Martinelli G, Kim DW, Novick S, Gillis K, Fan X, Cortes J, Baccarani M, Kantarjian HM. Nilotinib in imatinib-resistant or

Nr	Oznaczenie	Tytuł badania
6	Le Courte 2007	<p>imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. <i>Leukemia</i>. 2013 Jan;27(1):107-12.</p> <p>le Coutre P, Ottmann OG, Giles F, Kim DW, Cortes J, Gattermann N, Apperley JF, Larson RA, Abruzzese E, O'Brien SG, Kuliczkowski K, Hochhaus A, Mahon FX, Saglio G, Gobbi M, Kwong YL, Baccarani M, Hughes T, Martinelli G, Radich JP, Zheng M, Shou Y, Kantarjian H. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukemia. <i>Blood</i>. 2008 Feb 15;111(4):1834-9. Epub 2007 Nov 29.</p> <p>le Coutre PD, Giles FJ, Hochhaus A, Apperley JF, Ossenkoppele GJ, Blakesley R, Shou Y, Gallagher NJ, Baccarani M, Cortes J, Kantarjian HM. Nilotinib in patients with Ph+ chronic myeloid leukemia in accelerated phase following imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. <i>Leukemia</i>. 2012 Jun;26(6):1189-94.</p>
badania wtórne		
1	Ferdinand 2012	Ferdinand R, Mitchell SA, Batson S, Tumor I. Treatments for chronic myeloid leukemia: a qualitative systematic review. <i>J Blood Med</i> . 2012;3:51-76.
2	NIHR 2013	National Institute for Health Research. Hoyle M, Snowsill T, Haasova M, Cooper C, Rudin C. Bosutinib for previously treated chronic myeloid Bosutinib for previously treated chronic myeloid Bosutinib for previously treated chronic myeloid leukaemia: a single technology appraisal. <i>leukaemia: a single technology appraisal</i> .

11.4 Spis badań wykluczonych z przeglądu

Nr	Tytuł badania	Przyczyna odrzucenia
Badania pierwotne		
1	Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N, Rousselot P, Holowiecki J, Jootar S, Robak T, Khoroshko N, Masszi T, Skotnicki A, Hellmann A, Zaritsky A, Golenkov A, Radich J, Hughes T, Countouriotis A, Shah N. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. <i>Blood</i> . 2007 Jun 15;109(12):5143-50. Epub 2007 Feb 22.	dawka dazatynibu niezgodna z ChPL
2	Kantarjian H, Pasquini R, Lévy V, Jootar S, Holowiecki J, Hamerschlak N, Hughes T, Bleickardt E, Dejardin D, Cortes J, Shah NP. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: two-year follow-up of a randomized phase 2 study (START-R). <i>Cancer</i> . 2009 Sep 15;115(18):4136-47.	dawka dazatynibu niezgodna z ChPL
3	Cortes J, Kim DW, Raffoux E, Martinelli G, Ritchie E, Roy L, Coutre S, Corm S, Hamerschlak N, Tang JL, Hochhaus A, Khoury HJ, Brümmendorf TH, Michallet M, Rege-Cambrin G, Gambacorti-Passerini C, Radich JP, Ernst T, Zhu C, Van Tornout JM, Talpaz M. Efficacy and safety of dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blast phase. <i>Leukemia</i> . 2008 Dec;22(12):2176-83.	dawka dazatynibu niezgodna z ChPL

Nr	Tytuł badania	Przyczyna odrzucenia
4	Apperley JF, Cortes JE, Kim DW, Roy L, Roboz GJ, Rosti G, Bullorsky EO, Abruzzese E, Hochhaus A, Heim D, de Souza CA, Larson RA, Lipton JH, Khoury HJ, Kim HJ, Sillaber C, Hughes TP, Erben P, Van Tornout J, Stone RM. Dasatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase after imatinib failure: the START a trial. <i>J Clin Oncol.</i> 2009 Jul 20;27(21):3472-9.	dawka dazatynibu niezgodna z ChPL
5	Nicolini FE, Masszi T, Shen Z, Gallagher NJ, Jootar S, Powell BL, Dorlhiac-Llacer PE, Zheng M, Szczudlo T, Turkina A. Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials (ENACT), an open-label multicenter study of oral nilotinib in adult patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase or blast crisis. <i>Leuk Lymphoma.</i> 2012 May;53(5):907-14.	horyzont czasowy < 1 rok
6	Nicolini FE, Turkina A, Shen ZX, Gallagher N, Jootar S, Powell BL, De Souza C, Zheng M, Szczudlo T, le Coutre P. Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials (ENACT): an open-label, multicenter study of oral nilotinib in adult patients with imatinib-resistant or imatinib-intolerant Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in the chronic phase. <i>Cancer.</i> 2012 Jan 1;118(1):118-26.	horyzont czasowy < 1 rok
7	Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, Bhalla K, O'Brien S, Wassmann B, Tanaka C, Manley P, Rae P, Mietlowski W, Bochinski K, Hochhaus A, Griffin JD, Hoelzer D, Albitar M, Dugan M, Cortes J, Alland L, Ottmann OG. <i>N Engl J Med.</i> 2006 Jun 15;354(24):2542-51.	mniej niż 50 pacjentów leczonych nilotynibem w każdej z faz (w dawce zgodnej z ChPL)
8	Giles FJ, Abruzzese E, Rosti G, Kim DW, Bhatia R, Bosly A, Goldberg S, Kam GL, Jagasia M, Mendrek W, Fischer T, Facon T, Dünzinger U, Marin D, Mueller MC, Shou Y, Gallagher NJ, Larson RA, Mahon FX, Baccarani M, Cortes J, Kantarjian HM. Nilotinib is active in chronic and accelerated phase chronic myeloid leukemia following failure of imatinib and dasatinib therapy. <i>Leukemia.</i> 2010 Jul;24(7):1299-301.	mniej niż 50 pacjentów leczonych nilotynibem w każdej z faz
9	Hughes TP, Lipton JH, Spector N, Cervantes F, Pasquini R, Clementino NC, Dorlhiac Llacer PE, Schwarzer AP, Mahon FX, Rea D, Branford S, Purkayastha D, Collins L, Szczudlo T, Leber B. Deep molecular responses achieved in patients with CML-CP who are switched to nilotinib after long-term imatinib. <i>Blood.</i> 2014 Jul 31;124(5):729-36.	do badania włączano pacjentów z CCyR na leczenie imatynibem
Opracowania wtórne zidentyfikowane w wyniku wyszukiwania		
1	Hsyu PH, Mould DR, Upton RN, Amantea M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of bosutinib in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia. <i>Cancer Chemother Pharmacol.</i> 2013 Jan;71(1):209-18.	brak wyszukiwania w bazach danych
2	Doan V, Wang A, Prescott H. Bosutinib for the treatment of chronic myeloid leukemia. <i>Am J Health Syst Pharm.</i> 2015 Mar 15;72(6):439-47.	brak wyszukiwania w bazach danych
3	Stansfield L, Hughes TE, Walsh-Chocolaad TL. Bosutinib: a second-generation tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. <i>Ann Pharmacother.</i> 2013 Dec;47(12):1703-11.	1 baza danych

Nr	Tytuł badania	Przyczyna odrzucenia
4	Chai-Adisaksopha C, Lam W, Hillis C. Major arterial events in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a meta-analysis. <i>Leuk Lymphoma</i> . 2015 Oct 20:1-11. [Epub ahead of print].	brak strategii wyszukiwania; III rzut leczenia łącznie
5	Douxflis J, Haguët H, Mullier F, Chatelain C, Graux C, Dogné JM. Association Between BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors for Chronic Myeloid Leukemia and Cardiovascular Events, Major Molecular Response, and Overall Survival: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>JAMA Oncol</i> . 2016 Feb 4. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.5932.	TKI stosowane w większości w I rzucie leczenia PBSz
6	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 181. Bosutinib - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. 2013. https://www.iqwig.de/download/G13-01_Bosutinib_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf	analiza ekonomiczna

CCyR - całkowita odpowiedź cytogenetyczna (ang. *complete cytogenetic response*); ChPL - Charakterystyka Produktu Leczniczego.

