



# Agencja Oceny Technologii Medycznych

## Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie  
urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego

**MEAXIN (imatinibum)**

**we wskazaniu:**

„Leczenie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną  
z chromosomem Philadelphia”

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4352-2/2014

Data ukończenia: 09.05.2014

**Wykaz skrótów**

<b>Agencja / AOTM</b> – Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>AE</b> – Analiza Ekonomiczna
<b>AK</b> – Analiza Kliniczna
<b>ALL</b> – Ostra białaczka limfoblastyczna
<b>allo-HSCT</b> - Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych
<b>Ara-C</b> – Cytarabina
<b>ASCT</b> – Autologiczny Przeszczep Komórek Macierzystych
<b>Asp</b> – Asparaginaza
<b>auto-HSCT</b> - autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
<b>AWA</b> – Analiza Weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b> – Analiza Wpływu na Budżet
<b>AWMSG</b> - All Wales Medicines Strategy Group
<b>B-ALL</b> – Białaczka prekursorowych z komórek B
<b>BCR-ABL</b> – Białko fuzyjne obecne na chromosomie Philadelphia
<b>CED</b> - Committee to Evaluate Drugs
<b>ChPL</b> – Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CHR</b> – Całkowita Odpowiedź Hematologiczna
<b>CHT</b> – Chemioterapia
<b>CML</b> – Przewlekła Białaczka Szpikowa
<b>CRmol</b> – Całkowita Remisja Molekularna
<b>CR</b> – Całkowita Remisja
<b>CUR</b> – Współczynnik Kosztów-Efektywności
<b>Cy/HD-Ara-C</b> – Cyklofosfamid/Wysokie Dawki Cytarabiny
<b>DAS</b> – Dazatynib
<b>DFS</b> - Przeżycie Wolne Od Choroby
<b>DGN</b> – Rozpoznanie/Diagnoza
<b>Dexa</b> – Deksametazon
<b>DDD</b> – (ang. Defined Daily Dose) – Zdefiniowana Dawka Dzienna
<b>DNR</b> – Daunorubicyna
<b>ECOG</b> - Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EFS</b> - Przeżycie Wolne Od Zdarzeń
<b>FISH</b> - Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ
<b>GUS</b> – Główny Urząd Statystyczny
<b>GVHD</b> – Choroba Przeszczep vs Pacjent
<b>HAS</b> - Haute Autorité de Santé
<b>ICER</b> – Inkrementalny Współczynnik Efektywności Kosztów
<b>ID-Mtx</b> – Pośrednie Dawki Metotreksatu
<b>IHT</b> - Instytut Hematologii i Transfuzjologii
<b>IM / IMT</b> – Imatynib
<b>IMAG</b> - Glivec
<b>IMAM</b> - Meaxin
<b>i.v.</b> – Dożylnie
<b>K</b> - Konsolidacja
<b>Komparator</b> – Interwencja Alternatywna, Opcjonalna Wobec Interwencji Ocenianej
<b>LBL</b> – Chłoniak Limfoblastyczny
<b>Lek</b> – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z

2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

**MRD** – Minimalna Choroba Resztkowa

**MZ** – Ministerstwo Zdrowia

**NCCN** - National Comprehensive Cancer Network

**NCI** - National Cancer Institute

**NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia

**NR** – Brak Remisji

**OUN** – Ośrodkowy Układ Nerwowy

**OS** – Przeżycie Całkowite

**QALY** - Liczba Lat Życia Skorygowana Jego Jakością

**PUO** – Polska Unia Onkologii

**RCT** – Randomised Controlled Trial

**RFS** - Przeżycie Wolne Od Nawrotów

**RIC-allo-HSCT** – Allogeniczne Przeszczepienie Krwiotwórczych Komórek Macierzystych Z Przygotowaniem Niemieloablacyjnym

**RK** – Rada Konsultacyjna

**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – 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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

**RT-PCR** – Real Time PCR

**RP** – Rada Przejrzystości

**RTG** – Badanie Rentgenowskie

**p.o.** – Doustnie

**PALG** – Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych

**PBAC** - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

**PBCN** - Pan Birmingham Cancer Network

**PCR** – Reakcja Łańcuchowej Polimerazy

**PDN** – Prednizon

**PFS** - Przeżycie Wolne Od Progresji

**Ph+** - Chromosom Philadelphia

**PR** – Częściowa remisja

**Sib/MUD** – Dawca Spokrewniony/Niespokrewniony Zgodny

**SMC** - Scottish Medicines Consortium

**SVC** – Żyła Górna Główna

**T-ALL** – Białaczka z Prekursorowych Komórek T

**Technologia** – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**TKI** – Inhibitory Kinazy Tyrozynowej

**TRM** – Zgon Związany z Przeszczepem

**TTP** - Czas Do Wystąpienia Progresji

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**Vep** – Wepezid

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (KRKA Polska Sp. z o. o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (KRKA Polska Sp. z o. o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** KRKA Polska Sp. z o. o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Europharm Ltd.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane przekazane przez NFZ dotyczące średnich cen za mg produktów stosowanych w chemioterapii niestandardowej.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Novartis Europharm Ltd.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku.....</b>	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>8</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii .....	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	10
2.4. Problem zdrowotny.....	13
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	18
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	18
2.5.2. Status rejestracyjny .....	18
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	19
<b>3. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>20</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	20
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	20
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	24
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	24
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	24
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	24
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	24
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	25
3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	25
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności.....	32
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	39
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>43</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	43
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	43
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
4.4. Wyniki analizy ekonomicznej .....	51
4.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	51
4.4.2. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	52
4.4.3. Obliczenia własne agencji .....	52
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>54</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	54

---

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	55
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	57
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	57
5.3.2. Obliczenia własne agencji .....	58
<b>6. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>60</b>
<b>7. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii .....</b>	<b>60</b>
<b>8. Opinie ekspertów.....</b>	<b>62</b>
<b>9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>63</b>
<b>10. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>65</b>
<b>11. Źródła.....</b>	<b>71</b>
<b>12. Załączniki .....</b>	<b>73</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

---

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) 11.03.2014 r.  
MZ-PLR-460-19924-4/MP/14

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Meaxin, Imatinibum, tabl. powl., 100 mg, 60 tab., kod EAN: 5909991053895,
    - Meaxin, Imatinibum, tabl. powl., 400 mg, 30 tab., kod EAN: 5909991053963,
  - Wnioskowane wskazanie:  
[redacted]
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):  
[redacted]

---

Deklarowany poziom odpłatności:  
[redacted]

---

Proponowana cena zbytu netto:

- Meaxin, Imatinibum, tabl. powl., 100 mg, 60 tab., kod EAN: 5909991053895 – [redacted]
  - Meaxin, Imatinibum, tabl. powl., 400 mg, 30 tab., kod EAN: 5909991053963 – [redacted]
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?  
[redacted]

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza efektywności klinicznej
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- 

Podmiot odpowiedzialny

KRKA, d.d.  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Słowenia

---

Wnioskodawca

KRKA Polska Sp. z o. o.  
ul. Równoległa 5  
02-235 Warszawa

---

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismami z dnia 11.03.2014r., znak MZ-PLR-460-19924-4/MP/14, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- **Meaxin, Imatinibum, tabl. powł., 100 mg, 60 tab., kod EAN: 5909991053895,**
- **Meaxin, Imatinibum, tabl. powł., 400 mg, 30 tab., kod EAN: 5909991053963,**

Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego, leki mają być finansowane we wskazaniu: „ICD 10- C91 w zakresie wskazań zarejestrowanych”.