11.5 Krytyczna ocena badań

W Tab. 118 poniżej przedstawiono krytyczną ocenę badań włączonych do przeglądu.

Tab. 118. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu.

Cortec 2011 - faza przewlekła*					
Metoda badania	Ośrodki, sponsor badania	Populacja, horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie kliniczne fazy I/II	58 ośrodków w 27 krajach <u>Sponsor badania:</u> Wyeth Research**	chorzy w wieku ≥ 18 lat z Ph+ PBSz lub z ciężką białaczką limfoblastyczną wykazujący oporność na leczenie IMA (pierwotną lub wtórną) lub brak tolerancji na IMA (II rzut leczenia) i nieleczeni innymi inhibitorami TKI N=288 <u>horyzont czasowy [mediana]:</u> I: 24,2 mies. (mediana) II: ≥ 24 mies. III: do 5 lat	<ul style="list-style-type: none"> • II rzut: BOS 500 mg/d, N=288; • III rzut***: BOS 500 mg/d, N=118 	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek MCyR w 24 tyg. u pacjentów w przewlekłej fazie PBSz nie stosujących przed badaniem innych TKI niż IMA • odsetek odpowiedzi cytogenetycznych, hematologicznych i molekularnych - analiza odpowiedzi molekularnych u wszystkich pacjentów z wyjątkiem tych, u których nie badano odpowiedzi molekularnej (Chiny, Indie, Rosja i RPA) • czas do uzyskania odpowiedzi • czas trwania odpowiedzi • PFS • OS • ZN 	wg AOTMiT: IVA wg NICE: 7
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat • rozpoznana cytogenetycznie albo na podstawie badania PCR którakolwiek z faz Ph+ przewlekłej białaczki szpikowej lub Ph+ ostrej białaczki limfoblastycznej • oporność na imatynib w pełnej dawce (≥ 600 mg/d) lub nietolerancja na jakąkolwiek dawkę imatynibu • stan sprawności 0-1 w skali ECOG dla pacjentów w przewlekłej fazie choroby • brak terapii antyproliferacyjnej i przeciwbiałaczkowej w ciągu 7 dni od podania pierwszej dawki bosutynibu • co najmniej 3 mies. po allogenicznnej transplantacji komórek macierzystych • poprawa do stopnia 0/1 lub do wartości wyjściowych w zakresie oceny wszelkich działań toksycznych powstałych podczas poprzednich terapii nowotworowych (z wyjątkiem tysienia) • prawidłowa czynność szpiku kostnego u pacjentów z chromoczną fazą PBSz i opornością na leczenie imatynibem (ANC $> 1000 \times 10^9/l$, płytki krwi $\geq 100\ 000 \times 10^9/l$ i brak transfuzji płytek krwi w ciągu ostatnich 14 dni) • prawidłowa czynność wątroby (AspAT/ALAT $\leq 2,5 \times$ GGN lub $\leq 5 \times$ GGN, je śli wynika to z udziału wątroby 			<ul style="list-style-type: none"> • PBSz bez obecności chromosomu Philadelphia lub genu BCR-ABL • jawna białaczka oponowa (brak zajęcia ośrodkowego układu nerwowego przez < 2 miesiące) • tylko choroba pozaszpikowa • GVHD (do I fazy badania kwalifikowano pacjentów bez wcześniejszego GVHD, do badania II fazy nie włączano chorych z leczonym lub nieleczonym GVHD w ciągu 60 dni od daty rozpoczęcia badania) • udokumentowana historia mutacji T315I genu BCR-ABL • ciąża lub karmienie piersią • historia nietolerancji na imatynib lub ekspozycja na Src, Abl lub inhibitory kinaz Src/Abl (tylko I faza badania) 		

<p>w procesie chorobowym; bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN}</p> <ul style="list-style-type: none">• prawidłowa czynność nerek (kreatynina $\leq 1,5 \times$ GGN)• odstęp QTc < 470 ms podczas badań przesiewowych• gotowość do korzystania z niezawodnej metody antykoncepcyjnej (jeśli dotyczy) w trakcie badania i przez 30 dni od podania ostatniej dawki• udokumentowane INR w normie, jeśli pacjent nie przyjmuje doustnych leków przeciwzakrzepowych, a jeśli je przyjmuje, INR ≤ 3	
<p>Komentarz</p> <p>ALAT - aminotransferaza alaninowa; ANC - całkowita liczba neutrofilii; AOTMiT - Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; AspAT - aminotransferaza asparaginianowa; BOS - bosutynib; ECOG - <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; GGN - górna granica normy; GVHD - choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi; IMA - imatynib; INR - międzynarodowy współczynnik znormalizowany; MCyR - większa odpowiedź cytogenetyczna; NICE - <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>; OS - przeżycie całkowite; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa; PFS - przeżycie wolne od progresji choroby; TKI - inhibitory kinazy tyrozynowej; ZN - zdarzenia niepożądane.</p> <p>* badanie uwzględniono w analizie PBSz w fazie przewlekłej, akceleracji i blastycznej; ** nabyte przez Pfizer Inc w październiku 2009 r.; *** w tym 3 chorych leczonych w IV rzucie leczenia.</p>	

Kantarjian 2007

Metoda badania	Ośrodki, sponsor badania	Populacja, horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie kliniczne fazy II	63 ośrodki w 15 krajach <u>Sponsor badania:</u> Novartis Pharmaceuticals	chorzy w wieku ≥ 18 lat z Ph+ PBSz lub z ciężką białaczką limfoblastyczną wykazujący oporność na leczenie IMA lub brak tolerancji na IMA N=321 <u>horyzont czasowy [mediana]:</u> I: ≥ 24 mies; II: ≥ 48 mies.	<ul style="list-style-type: none"> NIL 400 mg/2xd, N=321 	<ul style="list-style-type: none"> odsetek MCyR u pacjentów opornych na imatynib i nietolerujących imatynibu odsetek pacjentów z CCyR, CHR i odpowiedziami molekularnymi czas do uzyskania MCyR czas trwania CCyR i MCyR CHR czas trwania CHR OS PFS EFS profil bezpieczeństwa nilotynibu 	wg AOTMiT: IVA wg NICE: B
Kryteria włączenia				Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat przewlekła faza Ph+ PBSz oporność lub nietolerancja na IMA odpowiedni stan sprawności (≤ 2 wg WHO) prawidłowa czynność wątroby, nerek i serca 				<ul style="list-style-type: none"> faza akceleracji lub blastyczna PBSz terapia IMA < 5 dni przed leczeniem nilotynibem odstęp QTc > 450 ms 	
Komentarz					
AOTMiT - Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; CCyR - całkowita odpowiedź cytogenetyczna; CHR - całkowita odpowiedź hematologiczna; EFS - przeżycie wolne od zdarzeń; IMA - imatynib; MCyR - większa odpowiedź cytogenetyczna; NICE - <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> ; NIL - nilotynib; OS - przeżycie całkowite; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa; PFS - przeżycie wolne od progresji choroby; WHO - <i>World Health Organization</i> .					