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, pismem z dnia 10.04.2014 r., znak AOTM-OT-4352-2(6)/GN/2014, Agencja poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia. Pismem z dnia 10.04.2014 r., znak MZ-PLR-460-19924-6/MP/14, Ministerstwo Zdrowia wezwało wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Dnia 22.04.2014 r., pismem Ministerstwa Zdrowia znak MZ-PLR-20834-1/MP/14 do Agencji wpłynęły uzupełnienia. Ostatecznie zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA:

- IMATYNIB (MEAXIN) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia. Analiza kliniczna. [redacted], Kraków – styczeń 2014, wersja 1.0
- IMATYNIB (MEAXIN) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia. Analiza ekonomiczna. [redacted], Kraków – styczeń 2014, wersja 1.0
- IMATYNIB (MEAXIN) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia. Analiza wpływu na system zdrowia. [redacted], Kraków – marzec 2014

Przedłożone w ramach uzupełnień wymagań minimalnych analizy, nie zostały uzupełnione o wszystkie, wskazane w piśmie wymagania. Poniżej przedstawiono wymagania które nie zostały uzupełnione.

#### Niespełnione wymagania minimalne:

- 1) Informacje zawarte w analizie klinicznej nie są aktualne na dzień złożenia wniosku w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (**§ 2 Rozporządzenia**). W szczególności w analizie nie uwzględniono aktualnego na moment składania wniosku obwieszczenia MZ. [redacted] Ponadto nie uwzględniono najnowszych (opublikowanych przed datą złożenia wniosku) wyników badań klinicznych.
- 2) Kryteria włączenia publikacji do przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie są zgodne z populacją docelową wskazaną we wniosku (**§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia**). W szczególności w trakcie selekcji badań do przeglądu wykluczano te przeprowadzone w populacji azjatyckiej, jednakże w analizach nie wskazano dowodów, które pozwalałyby wnioskować o różnicach dot. skuteczności imatynibu w zależności od rasy. Nie wykazano również iż, populacja docelowa wskazana we wniosku nie może obejmować pacjentów populacji azjatyckiej.
- 3) Przegląd systematyczny wnioskodawcy nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria selekcji (**§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia**). W szczególności z przeglądu wykluczano badania dla których w publikacjach nie były dostępne informacje odnośnie rasy pacjentów oraz badania w których stosowano imatynib zgodnie z kryteriami selekcji („imatynib podawany doustnie”). Ponadto do przeglądu włączono badania, które nie spełniały kryteriów selekcji.
- 4) Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (**§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia**).
- 5) Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (**§ 6 ust. 1 pkt 1 lit c Rozporządzenia**).



- 6) Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (§ 6 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).
- 7) Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (§ 6 ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia). W szczególności wnioskodawca przedstawił jedynie koszty imatynibu, wskazując wcześniej, iż we wnioskowanej populacji stosuje się również inne technologie lekowe.
- 8) Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (§ 6 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia). W szczególności wnioskodawca przedstawił jedynie koszty imatynibu, wskazując wcześniej, iż we wnioskowanej populacji stosuje się również inne technologie lekowe.
- 9) Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych nie zawiera wskazania minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania dodatkowych wydatków płatnika publicznego (§ 6 ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).
- 10) Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz prognoz przedstawionych w analizie (§ 6 ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia). W szczególności nie wyszczególniono w wystarczającym stopniu założeń dotyczących estymacji populacji docelowej, czasu leczenia pacjentów oraz jego powiązania z horyzontem czasowym analizy.
- 11) Oszacowania przedstawione w analizie wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych nie są dokonywane w horyzoncie właściwym dla analizy wpływu na budżet (§ 6 ust. 2 Rozporządzenia). W szczególności nie uzasadniono uwzględnionego w oszacowaniach czasu leczenia pacjentów i jego powiązania z horyzontem analizy.

## 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Meaxim (imatynib) nie był dotychczas oceniany przez Agencję.

Imatynib (produkt leczniczy Glivec) był oceniany we wskazaniu: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (ALL Ph+) w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Stanowisko Rady Konsultacyjnej oraz rekomendacja Prezesa AOTM zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 1. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanego wskazania

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowiska / opinie / rekomendacje
<p><b>Stanowisko RK nr 10/2011 z dnia 28 lutego 2011 r.</b></p>	<p><b>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne pozostawienie</b> dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (ALL Ph+) przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)”.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b> Rada uznała, że przedstawione dane dotyczące efektywności klinicznej, bezpieczeństwa oraz kosztów terapii imatynibem w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia uzasadniają pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (ALL Ph+), przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec® (imatynib)”.</p>

<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 6/2011 z dnia 28 lutego 2011</b></p>	<p><b>Prezes Agencji nie rekomenduje</b> usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (ALL Ph+) przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatyn b)” rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej uznaje, że przedstawione dane dotyczące efektywności klinicznej, bezpieczeństwa oraz kosztów terapii imatynibem w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia uzasadniają pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej. W świetle zebranych dowodów naukowych i opinii eksperckich można stwierdzić, że jest to technologia medyczna, która ratuje życie i jej zastosowanie może wyraźnie poprawić rokowanie oraz zwiększyć szanse pacjenta na wyzdrowienie. Metoda ta daje większe szanse na wyleczenie przy mniejszym ryzyku wystąpienia powikłań, w porównaniu do innych metod, m.in. zastosowania przeszczepienia komórek krwiotwórczych.<sup>3</sup> Daje też szansę na zmniejszenie wczesnej toksyczności i odległych następstw leczenia, co jest szczególnie ważne w przypadku pacjentów pediatrycznych. Ponadto, dołączenie do chemioterapii imatynibu wyraźnie poprawia rokowania pacjenta i zwiększa szansę uzyskania remisji cytogenetycznej. Dotychczasowe stosowanie tego preparatu wyraźnie poprawiło wyniki leczenia pacjentów z rozpatrywanym wskazaniem. W przypadku pacjentów pediatrycznych, stosowanie imatynibu umożliwia wykonanie alloprzeszczepu i wyzdrowienie.</p>
---	--

### 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Stanowiska RP/RK oraz Rekomendacje Prezesa AOTM dotyczące technologii alternatywnych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Stanowiska i Rekomendacje AOTM dla technologii alternatywnych**

Dokumenty Nr i data wydania	Przedmiot rekomendacji	Stanowisko RP/RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p><b>Stanowisko RP nr 27/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.</b></p> <p><b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 21/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.</b></p>	<p>Usunięcie świadczenia obejmującego <b>podanie bortezomibu</b> we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.0 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, oraz określenie maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie bortezomibu w rozpoznaniu ostrej białaczki limfoblastycznej (kod ICD-10 C91.0)</b> realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego bortezomib, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.</p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie bortezomibu we wskazanym kodem ICD-10: C91.0</b> (ostra białaczka limfoblastyczna).</p>
<p><b>Stanowisko RP nr 26/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.</b></p> <p><b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 20/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.</b></p>	<p>Usunięcie świadczenia obejmującego <b>podanie lenalidomidu</b> we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.0 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, oraz określenie maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie lenalidomidu w ostrych białaczkach limfoblastycznych (ICD-10 C91.0)</b> w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie lenalidomidu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.0</b> (ostra białaczka limfoblastyczna).</p>

## Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia

Dokumenty Nr i data wydania	Przedmiot rekomendacji	Stanowisko RP/RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p><b>Stanowisko RP nr 25/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.</b></p> <p><b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 19/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.</b></p>	Usunięcie świadczenia obejmującego <b>podanie nilotyningu</b> we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.0 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, oraz określenie maksymalnego akceptowalnego poziomu finansowania ze środków publicznych	Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie nilotyningu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna)</b> realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.	Prezes Agencji <b>rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie nilotyningu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.0</b> (ostra białaczka limfoblastyczna).
<p><b>Stanowisko RP nr 268/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.</b></p> <p><b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 183/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.</b></p>	Usunięcie świadczenia obejmującego <b>podawanie nelarabiny</b> w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C91.0, C83.0, C83.5 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.	Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne usunięcie nelarabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C91.0, C83.5</b> realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.	Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie nelarabiny w rozpoznaniach klasyfikowanych jako ICD-10: C91.0 oraz 83.5.</b>
<p><b>Stanowisko RP nr 219/2013 z dnia 21 października 2013 r.</b></p> <p><b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 144/2013 z dnia 21 października 2013 r.</b></p>	<b>Erwinase (Erwinia asparaginaza)</b> we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna (ICD-10 C.91.0).	Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne usunięcie</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej.	Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia</b> gwarantowanego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.
<p><b>Stanowisko RP nr 137/2012 z dnia 18 grudnia 2012 r.</b></p> <p><b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 127/2012 z dnia 18 grudnia 2012 r.</b></p>	<b>Zasadność finansowania leku Evoltra</b> (klofarabina) we wskazaniu: <b>leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL)</b> u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych.	Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne objęcie refundacją leku Evoltra (klofarabina) w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.</b> Jednocześnie Rada uważa za <b>zasadne objęcie refundacją leku Evoltra (klofarabina) we wskazaniu w ramach programu lekowego.</b> Do czasu utworzenia programu lek powinien być utrzymany do refinansowania w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej.	Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Evoltra</b> (klofarabina), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 1 mg/ml we wskazaniu: leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi, u chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, <b>do finansowania ze środków publicznych w ramach chemioterapii nowotworów.</b>
<p><b>Stanowisko RK nr 3/2012 z dnia 16 stycznia 2012 r.</b></p> <p><b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 2/2012 z dnia 16 stycznia 2012 r.</b></p>	Podanie <b>klofarabiny</b> we wskazaniu <b>leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL)</b> u dzieci i młodzieży z nawrotem lub oporną na leczenie chorobą po zastosowaniu przynajmniej dwóch wcześniejszych standardowych cykli i w przypadku, gdy brak innych opcji pozwalających na przewidywanie długotrwałej odpowiedzi.	<b>Usunięcie świadczenia gwarantowanego z „programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” i finansowanie w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów</b> jedynie u chorych kwalifikujących się do SCT.	Prezes AOTM <b>rekomenduje zmianę sposobu finansowania</b> świadczenia opieki zdrowotnej, poprzez usunięcie go z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej <b>i podjęcie finansowania w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii</b> , z zastrzeżeniem stosowania go u chorych, którzy kwalifikują się do SCT.

## Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia

Dokumenty Nr i data wydania	Przedmiot rekomendacji	Stanowisko RP/RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p><b>Stanowisko RK nr 111/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r.</b></p> <p><b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 91/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r.</b></p>	Zmiany poziomu/sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „ <b>Podanie dasatynibu we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego CML</b> ” w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii”	Rada Konsultacyjna uważa za <b>zasadne utrzymanie sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego</b> „Podanie dasatynibu we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. acute lymphoblastic leukaemia – ALL) z chromosomem Philadelphia (Ph+) oraz limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego CML w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii” w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej.	Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „podanie dasatynibu we wskazaniu leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii”. Nie jest również rekomendowana zmiana sposobu finansowania wyżej wymienionego świadczenia.
<p><b>Stanowisko RK nr 75 /2011 z dnia 22 sierpnia 2011 r.</b></p> <p><b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 60/2011 z dnia 22 sierpnia 2011 r.</b></p>	Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej przy wykorzystaniu produktu leczniczego <b>idarubicinum (Zavedos®)</b> .	<b>Pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego.</b>	Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych przedmiotowego świadczenia.
<p><b>Stanowisko RK nr 41/12/2009 z dnia 8 czerwca 2009 r.</b></p>	<b>Klofarabina (Evoltra®)</b> w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej.	Rada <b>rekomenduje niefinansowanie</b> ze środków publicznych klofarabiny (Evoltra®) w leczeniu ALL, w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.	-
<p><b>Stanowisko RP nr 13/04/2009 z dnia 16.02. 2009 r.</b></p>	Finansowanie nelarabiny (Atriance®) w leczeniu pacjentów z <b>ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym</b> , po niepowodzeniu dwóch obowiązujących schematów leczenia, kwalifikujących się do przeszczepu szp ku kostnego.	RP <b>rekomenduje finansowanie</b> ze środków publicznych nelarabiny w przedmiotowym wskazaniu w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ, pod warunkiem uzyskania kosztu terapii zbliżonego do poziomu efektywności kosztowej, zalecanego przez WHO.	-

## 2.4. Problem zdrowotny

### ICD-10: C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczna

Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, ang. *acute lymphoblastic leukemia*) stanowią heterogenną pod względem cech morfologicznych, immunologicznych, cytogenetycznych i molekularnych grupę złośliwych nowotworowych chorób krwi, które charakteryzują się klonalną proliferacją komórek progenitorowych pochodzących z linii limfocytów B lub T w szpiku kostnym, krwi i innych organach. Transformacja nowotworowa może nastąpić na każdym etapie kolejnych stadiów różnicowania prawidłowej linii limfoidalnej. Według WHO **kość C91.0** należy wykorzystywać wyłącznie w odniesieniu do **białaczki z prekursorowych komórek T (T-ALL) i B (B-ALL)**. U dorosłych najczęściej występuje B-ALL inaczej nieokreślona, następnie podtyp z t(9;22), B-ALL z hiperdiploidią (ok. 25% wszystkich typów białaczek) i kolejno białaczka z rearanżacją genu MLL, t(4;11) (ok. 6%). Pozostałe typy ALL u dorosłych występują rzadko, zwykle z częstością ok. 1%. Białaczki limfoblastyczne T-komórkowe stanowią do 25% ALL.

ALL Ph(+)

Podtyp ostrej białaczki szpikowej z chromosomem Philadelphia powstaje na skutek translokacji na długich ramionach chromosomów 9 i 22, t(9; 22)(q34; q11). W wyniku połączenia fragmentów 2 genów: ABL z chromosomu 9 oraz BCR z chromosomu 22, powstaje fuzyjny gen BCR-ABL. Produktem jego niekontrolowanej ekspresji jest kinaza tyrozynowa. Odpowiada ona za przenoszenie sygnału od błonowych receptorów cytokin do jądra komórkowego. Stała obecność białka fuzyjnego w cytoplazmie imituje sygnał do rozmnażania komórki. Chromosom Ph występuje tylko w ALL z komórek prekursorowych B (pre-B ALL) i najczęściej w komórkach o podtypie immunologicznym *common*, na których występuje ekspresja antygenu CD10.

Źródła: Hołowicki 2011, Krzakowski 2013, Gibel 2011, Gajewski 2013

### Epidemiologia

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

W Polsce białaczkę rozpoznaje się co roku w liczbie około 35 chorych/mln dzieci. W innych krajach Europy wskaźnik ten wynosi około 44/mln dzieci. ALL jest najczęstszą postacią białaczki u dzieci – stanowi około 75-80% rozpoznań. W porównaniu z całą populacją znacznie większą predyspozycję do wystąpienia białaczki stwierdza się u dzieci z różnymi zespołami chromosomowymi, w tym przede wszystkim z trisomią chromosomu 21. (zespół Downa), w ataksji, teleangiektazji, niedokrwistości aplastycznej Fanconiego.

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

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

Źródła: Gibel 2011, KRN, Gajewski 2013, Seferyńska 2007

### Etiologia i patogeneza

Etiologia ALL nie jest do końca poznana. Najlepiej udokumentowanymi grupami czynników zwiększających zachorowalność są uwarunkowania genetyczne i środowiskowe, w tym promieniowanie jonizujące, długotrwała ekspozycja na czynniki chemiczne i uprzednie leczenie cytostatykami. W wielu doniesieniach

wykazano udział czynników infekcyjnych, ale ich związek z rozwojem choroby nie został w pełni udokumentowany.

Choroba rozwija się na skutek namnażaniem się zmutowanych niedojrzałych limfoblastów. Z czasem wypierają one prawidłowe komórki szpiku, a nieprawidłowe komórki są uwalniane do krwi. Nieprawidłowe limfocyty B gromadzą się w szpiku kostnym natomiast limfocyty T wędrują do grasicy.

Źródła: Krzakowski 2013, Hołowiecki 2011

### Obraz kliniczny

U większości pacjentów stwierdza się charakterystyczne objawy w czasie 2–6 tygodni przed ustaleniem właściwego rozpoznania. Najczęstsze dolegliwości to ogólne osłabienie, brak łaknienia oraz objawy infekcyjne z gorączką i zmianami zapalnymi, a nawet ropnymi w obrębie nosogardła. Upośledzenie prawidłowej hematopoezy prowadzi do objawów związanych z niedokrwistością, małopłytkowością i neutropenią. Niedokrwistość jest przyczyną osłabienia, bledzi powłok skórnych, braku łaknienia. W wyniku zmniejszenia liczby granulocytów obojętnochłonnych występuje zwiększona temperatura ciała, pojawiają się owrzodzenia w jamie ustnej oraz inne objawy zakażeń w obrębie jamy ustnej, uszu, nosa, gardła. Infekcje te z reguły nie ustępują mimo podejmowanego leczenia.

Objawy kliniczne

- Zwykle ostry początek: często krytycznie ciężki stan wskutek niewydolności szpiku.
- Objawy niedokrwistości: osłabienie, duszność, tachykardia.
- Infekcje: głównie płuc, ust, okolicy odbytu, skóry; gorączka, bledzi, pocenie się.
- Krwawienie: wybroczyny, krwawienie z dróg rodnych i nosa, broczenie z dziąseł, z odbytu, krwawienie do siatkówki.
- Objawy leukostazy: niedotlenienie, krwawienie do tęczówki, rozlane zacinienie płuc w RTG.
- Zajęcie śródpiersia: u 15% chorych; może powodować zablokowanie SVC.
- Zajęcie OUN: u 6% chorych na początku choroby; może powodować porażenie nerwów czaszkowych, zwłaszcza nerwu VII twarzowego, zaburzenia czucia i zapalenie opon mózgowych.
- Inne objawy: rozlana limfadenopatia (49%), hepatomegalia (45%) i orchidomegalia.

Źródła: Hołowiecki 2011, Gajewski 2013, Krzakowski 2013

### Diagnostyka

Podstawą wstępnego rozpoznania ALL jest zazwyczaj cytomorfologiczne badanie krwi oraz szpiku, a następnie badania immunofenotypowe i genetyczno-molekularne, przy czym szczególne znaczenie mają: dokładne badanie immunofenotypu komórek białaczki i obecności chromosomu Ph (*BCR/ABL*), badanie płynu mózgowo-rdzeniowego z oceną cytologiczną, immunofenotypową i genetyczno-molekularną; określenie przynależności do grup ryzyka przy rozpoznaniu i ponownie po indukcji oraz po konsolidacji na podstawie badania minimalnej choroby resztkowej (MRD).

Źródła: Hołowiecki 2011, Gajewski 2013, Krzakowski 2013

### Leczenie i cele leczenia

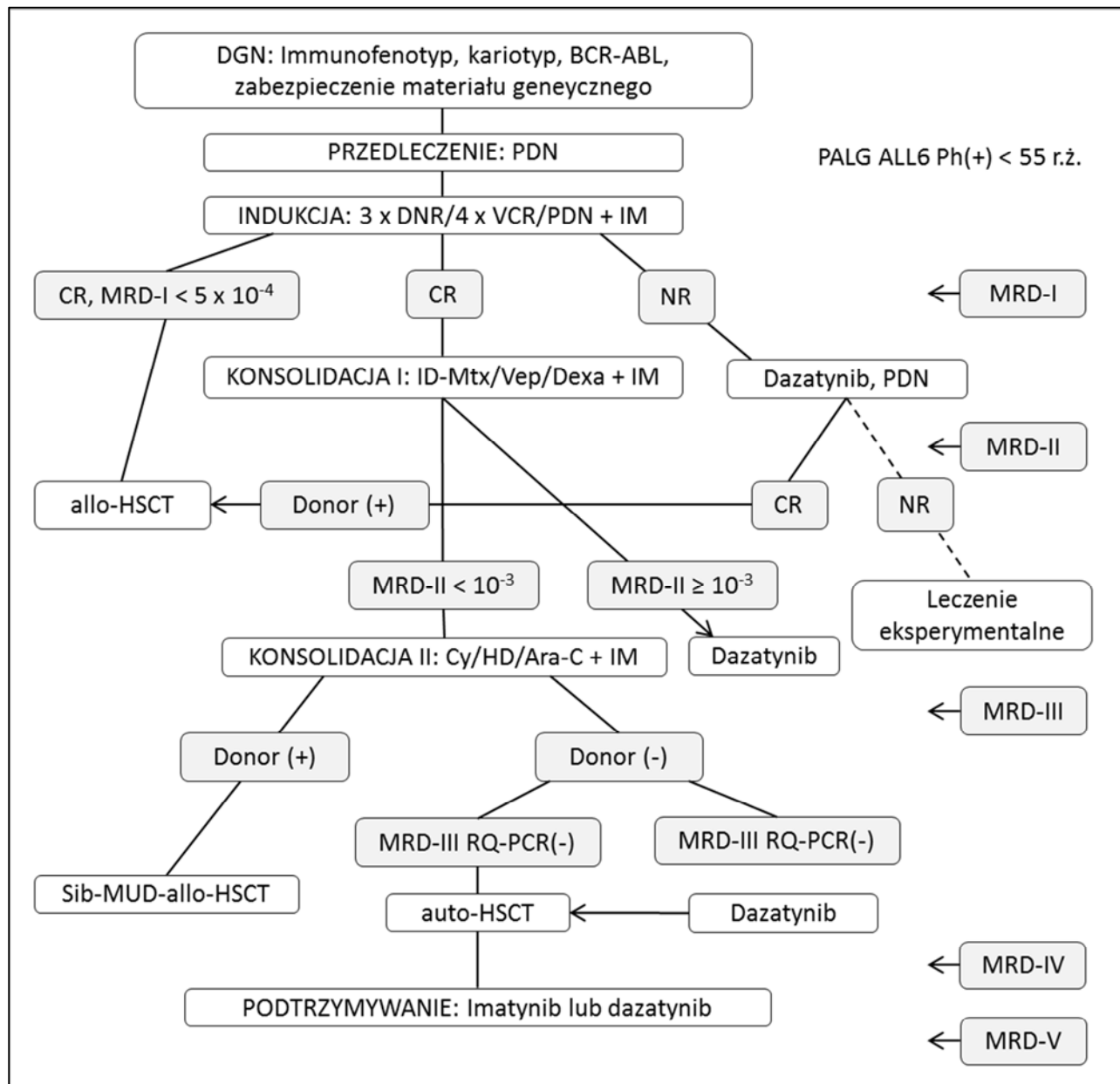
Leczenie ALL jest oparte na wieloetapowym programie polichemioterapii połączonej opcjonalnie z radioterapią i transplantacją komórek krwiotwórczych. Rodzaj i intensywność terapii zależy od szeregu czynników, takich jak wiek pacjenta oraz jednoczesnej obecności innych chorób, np. serca czy płuc. Poza chemioterapią istotne znaczenie ma leczenie wspomagające, które obejmuje: przetaczanie składników krwi (koncentratu krwinek czerwonych, koncentratu płytek krwi), stosowanie antybiotyków i innych leków, w tym czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów. Celem chemioterapii jest doprowadzenie do całkowitej remisji oraz podjęcie próby wyleczenia poprzez allogeniczny przeszczep szpiku kostnego.