Shah 2008					
Metoda badania	Ośrodki, sponsor badania	Populacja, horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy III (badanie do stosowania dawki - analiza 2x2 czynnikową)	139 ośrodków na całym świecie Sponsor badania: Bristol-Myers Squibb	chorzy w wieku ≥ 18 lat z Ph+ PBSz wykazujący oporność na leczenie IMA (pierwotną lub wtórną) lub brak tolerancji na IMA N=662 <u>horyzont czasowy [medianą]:</u> I: ≥ 24 mies. II: ≥ 5 lat	<ul style="list-style-type: none"> DAS 50 mg/2xd, N=168 <u>DAS 100 mg/d, N=167*</u> DAS 70 mg/2xd, N=168 DAS 140 mg/d, N=167 	<ul style="list-style-type: none"> odsetek MCyR u pacjentów opornych na imatynib i nietolerujących imatynibu przy minimalnym okresie obserwacji 6 mie.s. częstość występowania MCyR i CHR u pacjentów nietolerujących imatynibu częstość występowania CHR czas do uzyskania MCyR czas trwania MCyR czas do uzyskania CHR czas trwania odpowiedzi PFS OS analiza mutacji genu BCR-ABL specyficzne ZN zmniejszenie dawek z powodu toksyczności analiza bezpieczeństwa u wszystkich leczonych pacjentów 	wg AOTMIT: IIA wg JADAD: 2**
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat przewlekła faza Ph+ PBSz hematologiczna oporność na leczenie IMA*** lub nietolerancja na IMA $< 15\%$ blastów w krwi obwodowej lub szpiku kostnym $< 30\%$ blastów i promielocytów we krwi obwodowej lub szpiku kostnym $< 20\%$ bazofili we krwi obwodowej $\geq 100\ 000$ μl płytek krwi (lub mniej, jeśli związane ze wcześniejszą terapią lekową) brak choroby poza szpikiem kostnym (z wyjątkiem wątroby lub śledziny) 			<ul style="list-style-type: none"> leczenie imatynibem, interferonem alfa, cytarabiną lub umiarkowanymi maćocząsteczkowymi lekami przeciwnowotworowymi w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem badania niekontrolowana lub znacząca choroba sercowo-naczyniowa (na przykład: zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy, zastoinowa niewydolność serca w ciągu 3 miesięcy, wrodzony zespół wydłużonego QT, długotrwałe utrzymywanie się odstępu QTcF > 450 ms podczas wstępnego EKG) historia znacznego krwawienia niezwiązanego z PBSz kwalifikowanie się do natychmiastowego zabiegu przez szczepienia autologicznych i allogenicznym komórkom macierzystym równocześnie nieuleczalny nowotwór złośliwy inny niż PBSz 		
Komentarz					
CHR - całkowita odpowiedź hematologiczna; DAS - dazatynib; IMA - imatynib; INR - międzynarodowy współczynnik znormalizowany; MCyR - większa odpowiedź cytogenetyczna;					

OS - przeżycie całkowite; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa; PFS - przeżycie wolne od progresji choroby; ZN - zdarzenia niepożądane.

* dawka zgodna z ChPL dazatynibu - nie analizowano pozostałych dawek; ** badanie randomizowane otwarte, przy czym opis metod randomizacji uznano za niewystarczający, pacjenci byli randomizowani do różnych dawek dazatynibu - badanie dostosowania dawki; do niniejszej analizy włączono jedną dawkę, zgodną z ChPL dazatynibu (100 mg/d w fazie przewlekłej choroby i 140 mg/d w fazie akceleracji i w fazie blastycznej); *** Pacjenci, którzy tolerowali imatynib w dawce 400 mg/d, ale nie osiągnęli CCyR, a następnie nie tolerowali imatynibu w dawce \geq 600 mg/d byli zaliczani do grupy chorych opornych na leczenie imatynibem.

Cortec 2011 - faza akceleracji*					
Metoda badania	Ośrodki, sponsor badania	Populacja, horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie kliniczne fazy I/II	58 ośrodków w 27 krajach <u>Sponsor badania:</u> Wyeth Research**	chorzy w wieku ≥ 18 lat z Ph+ PBSz lub z ciężką białaczką limfoblastyczną wykazujący oporność na leczenie IMA (pierwotną lub wtórną) lub brak tolerancji na IMA (II rzut leczenia) i nieleczeni innymi inhibitorami TKI N= 79 <u>horyzont czasowy (mediana):</u> ≥ 4 lata	• BOS 500 mg/d, N=79	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z potwierdzoną DHR w 48. tyg. u pacjentów w fazie akceleracji PBSz • bezpieczeństwo/toleancja • odsetek odpowiedzi hematologicznych i cytogenetycznych • czas do uzyskania odpowiedzi • czas trwania odpowiedzi • odpowiedzi w zależności od typu mutacji BCR-ABL • czas do progresji choroby lub zgonu • OS 	wg AOTMiT: IVA wg NICE: 7
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat • rozpoznana cytogenetycznie albo na podstawie badania PCR którakolwiek z faz Ph+ przewlekłej białaczki szpikowej lub Ph+ ostrej białaczki limfoblastycznej • stan sprawności 0-2 w skali ECOG • oporność na imatynib w pełnej dawce (≥ 600 mg/d) lub nietolerancja na jakąkolwiek dawkę imatynibu • brak terapii antyproliferacyjnej i przeciwbiałaczkowej w ciągu 7 dni od podania pierwszej dawki bosutynibu • co najmniej 3 mies. po allogenicznej transplantacji komórek macierzystych • poprawa do stopnia 0/1 lub do wartości wyjściowych w zakresie oceny wszelkich działań toksycznych powstałych podczas poprzednich terapii nowotworowych (z wyjątkiem tętnienia) • prawidłowa czynność szpiku kostnego u pacjentów z chroniczną fazą PBSz i opornością na leczenie imatynibem (ANC $> 1000 \times 10^9/l$, płytki krwi $\geq 100\ 000 \times 10^9/l$ i brak transfuzji płytek krwi w ciągu ostatnich 14 dni) • prawidłowa czynność wątroby (AspAT/ALAT $\leq 2,5 \times$ GGN lub $\leq 5 \times$ GGN, je śli wynika to z udziału wątroby w procesie chorobowym; bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN) • prawidłowa czynność nerek (kreatynina $\leq 1,5 \times$ GGN) • odstęp QTc < 470 ms podczas badań przesiewowych • gotowość do korzystania z niezawodnej metody antykoncepcyjnej (je śli dotyczy) w trakcie badania i przez 			<ul style="list-style-type: none"> • PBSz bez obecności chromosomu Philadelphia lub genu BCR-ABL • jawna białaczka oponowa (brak zajęcia ośrodkowego układu nerwowego przez < 2 miesiące) • tylko choroba pozaszpikowa • GVHD (do I fazy badania, kwalifikowano pacjentów bez wcześniejszego GVHD, do badania II fazy nie włączano chorych z leczonym lub nieleczonym GVHD w ciągu 60 dni od daty rozpoczęcia badania) • udokumentowana historia mutacji T315I genu BCR-ABL • ciąża lub karmienie piersią • historia nietolerancji na imatynib lub ekspozycja na Src, Abl lub inhibitory kinaz Src/ Abl (tylko I faza badania) 		

<p>30 dni od podania ostatniej dawki</p> <ul style="list-style-type: none"> • udokumentowane INR w normie, jeśli pacjent nie przyjmuje doustnych leków przeciwzakrzepowych, a jeśli je przyjmuje, INR \leq 3 	
<p>Komentarz</p>	
<p>ALAT - aminotransferaza alaninowa; ANC - całkowita liczba neutrofilii; AOTMiT - Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; AspAT - aminotransferaza asparaginianowa; BOS - bosutinib; ECOG - <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; GGN - górna granica normy; GVHD - choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi; IMA - imatynib; INR - międzynarodowy współczynnik znormalizowany; NICE - <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>; OHR - ogólna odpowiedź hematologiczna; OS - przeżycie całkowite; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa; TKI - inhibitory kinazy tyrozynowej.</p> <p>* badanie uwzględniono w analizie PBSz w fazie przewlekłej, akceleracji i blastycznej; ** nabyte przez Pfizer Inc w październiku 2009 r.</p>	