Przed wprowadzeniem leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI), rozpoznanie podtypu ALL Ph(+) wiązało się z wyjątkowo słabym rokowaniem i cierpiący na nią pacjenci byli klasyfikowani jako grupa „bardzo dużego ryzyka”. Przy zastosowaniu standardowej chemioterapii uzyskiwano 5-letnie przeżycie u 10-20% chorych. Wyleczenia występowały prawie wyłącznie u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) w pierwszej całkowitej remisji (CR, complete remission). Poprawa rokowań nastąpiła wraz z wprowadzeniem do schematów leczenia ALL Ph(+) inhibitorów kinazy tyrozynowej (imatinib) działających bezpośrednio na produkowane w wyniku ekspresji genu fuzyjnego białko BCR-ABL.

W Polsce aktualnie jest realizowany program leczenia przygotowany przez Polską Grupę ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG ALL6). W jego ramach realizowane są oddzielne schematy terapeutyczne dla pacjentów < 55.r.ż. oraz >55.r.ż.

Pacjenci < 55 r.ż.

Rysunek 1. Schemat PALG ALL6 leczenia ALL Ph+ u pacjentów w wieku < 55.r.ż.



**Przedleczenie:** prednizon *p.o.* 60 mg/m<sup>2</sup> (≥ 40. r.ż. 40 mg/m<sup>2</sup>) w dniach -7. do -1. (przy braku efektu cytoredukcyjnego po 3 dniach — przerwać; przy spadku WBC < 1,0 g/l — przerwać, lecz nie wcześniej niż po 3 dniach)

**Indukcja I:** prednizon *p.o.* 60 mg/m<sup>2</sup> (≥ 40. r.ż. 40 mg/m<sup>2</sup>) w dniach 1.–28.; winkrystyna *i.v.* 2 mg w dniach 1., 8., 15., 22.; daunorubicyna *i.v.* 40 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 8., 15.; imatynib *p.o.* 600 mg dziennie od dnia 1.

**Konsolidacja I:** metotreksat *i.v.* 500 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 8.; deksametazon *i.v.* 10 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1.–5., 8.–12.; etopozyd *i.v.* 100 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 8.; imatynib *p.o.* 600 mg dziennie od dnia 1.

**Konsolidacja II:** cyklofosfamid *i.v.* 1000 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 18.; cytarabina *i.v.* 2 x 2 g/m<sup>2</sup> w dniach 2., 3., 19., 20.; imatynib *p.o.* 600 mg dziennie od dnia 1.

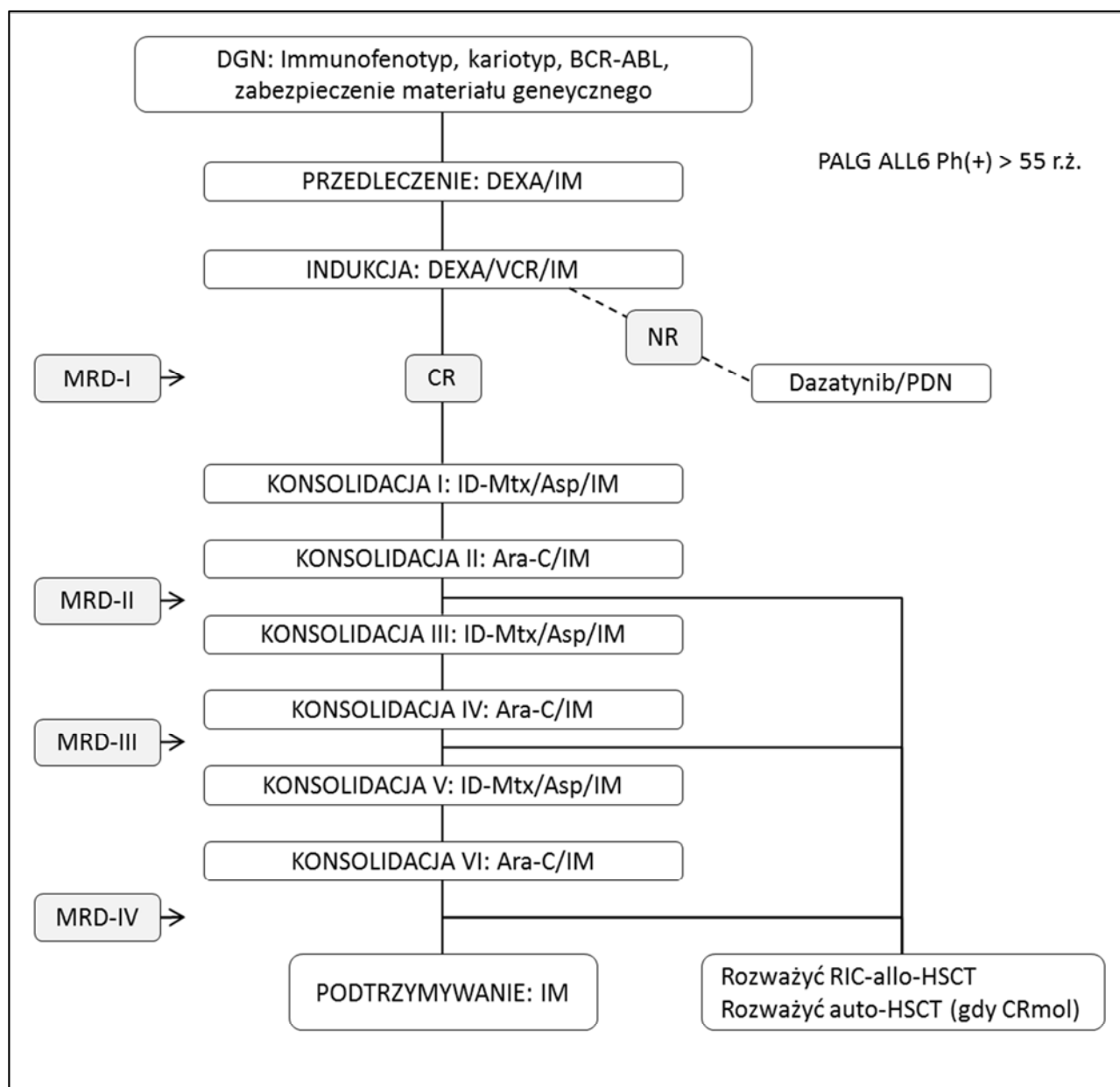
**Podtrzymywanie po auto-HSCT:** imatynib *p.o.* 600 mg dziennie lub dazatynib *p.o.* 100–140 mg dziennie (leczenie do wystąpienia ewentualnego nawrotu lub nietolerancji)

Przed rozpoczęciem właściwego leczenia (etap indukcji) stosuje się przedleczenie z zastosowaniem prednizonu. Celem jest zapobieganie powikłaniom związanym z rozpadem nowotworu. Na etapie indukcji

stosuje się czterotygodniowe cykle chemioterapii z wykorzystaniem prednizonu, winkrystyny i daunorubicyny. W przypadku ALL Ph(+) obowiązkowo stosuje się inhibitor TKI, w pierwszym rzucie imatynib. W przypadku wystąpienia całkowitej odpowiedzi molekularnej, jeżeli pozwala na to stan pacjenta przeprowadza się przeszczep allo-HSCT. W przypadku wystąpienia CR przechodzi się do dwóch faz konsolidacji (K1, K2) w których stosuje się: metotreksat, deksametazon, etopozyd i imatynib (K1) oraz cyklofosfamid, cytarabine i imatynib (K2). Celem leczenia w tej populacji jest doprowadzenie do przeprowadzenia przeszczepu komórek krwiotwórczych. W trakcie leczenia podtrzymującego po przeszczepie podaje się imatynib lub dazatynib (jeżeli był stosowany wcześniej). W przypadku braku remisji po fazie indukcji lub niewystarczającej odpowiedzi na leczenie imatynibem w fazach konsolidacji, zastępuje się go dazatynibem. Pacjenci nietolerujący DAZA lub z brakiem odpowiedzi na terapię są kierowani na leczenie eksperymentalne. Na każdym etapie obowiązuje dokanałowe stosowanie cytostatyków w ramach profilaktyki nawrotu w ośrodkowym układzie nerwowym. Wszystkie cykle leczenia indukującego i konsolidującego powinny być wspomagane stosowaniem czynników wzrostu kolonii granulocytowych. Stosowanie metotreksatu i.v. w osłonie folinianu wapnia i.v.: pierwsza dawka 50 mg 48 godz. po podaniu metotreksatu, a dalej 6 × 15 mg co 6 godz.

Pacjenci > 55 r.ż.

Rysunek 2. Schemat PALG ALL6 leczenia ALL Ph+ u pacjentów w wieku > 55.r.ż.





**Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia**

---

**Przedleczenie:** deksametazon *p.o.* 10 mg/m<sup>2</sup> w dniach -5. do -1.

**Indukcja I:** deksametazon *p.o.* 10 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 2., 8.-11., 15.-18., 22.-25.; winkrystyna *i.v.* 1 mg w dniach 1., 8., 15., 22.; imatynib *p.o.* 600 mg dziennie od dnia 1.

**Konsolidacja I, III, V:** metotreksat *i.v.* 1000 mg/m<sup>2</sup> (> 70. rż. 500 mg/m<sup>2</sup>) w dniu 1.; asparaginaza *i.v.* 10 000 j.m./m<sup>2</sup> w dniu 2.; imatynib *p.o.* 600 mg dziennie od dnia 1.

**Konsolidacja II, IV, VI:** cytarabina *i.v.* 1000 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 3., 5. (> 70. rż. 500 mg/m<sup>2</sup>); imatyn b *p.o.* 600 mg dziennie od dnia 1.

**Podtrzymywanie:** imatynib *p.o.* 600 mg dziennie

Przed rozpoczęciem właściwego leczenia (etap indukcji) stosuję się przedleczenie z zastosowaniem deksametazonu. Celem jest zapobieganie powikłaniom związanym z rozpadem nowotworu. Na etapie indukcji stosuje się czterotygodniowe cykle chemioterapii z wykorzystaniem winkrystyny i deksametazonu. W przypadku ALL Ph(+) obowiązkowo stosuje się inhibitor TKI, w pierwszym rzucie imatynib. Następnie przeprowadza się 6 faz konsolidacji. W cyklach nr I, III i V stosuje się metotreksat, asparaginazę i imatynib natomiast w trakcie cykli nr II, IV i VI stosuje się cytarabinę i imatynib. Pacjenci mogą zostać zakwalifikowani do przeszczepu komórek krwiotwórczych po II, IV i VI fazie konsolidacji, jednak przeprowadzenie tego zabiegu nie jest celem tylko jedną z opcji prowadzonej terapii (ze względu na związane z przeszczepem obciążenia oraz wiek pacjentów). W trakcie leczenia podtrzymującego stosuje się imatynib. W przypadku braku remisji po fazie indukcji imatynib można zastąpić dazatynibem. Na każdym etapie obowiązuje dokanałowe stosowanie cytostatyków w ramach profilaktyki nawrotu w ośrodkowym układzie nerwowym. Wszystkie cykle leczenia indukującego i konsolidującego powinny być wspomagane stosowaniem czynników wzrostu kolonii granulocytowych. Stosowanie metotreksatu *i.v.* w osłonie folinianu wapnia *i.v.*: pierwsza dawka 50 mg 48 godz. po podaniu metotreksatu, a dalej 6 × 15 mg co 6 godz.

Źródła: Krzakowski 2013, Gibel 2011

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

**Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego**

<b>Nazwa handlowa, opakowanie, kod EAN</b>	Meaxin, Imatinibum, tabl. powł., 100 mg, 60 tab., kod EAN: 5909991053895 Meaxin, Imatinibum, tabl. powł., 400 mg, 30 tab., kod EAN: 5909991053963
<b>Kod ATC</b>	L01XE01
<b>Postać</b>	Tabletki powlekane
<b>Substancja czynna</b>	Imatynib
<b>Droga podania</b>	Podanie doustne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Imatynib jest małą cząsteczką inhibitora kinazy białkowo-tyrozynowej, która silnie hamuje aktywność kinazy tyrozynowej (KT) Bcr-Abl oraz wielu receptorów kinaz tyrozynowych: Kit, receptora czynnika wzrostu komórek macierzystych (SCF) kodowanego przez protoonkogen c-Kit, receptory domeny dyskoidynowej (DDR1 i DDR2), receptory czynnika stymulującego kolonie (CSF-1R) oraz receptory alfa i beta płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR-alfa i PDGFR-beta). Imatynib może również hamować procesy komórkowe, w aktywacji których pośredniczą wymienione receptory kinaz

### 2.5.2. Status rejestracyjny

**Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego**

<b>Procedura rejestracyjna</b>	Narodowa
<b>Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	07.03.2013 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- leczenie dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (ang. Chronic Myeloid Leukaemia - CML) z chromosomem Philadelphia (bcr-abl, Ph+), którzy nie kwalifikują się do zabiegu transplantacji szpiku jako leczenia pierwszego rzutu;</li> <li>- leczenie dzieci i młodzieży z CML Ph+ w fazie przewlekłej, gdy leczenie interferonem alfa jest nieskuteczne, w fazie akceleracji choroby lub w przebiegu przełomu blastycznego;</li> <li>- leczenie dorosłych z CML Ph+ w przebiegu przełomu blastycznego;</li> <li>- leczenie dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+ ALL) w skojarzeniu z chemioterapią.</li> <li>- leczenie dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie Ph+ ALL w monoterapii.</li> <li>- leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi/mieloproliferacyjnymi (ang. myelodysplastic/myeloproliferate - MDS/MPD) związanymi z rearanżacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. platelet-derived growth factor receptor - PDGFR).</li> <li>- leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym zespołem hipereozynofilowym (ang. Hypereosinophilic Syndrome - HES) i (lub) przewlekłą białaczką eozynofilową (ang. Chronic Eosinophilic Leukemia - CEL) z rearanżacją FIP1L1-PDGFR<math>\alpha</math>.</li> <li>- leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzowatymi włóknakomięsakami skóry (ang. dermatofibrosarcoma protuberans - DFSP) oraz dorosłych pacjentów z nawracającymi i (lub) z przerzutami DFSP, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego.</li> </ul>
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.
<b>Dawkowanie</b>	<p>Dawkowanie w Ph+ ALL</p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego Meaxin to 600 mg/dobę u dorosłych pacjentów z Ph+ ALL. We wszystkich fazach leczenia konieczny jest nadzór hematologów doświadczonych w prowadzeniu pacjentów z tą chorobą.</p> <p>Schemat dawkowania: Na podstawie istniejących danych, wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania imatynibu w dawce 600 mg na dobę w skojarzeniu z chemioterapią w fazie indukcji, konsolidacji i leczenia podtrzymującego u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną Ph+ ALL. Czas trwania leczenia imatynibem może różnić się w zależności od wybranego programu leczenia, jednak na ogół dłuższa ekspozycja na imatynib dawała lepsze wyniki.</p> <p>Dla dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie Ph+ ALL monoterapia imatynibem w dawce 600 mg na dobę jest bezpieczna, skuteczna i może być stosowana do czasu wystąpienia progresji choroby.</p>
<b>Status leku sierocego</b>	NIE

## 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Meaxin, Imatinibum, tabl. powł., 100 mg, 60 tab., kod EAN: 5909991053895 – [redacted]</li> <li>Meaxin, Imatinibum, tabl. powł., 400 mg, 30 tab., kod EAN: 5909991053963 – [redacted]</li> </ul>
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	[redacted]
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	[redacted]
<b>Poziom odpłatności</b>	[redacted]
<b>Grupa limitowa</b>	[redacted]
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	[redacted]

Uwagi analityków Agencji

[redacted]

W tabeli poniżej przedstawiono ceny hurtowe brutto za mg produktów leczniczych z grupy limitowej zawierającej produkty generyczne imatynibu – 1064.1, Imatynib -2. Wyróżniono produkty dla których wartość CHB/mg jest równa wartości od której liczony jest limit finansowania. Jedynie poza pierwszym obwieszczeniem są to najniższe wartości w grupie.