Le Courte 2007					
Metoda badania	Ośrodki, sponsor badania	Populacja, horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie kliniczne fazy II	36 ośrodków w 10 krajach <u>Sponsor badania:</u> Novartis Pharmaceuticals	chorzy w wieku ≥ 18 lat z Ph+ PBSz w fazie akceleracji wykazujący oporność na leczenie IMA (pierwotną lub wtórną) lub brak tolerancji na IMA N=119 <u>horyzont czasowy [mediana]:</u> 24 mies.	<ul style="list-style-type: none"> NIL 400 mg/2xd, N=119 	<ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z odpowiedzią hematologiczną zdefiniowaną jako CHR, odpowiedź ze strony szpiku kostnego (określana inaczej jako "no evidence of leukemia" lub MR/NEL) lub powrót do fazy przewlekłej choroby czas do uzyskania odpowiedzi hematologicznej czas trwania odpowiedzi hematologicznej MCyR (zawierająca CCyR i PCyR) czas do uzyskania MCyR czas trwania MCyR OS hematologiczne i biochemiczne pomiary laboratoryjne, objawy czynności życiowych i badania ogólne zdarzenia niepożądane 	wg AOTMiT: IVA wg NICE: 7
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat PBSz w fazie akceleracji zdefiniowanej przez jedną lub więcej z następujących cech w ciągu 4 tyg. od rozpoczęcia leczenia: $\geq 15\%$, ale $< 30\%$ blastów we krwi lub szpiku kostnym, $\geq 30\%$ blastów oraz promielocytów we krwi obwodowej lub szpiku kostnym ($< 30\%$ blastów w szpiku kostnym) $\geq 20\%$ bazofilów we krwi obwodowej i/lub trombocytopenia $< 100 \times 10^9/l$ niezwiązane z zastosowaniem terapii brak wcześniejszej transformacji choroby do fazy kryzy blastycznej oporność na IMA lub nieskuteczność wcześniejszego leczenia IMA odpowiedni stan sprawności (≤ 2 wg WHO) prawidłowe stężenie elektrolitów prawidłowa czynność wątroby, nerek i trzustki prawidłowe stężenie potasu i magnezu prawidłowe stężenie wapnia i fosforanu lub możliwe do skorygowania do granic normy przy normalnych dawkach suplementów poziom aminotransferaz wątrobowych w surowicy $\leq 2,5 \times$ GGN, jeśli stan ten nie jest związany z chorobą lub $\leq 5 \times$ GGN, jeśli jest to związane z chorobą 			<ul style="list-style-type: none"> stwierdzenie nieprawidłowości w zakresie czynności serca lub przewodzenia serca, w tym chorzy po zawale przeżytych w ciągu ostatnich 12 mies., osoby z frakcją wyrzutową lewej komory serca $\leq 45\%$, osoby z historią wrodzonego zespołu długiego QT lub QTc > 450 ms za stosowanie chemioterapii innej niż hydroksymocznik w ciągu 1 tyg. od rozpoczęcia terapii nilotynibem 		

-
- stężenie kreatyniny, amylazy, lipazy w surowicy $< 1,5 \times \text{GGN}$

Komentarz

AOTMiT - Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; CCyR - całkowita odpowiedź cytogenetyczna; CHR - całkowita odpowiedź hematologiczna; GGN - górna granica normy; IMA - imatynib; INR - międzynarodowy współczynnik znormalizowany; MCyR - większa odpowiedź cytogenetyczna; NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*; NIL - nilotynib; OS - przeżycie całkowite; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa; PCyR - częściowa odpowiedź cytogenetyczna; WHO - *World Health Organization*.

Kantarjian 2009					
Metoda badania	Ośrodki, sponsor badania	Populacja, horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy III	97 ośrodków na całym świecie <u>Sponsor badania:</u> Bristol-Myers Squibb	chorzy w wieku ≥ 18 lat z Ph+ PBSz lub z ciężką białaczką limfoblastyczną wykazujący oporność na leczenie IMA (pierwotną lub wtórną) lub brak tolerancji na IMA N=319 <u>horyzont czasowy [medianą]:</u> 15 mies.	<ul style="list-style-type: none"> DAS 70 mg/2xd, N=158, DAS 140 mg/d, N=159* 	<ul style="list-style-type: none"> najlepsza potwierdzona MHR OHR czas do wystąpienia i czasu trwania odpowiedzi PFS OS analiza bezpieczeństwa 	wg AOTMiT: IIA wg JADAD: 2**
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat zaprzestanie w wcześniej szego leczenia imatynibem na skutek niepowodzenia terapii lub nietolerancji imatynibu stan sprawności 0-2 w skali ECOG prawidłowa czynność wątroby i nerek faza akceleracji - $\geq 15\%$, ale $< 30\%$ blastów we krwi lub szpiku kostnym, $\geq 30\%$ blastów oraz promielocytów we krwi obwodowej lub szpiku kostnym (i $< 30\%$ blastów w szpiku kostnym) $\geq 20\%$ bazofilów we krwi obwodowej i/lub trombocytopenia $< 100 \times 10^9/l$ niezwiązane z zastosowaniem terapii lekowej 			<ul style="list-style-type: none"> terapia imatynibem, interferonem alfa, cytarabiną lub jakimkolwiek małą cząsteczkowym lekiem przeciwnowotworowym w ciągu 7 dni od rozpoczęcia badania niekontrolowane lub znaczące choroby układu krążenia historia znaczących zaburzeń związanych z krwawieniem niezwiązanych z PBSz dowolny w spóźniejący nowotwór złośliwy inny niż PBSz 		
Komentarz					
<p>AOTMiT - Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; DAS - dazatynib; IMA - imatynib; ECOG - <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; MHR - większa odpowiedź hematologiczna; OHR - ogólna odpowiedź hematologiczna; OS - przeżycie całkowite; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa; PFS - przeżycie wolne od progresji choroby.</p> <p>* dawka zgodna z ChPL dazatynibu - nie analizowano pozostałych dawek; ** badanie randomizowane otwarte, przy czym opis metod randomizacji uznano za niewystarczający, pacjenci byli randomizowani do różnych dawek dazatynibu - badanie dostosowania dawki; do niniejszej analizy włączono jedną dawkę, zgodną z ChPL dazatynibu (140 mg/d w fazie akceleracji).</p>					

Cortas 2011 - faza kryzy blastycznej PBSz*

Metoda badania	Ośrodki, sponsor badania	Populacja, horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie kliniczne fazy I/II	58 ośrodków w 27 krajach <u>Sponsor badania:</u> Wyeth Research**	chorzy w wieku ≥ 18 lat z Ph+ PBSz lub z ciężką białaczką limfoblastyczną wykazujący oporność na leczenie IMA (pierwotną lub wtórną) lub brak tolerancji na IMA (II rzut leczenia) i nieleczeni innymi inhibitorami TKI N=64 <u>horyzont czasowy [mediana]:</u> ≥ 4 lata	<ul style="list-style-type: none"> BOS 500 mg/d, N=64 	<ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z potwierdzoną OHR w 48. tyg u pacjentów w fazie blastycznej PBSz bezpieczeństwo/tolerancja odsetek odpowiedzi hematologicznych i cytogenetycznych czas do uzyskania odpowiedzi czas trwania odpowiedzi odpowiedzi w zależności od typu mutacji BCR-ABL czas do progresji choroby lub zgonu OS 	wg AOTMiT: IVA wg NICE: 7
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat zdiagnozowana cytogenetycznie albo na podstawie badania PCR diagnoza którejkolwiek z faz Ph+ przewlekłej białaczki szpikowej lub Ph+ ostrej białaczki limfoblastycznej stan sprawności 0-2 w skali ECOG oporność na imatynib w pełnej dawce (≥ 600 mg/d) lub nietolerancja na jakąkolwiek dawkę imatynibu brak terapii antyproliferacyjnej i przeciwbiałaczkowej w ciągu 7 dni od podania pierwszej dawki bosutynibu co najmniej 3 mies. po allogenicznej transplantacji komórek macierzystych poprawa do stopnia 0/1 lub do wartości wyjściowych w zakresie oceny wszelkich działań toksycznych powstałych podczas poprzednich terapii nowotworowych (z wyjątkiem ciśnienia) prawidłowa czynność szpiku kostnego u pacjentów z chroniczną fazą PBSz i opornością na leczenie imatynibem (ANC $> 1000 \times 10^9/l$, płytki krwi $\geq 100\ 000 \times 10^9/l$ i brak transfuzji płytek krwi w ciągu ostatnich 14 dni) prawidłowa czynność wątroby (AspAT/ALAT $\leq 2,5 \times$ GGN lub $\leq 5 \times$ GGN, jeśli wynika to z udziału wątroby w procesie chorobowym; bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN) prawidłowa czynność nerek (kreatynina $\leq 1,5 \times$ GGN) odstęp QTc < 470 ms podczas badań przesiewowych 			<ul style="list-style-type: none"> PBSz bez obecności chromosomu Philadelphia lub genu BCR-ABL jawna białaczka oponowa (brak zajęcia ośrodkowego układu nerwowego przez < 2 miesiące) tylko choroba pozaszpikowa GVHD (do I fazy badania, kwalifikowano pacjentów bez wcześniejszego GVHD, do badania II fazy nie włączano chorych z leczonym lub nieleczonym GVHD w ciągu 60 dni od daty rozpoczęcia badania) udokumentowana historia mutacji T315I genu BCR-ABL ciąża lub karmienie piersią historia nietolerancji na imatynib lub ekspozycja na Src, Abl lub inhibitory kinaz Src/Abl (tylko I faza badania) 		

- gotowość do korzystania z niezawodnej metody antykoncepcyjnej (jeśli dotyczy) w trakcie badania i przez 30 dni od podania ostatniej dawki
- udokumentowane INR w normie, jeśli pacjent nie przyjmuje doustnych leków przeciwzakrzepowych, a jeśli je przyjmuje, $INR \leq 3$

Komentarz

ALAT - aminotransferaza alaninowa; ANC - całkowita liczba neutrofilii; AOTMiT - Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; AspAT - aminotransferaza asparaginianowa; BOS - bosutynib; ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; GGN - górna granica normy; GVHD - choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi; IMA - imatynib; INR - międzynarodowy współczynnik znormalizowany; NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*; OHR - ogólna odpowiedź hematologiczna; OS - przeżycie całkowite; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa; TKI - inhibitory kinazy tyrozynowej;

* badanie uwzględniono w analizie PBSz w fazie przewlekłej, akceleracji i blastycznej; ** nabyte przez Pfizer Inc w październiku 2009 r.

Saglio 2010

Metoda badania	Ośrodki, sponsor badania	Populacja, horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy III	62 ośrodki na całym świecie <u>Sponsor badania:</u> Bristol-Myers Squibb	chorzy w wieku ≥ 18 lat z Ph+ PBSz w fazie kryzy blastycznej (mieloblastycznej lub limfoblastycznej) wykazujący oporność na leczenie IMA (pierwotną lub wtórną) lub brak tolerancji na IMA N=210 <u>horyzont czasowy (mediana):</u> 2 lata	<ul style="list-style-type: none"> DAS 70 mg/2xd, N=102, DAS 140 mg/d, N=108* 	<ul style="list-style-type: none"> MHR MCyR (zawierająca odpowiedzi PCyR i CCyR) czas do wystąpienia i czasu trwania odpowiedzi MHR i MCyR PFS OS analiza bezpieczeństwa 	wg AOTMiT: IIA wg ADAD: 2**
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat PBSz w fazie kryzy blastycznej (mieloblastycznej lub limfoblastycznej) - $\geq 30\%$ blastów (mieloblastycznych lub limfoblastycznych) lub pozaszpikowe nacieki białaczki (inne niż w śledzionie i wątrobie) z blastyczną morfologią krwi obwodowej (mieloblastyczną lub limfoblastyczną) oporność na imatynib w dawce 400 mg/d lub większej, jeśli nastąpiła progresja z fazy przewlekłej do fazy blastycznej lub 600 mg/d, jeśli progresją nastąpiła z fazy akceleracji albo nietolerancja imatynibu w dawce 400 mg/d stan sprawności 0-2 w skali ECOG prawidłowa czynność wątroby i nerek 			<ul style="list-style-type: none"> terapia imatynibem w ciągu 7 dni od rozpoczęcia badania wcześniejsza terapia dazatynibem niekontrolowane lub znaczące choroby układu krążenia historia znaczących zaburzeń związanych z krwawieniem niezwiązanych z PBSz 		
Komentarz					
<p>AOTMiT - Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, CCyR - całkowita odpowiedź cytogenetyczna; DAS - dazatynib; ECOG - <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; IMA - imatynib; MCyR - większa odpowiedź cytogenetyczna; MHR - większa odpowiedź hematologiczna; OS - przeżycie całkowite; PBSz - przewlekła białaczka szpikowa; PCyR - częściowa odpowiedź cytogenetyczna; PFS - przeżycie wolne od progresji choroby.</p> <p>* dawka zgodna z ChPL dazatynibu - nie analizowano pozostałych dawek; ** badanie randomizowane otwarte, przy czym opis metod randomizacji uznano za niewystarczający, pacjenci byli randomizowani do różnych dawek dazatynibu - badanie dostosowania dawki; do niniejszej analizy włączono jedną dawkę, zgodną z ChPL dazatynibu (140 mg/d w fazie akceleracji).</p>					

11.6 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ³

Nr	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.3	szczegółowy opis w <i>Analizie Problemu Decyzyjnego</i> (rozdz. 2.4)
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.4	szczegółowy opis w <i>Analizie Problemu Decyzyjnego</i> (rozdz. 8)
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3	tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	tak
	metodyki badań?	3.1	tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.2	tak
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	4.3.1	tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.3.1	tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalną,	5, 6	tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	11.3	tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	tak
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.1, 11.4	tak
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:		
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodycie umożliwiającej wykazanie:	4.3.1	tak
	- wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,		
	- równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,		
	- wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od		

Nr	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	technologii opcjonalnej,		
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.3.3	tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.3.1, 4.3.2	tak
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.3.4	tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.3.1	wskazano liczebność i dawkowanie
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.3.5	tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.3.6	tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.3.1	tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6	tak
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	6	tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	-	nie dotyczy
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	tak

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	19
Tab. 2. Liczba zachorowań na białaczkę szpikową (ICD-10: C92) w Polsce w latach 1999-2013 zgodnie z danymi KRN.....	21
Tab. 3. Liczba zgonów na białaczkę szpikową (ICD-10: C92) w Polsce w latach 1999-2013 zgodnie z danymi KRN.....	22
Tab. 4. Zestawienie danych dotyczących zapadalności na PBSz na podstawie rejestrów i badań obserwacyjnych na świecie.....	24
Tab. 5. Wnioskowana cena preparatu Bosulif® (tabl. powł., 28 tabl.).....	25
Tab. 6. Wysokość refundacji preparatu Bosulif® (tabl. powł., 28 tabl.) - wariant bez RSS.....	26
Tab. 7. Wysokość refundacji preparatu Bosulif® (tabl. powł., 28 tabl.) - wariant z RSS.....	26
Tab. 8. Preparaty technologii opcjonalnych dla bosutynibu dostępne w ramach katalogu B wykazu leków refundowanych.....	27
Tab. 9. Strategia wyszukiwania w systemie bazy MEDLINE (PubMed) badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bosutynibu, dazatynibu i nilotynibu; dane na dzień 01.03.2016 r.....	31
Tab. 10. Strategia wyszukiwania w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com) badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bosutynibu, dazatynibu i nilotynibu; dane na dzień 01.03.2016 r.....	32
Tab. 11. Strategia wyszukiwania w systemie bazy <i>Cochrane Library</i> badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bosutynibu, dazatynibu i nilotynibu; dane na dzień 01.03.2016 r.....	33
Tab. 12. Strategia wyszukiwania w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> (CRD) badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bosutynibu, dazatynibu i nilotynibu; dane na dzień 01.03.2016 r.....	34
Tab. 13. Charakterystyka zidentyfikowanych opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego.....	40
Tab. 14. Metodyka badań pierwotnych, cz. 1.....	44
Tab. 15. Metodyka badań pierwotnych, cz. 2.....	47
Tab. 16. Ocena jakości badań niekontrolowanych wg skali NICE oraz wytycznych AOTMiT.....	48
Tab. 17. Ocena jakości badań randomizowanych wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.....	49
Tab. 18. Kryteria kwalifikacji i wykluczenia chorych w badaniach włączonych do przeglądu.....	50
Tab. 19. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach pierwotnych, cz. 1.....	56
Tab. 20. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach pierwotnych, cz. 2.....	58
Tab. 21. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach pierwotnych, cz. 3.....	60
Tab. 22. Zestawienie punktów końcowych ocenionych w badaniach pierwotnych.....	62
Tab. 23. Odsetek pacjentów, którzy przerwali oraz kontynuowali uczestnictwo w badaniu pierwotnym w różnych okresach obserwacji.....	66
Tab. 24. Analiza skuteczności BOS, NIL i DAS w fazie przewlekłej PBSz - zgony (okres obserwacji \geq 24 mies.).....	71
Tab. 25. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz - przeżycie całkowite (OS) po 1 roku obserwacji.....	71
Tab. 26. Analiza skuteczności BOS, NIL i DAS w fazie przewlekłej PBSz - przeżycie całkowite (OS) po 2 latach obserwacji.....	72
Tab. 27. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) po 1 roku obserwacji.....	72
Tab. 28. Analiza skuteczności BOS, NIL i DAS w fazie przewlekłej PBSz - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) po 2 latach obserwacji.....	73

Tab. 29. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz - odsetek chorych z większą odpowiedzią cytogenetyczną (MCyR) (analiza po medianie okresu obserwacji = 24,2 mies.).....	73
Tab. 30. Analiza skuteczności BOS, NIL i DAS w fazie przewlekłej PBSz - odsetek chorych z większą odpowiedzią cytogenetyczną (MCyR) (analiza po \geq 24 mies.).....	74
Tab. 31. Analiza skuteczności BOS i NIL w fazie przewlekłej PBSz - odsetek chorych z większą odpowiedzią cytogenetyczną (MCyR) (analiza po \geq 4 latach).....	75
Tab. 32. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz - mediana czasu do wystąpienia większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR) (analiza po medianie okresu obserwacji = 24,2 mies.).....	75
Tab. 33. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz - mediana czasu do wystąpienia większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR) (analiza po \geq 24 mies.).....	76
Tab. 34. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz - mediana czasu do wystąpienia większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR) (horyzont czasowy: do 5 lat).....	76
Tab. 35. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz - odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią cytogenetyczną (CCyR) (analiza po medianie okresu obserwacji = 24,2 mies.).....	76
Tab. 36. Analiza skuteczności BOS, NIL i DAS w fazie przewlekłej PBSz - odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią cytogenetyczną (CCyR) (analiza po \geq 24 mies.).....	77
Tab. 37. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz - odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią hematologiczną (CHR) (analiza po medianie okresu obserwacji = 24,2 mies.).....	78
Tab. 38. Analiza skuteczności BOS i DAS w fazie przewlekłej PBSz - odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią hematologiczną (CHR) (analiza po \geq 24 mies.).....	78
Tab. 39. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz - mediana czasu do wystąpienia całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR) (analiza po medianie okresu obserwacji = 24,2 mies.).....	79
Tab. 40. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz - mediana czasu do wystąpienia całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR) (analiza po \geq 24 mies.).....	79
Tab. 41. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz - mediana czasu do wystąpienia całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR) (horyzont czasowy: do 5 lat).....	80
Tab. 42. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz - odsetek chorych z większą odpowiedzią molekularną (MMR) (analiza po medianie okresu obserwacji = 24,2 mies.).....	80
Tab. 43. Analiza skuteczności BOS, NIL i DAS w fazie przewlekłej PBSz - odsetek chorych z większą odpowiedzią molekularną (MMR) (analiza po \geq 24 mies.).....	81
Tab. 44. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz - odsetek chorych z większą odpowiedzią molekularną (MMR) spośród tych, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CCyR) (analiza po medianie okresu obserwacji = 24,2 mies.).....	81
Tab. 45. Analiza skuteczności BOS, NIL i DAS w fazie przewlekłej PBSz - odsetek chorych z większą odpowiedzią molekularną (MMR) spośród tych, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CCyR) (analiza po \geq 24 mies.).....	82
Tab. 46. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz - odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią molekularną (CMR) (analiza po 24,2 mies.).....	82
Tab. 47. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz - odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią molekularną (CMR) (analiza po \geq 24 mies.).....	82
Tab. 48. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz - odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią molekularną (CMR) spośród tych, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CCyR) (analiza po 24,2 mies.).....	83
Tab. 49. Ocena jakości życia pacjentów leczonych bosutinibem.....	84
Tab. 50. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz w III rzucie leczenia - zgony (analiza po 28,5 mies. obserwacji).....	87
Tab. 51. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz w III rzucie leczenia - przeżycie całkowite (OS) po 1 roku obserwacji.....	87
Tab. 52. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz w III rzucie leczenia - przeżycie całkowite (OS) po 2 latach obserwacji.....	87

Tab. 53. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz w III rzucie leczenia - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) po 1 roku obserwacji.....	87
Tab. 54. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz w III rzucie leczenia - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) po 2 latach obserwacji.....	88
Tab. 55. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz w III rzucie leczenia - odsetek chorych z większą odpowiedzią cytogenetyczną (MCyR; analiza po 28,5 mies. obserwacji).....	88
Tab. 56. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz w III rzucie leczenia - mediana czasu do wystąpienia większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR; analiza po 28,5 mies. obserwacji).....	88
Tab. 57. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz w III rzucie leczenia - odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią cytogenetyczną (CCyR; analiza po 28,5 mies. obserwacji).....	89
Tab. 58. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz w III rzucie leczenia - odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią hematologiczną (CHR; analiza po 28,5 mies. obserwacji).....	89
Tab. 59. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz w III rzucie leczenia - mediana czasu do wystąpienia całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR; analiza po 28,5 mies. obserwacji).....	89
Tab. 60. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz w III rzucie leczenia - odsetek chorych z większą odpowiedzią molekularną (MMR; analiza po 28,5 mies. obserwacji).....	90
Tab. 61. Analiza skuteczności BOS w fazie przewlekłej PBSz w III rzucie leczenia - odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią molekularną (CMR; analiza po 28,5 mies. obserwacji).....	90
Tab. 62. Analiza skuteczności BOS i NIL w fazie akceleracji PBSz - zgony (okres obserwacji \geq 24 mies.).....	91
Tab. 63. Analiza skuteczności BOS, NIL i DAS w fazie akceleracji PBSz - przeżycie całkowite (OS) po 1 roku obserwacji.....	91
Tab. 64. Analiza skuteczności BOS, NIL i DAS w fazie akceleracji PBSz - przeżycie całkowite (OS) po 2 latach obserwacji.....	92
Tab. 65. Analiza skuteczności BOS w fazie akceleracji PBSz - przeżycie całkowite (OS) po \geq 48 mies. obserwacji.....	92
Tab. 66. Analiza skuteczności BOS i DAS w fazie akceleracji PBSz - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) po 1 roku obserwacji.....	93
Tab. 67. Analiza skuteczności BOS i DAS w fazie akceleracji PBSz - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) po 2 latach obserwacji.....	93
Tab. 68. Analiza skuteczności BOS w fazie akceleracji PBSz - częstość występowania zgonów/progresji w trakcie leczenia w ciągu 1. roku badania/po 48 mies. obserwacji.....	94
Tab. 69. Analiza skuteczności BOS, NIL i DAS w fazie akceleracji PBSz - odsetek chorych z większą odpowiedzią cytogenetyczną (MCyR).....	94
Tab. 70. Analiza skuteczności BOS, NIL i DAS w fazie akceleracji PBSz - mediana czasu do wystąpienia większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR).....	95
Tab. 71. Analiza skuteczności BOS, NIL i DAS w fazie akceleracji PBSz - odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią cytogenetyczną (CCyR).....	96
Tab. 72. Analiza skuteczności BOS w fazie akceleracji PBSz - odsetek chorych z ogólną odpowiedzią hematologiczną (OHR).....	97
Tab. 73. Analiza skuteczności BOS w fazie akceleracji PBSz - mediana czasu do wystąpienia ogólnej odpowiedzi hematologicznej (OHR) (analiza po 24,2 mies.).....	97
Tab. 74. Analiza skuteczności BOS i DAS w fazie akceleracji PBSz - odsetek chorych z większą odpowiedzią hematologiczną (MHR).....	98
Tab. 75. Analiza skuteczności BOS, NIL i DAS w fazie akceleracji PBSz - odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią hematologiczną (CHR) (analiza po medianie okresu obserwacji = 24,2 mies.).....	98
Tab. 76. Analiza skuteczności BOS w fazie blastycznej PBSz - zgony (okres obserwacji \geq 24 mies.).....	99
Tab. 77. Analiza skuteczności BOS w fazie blastycznej PBSz - przeżycie całkowite (OS) po 1 roku obserwacji.....	99
Tab. 78. Analiza skuteczności BOS i DAS w fazie blastycznej PBSz - przeżycie całkowite (OS) po 2 latach obserwacji.....	100

Tab. 79. Analiza skuteczności BOS w fazie blastycznej PBSz - przeżycie całkowite (OS) po \geq 48 mies. obserwacji.....	100
Tab. 80. Analiza skuteczności BOS w fazie blastycznej PBSz - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) po 1 roku obserwacji.....	100
Tab. 81. Analiza skuteczności BOS i DAS w fazie blastycznej PBSz - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) po 2 latach obserwacji.....	101
Tab. 82. Analiza skuteczności BOS w fazie blastycznej PBSz - częstość występowania zgonów/progresji w trakcie leczenia w ciągu 1. roku badania/po 48 mies. obserwacji.....	101
Tab. 83. Analiza skuteczności BOS i DAS w fazie blastycznej PBSz - odsetek chorych z większą odpowiedzią cytogenetyczną (MCyR).....	102
Tab. 84. Analiza skuteczności BOS i DAS w fazie blastycznej PBSz - mediana czasu do wystąpienia większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR).....	103
Tab. 85. Analiza skuteczności BOS i DAS w fazie blastycznej PBSz - odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią cytogenetyczną (CCyR).....	103
Tab. 86. Analiza skuteczności BOS w fazie blastycznej PBSz - odsetek chorych z ogólną odpowiedzią hematologiczną (OHR).....	104
Tab. 87. Analiza skuteczności BOS w fazie blastycznej PBSz - mediana czasu do wystąpienia ogólnej odpowiedzi hematologicznej (OHR).....	105
Tab. 88. Analiza skuteczności BOS i DAS w fazie blastycznej PBSz - odsetek chorych z większą odpowiedzią hematologiczną (MHR).....	105
Tab. 89. Analiza skuteczności BOS i DAS w fazie blastycznej PBSz - odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią hematologiczną (CHR) (analiza po 24,2 mies.).....	106
Tab. 90. Zgłoszenia dla bosutynibu, dazatynibu i nilotynibu w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków do stycznia 2016 r.....	108
Tab. 91. Zgłoszenia do bazy DrugLib dla dazatynibu i nilotynibu.....	109
Tab. 92. Analiza bezpieczeństwa BOS w fazie przewlekłej PBSz - zdarzenia niepożądane występujące u \geq 10% pacjentów (mediana okresu obserwacji 24,2 mies.).....	111
Tab. 93. Analiza bezpieczeństwa BOS w fazie przewlekłej PBSz - nieprawidłowości w hematologicznych pomiarach laboratoryjnych (mediana okresu obserwacji 24,2 mies.).....	113
Tab. 94. Analiza bezpieczeństwa BOS w fazie przewlekłej PBSz - inne nieprawidłowości laboratoryjne występujące u \geq 4% pacjentów w stopniu 3/4 (mediana okresu obserwacji 24,2 mies.).....	115
Tab. 95. Analiza bezpieczeństwa BOS i DAS w fazie przewlekłej PBSz - zdarzenia niepożądane (okres obserwacji \geq 24 mies.).....	118
Tab. 96. Analiza bezpieczeństwa NIL w fazie przewlekłej PBSz - zdarzenia niepożądane związane z lekiem (okres obserwacji \geq 24 mies.).....	121
Tab. 97. Analiza bezpieczeństwa BOS i DAS w fazie przewlekłej PBSz - nieprawidłowości w hematologicznych pomiarach laboratoryjnych (mediana okresu obserwacji \geq 24 mies.).....	123
Tab. 98. Analiza bezpieczeństwa NIL w fazie przewlekłej PBSz - nieprawidłowości w hematologicznych pomiarach laboratoryjnych (okres obserwacji \geq 24 mies.).....	124
Tab. 99. Analiza bezpieczeństwa BOS w fazie przewlekłej PBSz - inne nieprawidłowości laboratoryjne (mediana okresu obserwacji \geq 24 mies.).....	126
Tab. 100. Analiza bezpieczeństwa NIL w fazie przewlekłej PBSz - inne nieprawidłowości laboratoryjne związane z lekiem (okres obserwacji \geq 24 mies.).....	128
Tab. 101. Analiza bezpieczeństwa BOS w fazie przewlekłej PBSz w III rzucie leczenia - zdarzenia niepożądane (mediana okresu obserwacji 28,5 mies.).....	130
Tab. 102. Analiza bezpieczeństwa BOS w fazie przewlekłej PBSz w III rzucie leczenia - zdarzenia niepożądane (mediana okresu obserwacji \geq 36 mies.).....	132
Tab. 103. Analiza bezpieczeństwa BOS w fazie przewlekłej PBSz w III rzucie leczenia - nieprawidłowości w pomiarach laboratoryjnych (mediana okresu obserwacji 28,5 mies.).....	135

Tab. 104. Analiza bezpieczeństwa BOS w fazie przewlekłej PBSz w III rzucie leczenia - nieprawidłowości w pomiarach laboratoryjnych (mediana okresu obserwacji \geq 36 mies.).....	137
Tab. 105. Analiza bezpieczeństwa BOS w fazie akceleracji PBSz - zdarzenia niepożądane (mediana okresu obserwacji \geq 4 lata).....	139
Tab. 106. Analiza bezpieczeństwa NIL w fazie akceleracji PBSz - zdarzenia niepożądane związane z lekiem (mediana okresu obserwacji 24 mies.).....	142
Tab. 107. Analiza bezpieczeństwa DAS w fazie akceleracji PBSz - zdarzenia niepożądane związane z dazatynibem (mediana okresu obserwacji 15 mies.).....	144
Tab. 108. Analiza bezpieczeństwa BOS w fazie akceleracji PBSz - nieprawidłowości w hematologicznych pomiarach laboratoryjnych (mediana okresu obserwacji \geq 4 lata).....	147
Tab. 109. Analiza bezpieczeństwa NIL w fazie akceleracji PBSz - nieprawidłowości w hematologicznych pomiarach laboratoryjnych (mediana okresu obserwacji 24 mies.).....	149
Tab. 110. Analiza bezpieczeństwa BOS w fazie akceleracji PBSz - inne nieprawidłowości laboratoryjne występujące z częstością \geq 30% (okres obserwacji \geq 48 mies.).....	151
Tab. 111. Analiza bezpieczeństwa NIL w fazie akceleracji PBSz - biochemiczne nieprawidłowości laboratoryjne (mediana okresu obserwacji 24 mies.).....	153
Tab. 112. Analiza bezpieczeństwa BOS w fazie blastycznej PBSz - zdarzenia niepożądane (mediana okresu obserwacji \geq 4 lata).....	155
Tab. 113. Analiza bezpieczeństwa DAS w fazie blastycznej PBSz - wybrane zdarzenia niepożądane związane z dazatynibem (mediana okresu obserwacji 24 mies.).....	158
Tab. 114. Analiza bezpieczeństwa BOS w fazie blastycznej PBSz - nieprawidłowości w hematologicznych pomiarach laboratoryjnych (okres obserwacji \geq 4 lata).....	160
Tab. 115. Analiza bezpieczeństwa BOS w fazie blastycznej PBSz - inne nieprawidłowości laboratoryjne występujące z częstością \geq 30% (okres obserwacji \geq 48 mies.).....	162
Tab. 116. Analiza retrospektywna częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych leczonych bosutynibem (N=570) w badaniu Cortes 2011.....	168
Tab. 117. Charakterystyka i leczenie zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych leczonych bosutynibem (N=570) w badaniu Cortes 2011.....	169
Tab. 118. Krytyczna ocena badań włączonych do przeglądu.....	184

Spis rycin

Ryc. 1. Zachorowalność na białaczkę szpikową w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku.....	21
Ryc. 2. Liczba zachorowań na białaczkę szpikową (ICD-10: C92) w Polsce w latach 1999-2013 zgodnie z danymi KRN.....	22
Ryc. 3. Liczba zgonów z powodu białaczki szpikowej (ICD-10: C92) w Polsce w latach 1999-2013 zgodnie z danymi KRN.....	23
Ryc. 4 Przewidywane rozpowszechnienie przewlekłej białaczki szpikowej w Stanach Zjednoczonych.....	24
Ryc. 5. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania bosutynibu, dazatynibu i nilotynibu (diagram QUOROM/PRISMA).....	38
Ryc. 6 Zmiany wyników subskali FACT-LEU specyficznej dla białaczek.....	86

Piśmiennictwo

¹ ██████████ Bosutynib (Bosulif®) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, kwiecień 2016.

² Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009.

http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf [dostęp 02.03.2016 r.].

³ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

⁴ European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation. Bosutinib for the treatment of chronic myeloid leukaemia. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/08/WC500095733.pdf [dostęp 02.03.2016 r.].

⁵ Główny Urząd Statystyczny (GUS). Rocznik demograficzny 2015. Data publikacji: 07.10.2015. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2015.3.9.html> [dostęp 02.03.2016 r.].

⁶ Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2015. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015.

⁷ Lewandowski K. Przewlekła białaczka szpikowa; w: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_przewlekla.pdf [dostęp 02.03.2016 r.].

⁸ Deschler B, Lübbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. Cancer. 2006 Nov 1;107(9):2099-107.

⁹ Krajowy Rejestr Nowotworów. Białaczka szpikowa (C92). <http://onkologia.org.pl/bialaczka-szpikowa-c92/> [dostęp 02.03.2016 r.].

¹⁰ Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. <http://85.128.14.124/Krn/> [dostęp 02.03.2016 r.].

¹¹ Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL, Muller M, Soverini S, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii72-7.

¹² Huang X, Cortes J, Kantarjian H. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer*. 2012 Jun 15;118(12):3123-7.

¹³ Rohrbacher M, Hasford J. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia (CML). *Best Pract Res Clin Haematol*. 2009;22(3):295-302.

¹⁴ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r.

¹⁵ Bosutynib (Bosulif®). Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002373/WC500141721.pdf [dostęp 02.03.2016 r.].

¹⁶ Sprycel. Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000709/WC500056998.pdf [dostęp 02.03.2016 r.].

¹⁷ Tassigna. Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000798/WC500034394.pdf [dostęp 02.03.2016 r.].

¹⁸ U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health http://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed_subsets/sysreviews_strategy.html [dostęp 01.03.2016 r.].

¹⁹ Clinical Evidence (BMJ). <http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/ebm/learn/665076.html> [dostęp 01.03.2016 r.].

²⁰ Dalziel K, Round A, Stein K, Garside R, Castelnuovo E, Payne L. Do the findings of case series studies vary significantly according to methodological characteristics? *Health Technol Assess*. 2005 Jan;9(2):iii-iv, 1-146.

²¹ Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.

²² Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet* 1999; 354:1896-900.

²³ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.

²⁴ Schrover RJ, Adena MA, De Abreu Lourenco R, Miles Prince H, Seymour JF, Wonder MJ. Development of a predictive population survival model according to the cytogenetic response rate for patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase. *Leukemia & Lymphoma* 2006;47:1069-81.

²⁵ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). Bezpośredni komunikat do fachowego personelu medycznego.

http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/8336/original/Komunikat_inhibitory_kinazy_tyrozynowej.pdf?1457964013 [dostęp 12.04.2016 r.].

²⁶ U.S. Food and Drug Administration (FDA).

<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm426240.htm> [dostęp 02.03.2016 r.].

²⁷ European Medicines Agency (EMA). <http://www.ema.europa.eu/ema/> [dostęp 02.03.2016 r.].

²⁸ U.S. Food and Drug Administration (FDA). <http://www.fda.gov/> [dostęp 02.03.2016 r.].

²⁹ Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, Bosulif®, <http://www.adrreports.eu/pl/index.html> [dostęp 02.03.2016 r.].

³⁰ DrugLib. <http://www.druglib.com/> [dostęp 02.03.2016 r.].

³¹ Douxfils J, Haguët H, Mullier F, Chatelain C, Graux C, Dogné JM. Association Between BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors for Chronic Myeloid Leukemia and Cardiovascular Events, Major Molecular Response, and Overall Survival: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016 Feb 4. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.5932.

³² Cortes JE, Khoury HJ, Kantarjian H, Brümmendorf TH, Mauro MJ, Matczak E, Pavlov D, Aguiar JM, Fly KD, Dimitrov S, Leip E, Shapiro M, Lipton JH, Durand JB, Gambacorti-Passerini C. Long-Term Evaluation of Cardiac and Vascular Toxicity in Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias Treated With Bosutinib. *Am J Hematol.* 2016 Mar 11. doi: 10.1002/ajh.24360.

³³ 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 DW, Larson RA, Lipton JH, Mahon FX, Martinelli G, Mayer J, Müller MC, Niederwieser D, Pane F, Radich JP, Rousselot P, Saglio G, Saúsele S, Schiffer C, Silver R, Simonsson B, Steegmann JL, Goldman JM, Hehlmann R. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood.* 2013 Aug 8;122(6):872-84.