Tabela 6. CHB/mg [zł] produktów leczniczych w grupie limitowej 1064.1, Imatynib -2 według obwieszczeń MZ

Produkt leczniczy	2013.12.23	2014.02.24	2014.04.23
Imakrebin, tabl. powł., 100 mg	0,529200	0,529200	0,529200
Imakrebin, tabl. powł., 400 mg	0,529200	0,529200	0,529200
Imatenil, tabl. powł., 100 mg	<b>0,431865</b>	0,431865	0,431865
Imatenil, tabl. powł., 400 mg	<b>0,431865</b>	0,431959	0,431959
Imatinib Actavis, kaps. twarde, 100 mg	nd	<b>0,429975</b>	0,429975
Imatinib Polfa, kaps. twarde, 100 mg	0,434700	0,434700	0,434700
Imatinib Polfa, kaps. twarde, 400 mg	0,429975	<b>0,429975</b>	0,429975
Imatinib Teva, tabl. powł., 100 mg	0,549780	0,549780	0,549780
Imatinib Teva, tabl. powł., 400 mg	0,549780	0,549780	0,549780
Imatinib Zentiva, tabl. powł., 100 mg	nd	0,430920	0,430920
Imatinib Zentiva, tabl. powł., 400 mg	nd	<b>0,429975</b>	0,429975
Meaxin, tabl. powł., 100 mg	0,472500	0,472500	0,472500
Meaxin, tabl. powł., 400 mg	0,472500	0,472500	0,472500
Nibix, kaps. twarde, 100 mg	0,567000	0,567000	<b>0,378000</b>
Nibix, kaps. twarde, 400 mg	0,567000	0,567000	<b>0,378000</b>
Telux, kaps., 100 mg	0,519750	0,519750	0,519750
Telux, kaps., 400 mg	0,519750	0,519750	0,519750

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Interwencje rekomendowane do stosowania w rozważanych wskazaniach na podstawie wyszukanych wytycznych klinicznych, interwencje stosowane w Polsce na podstawie opinii ankietowanych ekspertów oraz wykaz interwencji refundowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu przedstawiono poniżej.

#### Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

W ramach wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej odnaleziono następujące zalecenia: PUO 2013, NCCN 2013, PBCN 2011, NCI 2013.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	PUO 2013	<p>W Polsce aktualnie stosuje się program oznaczony akronimem PALG ALL6. Postępowanie ma charakter radykalny i typowo obejmuje 4 fazy. Pierwszą jest przedleczenie (zalecany prednizon) z intencją wstępnej redukcji masy nowotworu i zapobieżenia wystąpieniu zespołu lizy guza. Po niej następuje leczenie indukujące z intencją uzyskania całkowitej remisji (CR), optymalnie z poziomem MRD poniżej <math>10^{-3}</math>. Zalecany schemat chemioterapii jest nieco inny u osób młodszych &lt; 55. r.ż., u których zgodnie z algorytmem powinno się stosować prednizon, winkrystynę i daunorubicynę, z kolei u pacjentów &gt; 55. r.ż. deksametazon oraz winkrystynę. Celem konsolidacji jest utrwalenie CR i dalsza redukcja MRD. Po niej następuje trwające 2 lata leczenie podtrzymujące, które może być skojarzone z autologicznym lub allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych. O wskazaniach do transplantacji allogenicznej decyduje klasyfikacja do grupy wysokiego ryzyka nawrotu, co w protokole PALG ALL6 dla chorych na ALL Ph(-) oznacza obecność MRD na poziomie co najmniej <math>10^{-3}</math> w szp ku po pierwszej fazie indukcji i/lub MRD na poziomie co najmniej <math>10^{-4}</math> w trakcie lub po konsolidacji. Przygotowanie do HSCT z wyboru obejmuje zastosowanie napromieniania całego ciała w skojarzeniu z chemioterapią. U chorych powyżej 55. roku życia intensywność chemioterapii musi być mniejsza.</p> <p>U chorych na ALL Ph(+) obowiązkowo stosuje się inhibitory kinazy tyrozynowej, w pierwszej kolejności imatynib, w skojarzeniu z chemioterapią.</p> <p>Intensywność chemioterapii może tu być znacznie mniejsza. W przypadku wystąpienia toksyczności redukcja dawek powinna dotyczyć cytostatyków, a nie imatynibu. W każdym przypadku należy dążyć do wykonania allo-HSCT. W razie uzyskania molekularnej CR, przy braku zgodnego w zakresie HLA dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego, można rozważyć auto-HSCT z leczeniem podtrzymującym za pomocą TKI.</p> <p>Istotnym elementem terapii chorych na ALL/LBL jest profilaktyka/leczenie zmian w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Obejmuje ona dokanałowe stosowanie cytostatyków oraz dożylnie podawanie dużych dawek leków penetrujących do płynu mózgowo-rdzeniowego (metotreksat, cytarabina), a także napromienianie, wykonywane zazwyczaj w ramach przygotowania do HSCT. Przy konsekwentnym stosowaniu wymienionych form leczenia znaczenie dodatkowego ukierunkowanego napromieniania OUN jest kwestionowane. Pierwotna oporność lub nawrót ALL/LBL nakazują zastosowanie leczenia ratunkowego, które powinno być rozważane jako „pomost” do allo-HSCT. O wyborze protokołu decydują: czas trwania pierwszej CR, rodzaj wcześniej stosowanego leczenia, wiek chorego i podtyp choroby.</p>
USA	NCCN 2013	<p>Leczenie ALL składa się z fazy indukcji, konsolidacji oraz fazy podtrzymującej. W fazie indukcji stosuje się wielolekową chemioterapię w połączeniu z TKI lub włącza pacjentów do prowadzonych badań klinicznych.</p> <p>W rozpoznaniu ALL Ph+</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u pacjentów w wieku <math>\geq 40</math> lat zalecany schemat chemioterapii to: TKI + hiper-CVAD: imatyn b lub dazatyn b oraz hiperfrakcjonowany cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon, daunorubicyna, wysokodawkowy metotreksat oraz cytarabina;</li> <li>• u pacjentów w wieku 15-39 lat zalecane schematy chemioterapii zaczerpnięte z leczenia pediatrycznego to: COG AALL-0031 z winkrystyną, prednizonem lub deksametazonem, pegaspargazą z/bez daunomycyną, imatynibem dodanym w ramach konsolidacji, TKI + hiper-CVAD z imatynbem lub dazatynibem oraz hiperfrakcjonowanym cyklofosfamidem, winkrystyną, doksorubicyną, deksametazonem, wysokodawkowym metotreksatem oraz cytarabiną.</li> </ul> <p>Gdy pacjent osiągnie wymaganą CR zostaje poddany obserwacji MRD - minimalna choroba resztkowa. Kolejnym etapem jest faza konsolidacji, która opiera się na dalszym wielolekowej</p>

## Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia

		chemioterapii, jeśli istnieje dawca jest możliwość przeprowadzenia allo-HSCT. W terapii ratunkowej, w przypadku nawrotowej lub odpornej na leczenie ALL Ph+ zaleca się stosowanie dasatynibu lub nilotynibu.
<b>USA</b>	<b>NCI 2013</b>	<p>Leczenie dorosłych z ALL obejmuje: chemioterapię indukcyjną (w tym schematy zawierające winkrystynę, prednizon i atracykliny, z lub bez asparaginazy, imatynib w monoterapii lub chemioterapii skojarzonej (pacjenci z ALL Ph+), leczenie podtrzymujące oraz terapię profilaktyczną CNS. Gdy jest dostępny dawca u pacjentów w wieku &lt;55 lat wykonuje się HSCT. U pacjentów ze wznową stosuje się reindukcję i allogeniczny BMT, radioterapię paliatywną (przy objawach wznowy) i dazatynib (w ALL Ph+).</p> <p>Leczenie dzieci z ALL obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chemioterapię indukcyjną (winkrystyna, prednizon lub deksametazon, L-asparaginaza oraz antracykliny – najczęściej doksorubicyna lub daunorubicyna). Według Children's Oncology Group (COG) 4-lekowa terapia jest skierowana dla chorych z ALL z komórek prekursorowych typu B wysokiego ryzyka oraz T-ALL. Pacjenci z białaczką pod koniec fazy indukcji mogą odnieść korzyść z allogenicznego HSCT, o ile osiągną CR;</li> <li>terapię postindukcyjną (po osiągnięciu CR; wybór schematu leczenia zależy od grupy ryzyka), na którą składa się terapia konsolidacyjna/intensyfikacyjna oraz terapia podtrzymująca lub kontynuacja terapii. W terapii konsolidacyjnej/intensyfikacyjnej najczęściej stosowany jest schemat leczenia ALL BFM (obejmujący fazy: <ul style="list-style-type: none"> <li>wczesnej konsolidacji (określanej także jako indukcja IB, a w Polsce jako wczesna intensyfikacja) – stosuje się tu cyklofosfamid, cytarabinę (niskie dawki) oraz tiopuryny (merkaptopurynę lub tioguaninę);</li> <li>faza śródczasowej terapii podtrzymującej (ang. interim maintenance phase) – wielokrotne podawanie MTX w średnich lub dużych dawkach (1-5 g/m<sup>2</sup>) razem z ratunkową dawką leku Leucovorin bądź zwiększoną dawką metotreksatu;</li> <li>reindukcji – zazwyczaj opartą na tych samych lekach co terapia indukcyjna, bądź faza wczesnej konsolidacji.</li> </ul> </li> </ul> <p>Schemat BFM został przyjęty (z/bez modyfikacji) przez wiele organizacji (w tym COG). Stosuje się także inne schematy terapii postindukcyjnej. W badaniach klinicznych oceniana jest m.in. zasadność zastosowania nelarabiny w ramach schematu BMF u pacjentów z T-ALL.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie podtrzymujące – stosowanie merkaptopuryny (6-MP), metotreksatu, winkrystyny/kortykosteroidów.</li> </ul> <p>Leczenie dzieci z ALL ze wznową w szpiku kostnym obejmuje: chemioterapię reindukcyjną 4-lekową (zbliżoną do zastosowanej w I linii lub schemat alternatywny obejmujący wysokie dawki metotreksatu i cytarabiny; wyniki przeprowadzonych badań wskazują na zastosowanie następujących leków: doksorubicyna, idarubicyna, klofarabina + cyklofosfamid + etopozyd, bortezomib + winkrystyna + deksametazon + peg-asparaginaza+ doksorubicyna). U pacjentów z T-ALL ze wznową obserwowany jest niższy odsetek odpowiedzi na chemioterapię reindukcyjną w porównaniu z populacją B-ALL. U pacjentów z I wznową w szpiku na uzyskanie odpowiedzi pozwala monoterapia z zastosowaniem nelarabiny. Remisję uzyskano u pacjentów z nawrotem lub T-ALL nie odpowiadającą na leczenie po zastosowaniu terapii skojarzonej nelarabina + cyklofosfamid + etopozyd. Po uzyskaniu 2 remisji, ze względu na słabe wyniki chemioterapii postreindukcyjnej, w tej grupie pacjentów stosuje się HSCT niezależnie od czasu do wystąpienia wznowy.</p>
<b>Wielka Brytania</b>	<b>PBCN 2011</b>	U chorych na ALL Ph(+) w wieku 25-65 lat rekomenduje się stosowanie imatynibu 600 mg/dzień, od momentu potwierdzenia statusu BCR-ABL Ph+. Przerwanie leczenia należy rozważyć, gdy nie stwierdzono remisji choroby po 2 cyklach chemioterapii w połączeniu z imatynibem. Imatynib należy stosować do momentu przeprowadzenia transplantacji lub wystąpienia progresji choroby. Inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI) drugiej generacji (dazatynib, nilotynib) wykazują aktywność kliniczną jako terapia ratunkowa w przypadku odpornej lub nawrotowej ALL, jednak obecnie nie są rekomendowane poza stosowaniem w badaniach klinicznych. Ponadto, jeżeli tylko jest to możliwe zaleca się przeprowadzenie allogenicznego przeszczepu.

Odnalezione rekomendacje kliniczne zgodnie stwierdzają, że w leczeniu ALL Ph+ powinien być stosowany imatynib w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią. Część rekomendacji wskazuje iż w ramach terapii eksperymentalnych oraz w terapii ratunkowej, w przypadku nawrotowej lub odpornej na leczenie w pierwszej linii imatynibem ALL Ph+, można zastosować TKI drugiej generacji (dazatynib, nilotynib). U wszystkich pacjentów z CR i dobrą odpowiedzią na leczenie konsolidacyjne dąży się do przeprowadzenia allo-HSCT.

## Przegląd interwencji wg opinii ekspertów klinicznych

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Kazimierz Kuliczkowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	Prof. dr hab. Jerzy Kowalczyk Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
<b>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu</b>	Jak w p.1a [przypis analityka: „Tak, choroba jest nowotworem i leczenie imatynibem było finansowane ze środków publicznych”]	Chemioterapia + Imatynib +/- transplantacja krwiotwórczych komórek maciejzstych
<b>Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię</b>	Inne inhibitory TKI np. Dasatin b i In.	Chemioterapia z transplantacją krwiotwórczych komórek macierzstych
<b>Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu</b>	Jak w p.1a [przypis analityka: „Tak, choroba jest nowotworem i leczenie imatynibem było finansowane ze środków publicznych”]	Sama chemioterapia ale z dużym ryzykiem wystąpienia nawrotu
<b>Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu</b>	Jak w p.1a [przypis analityka: „Tak, choroba jest nowotworem i leczenie imatynibem było finansowane ze środków publicznych”]	Chemioterapia + imatynib +/- transplantacja hematopoetycznych komórek krwiotwórczych – program leczenia ostrej białaczki limfo blastycznej z chromosomem Ph+ zalecany przez Polską Pediatryczną Grupę ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej.
<b>Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce</b>	Jak w p.1a [przypis analityka: „Tak, choroba jest nowotworem i leczenie imatynibem było finansowane ze środków publicznych”]	j.w.

## Przegląd interwencji refundowanych w Polsce

W ramach aktualnego obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych (z dnia 23.04.2014 r.) refundowanych jest 19 produktów leczniczych zawierających substancję czynną imatynib. Leki te znajdują się w katalogu C (produkty generyczne imatynibu) oraz w katalogu B (produkt oryginalny) i wydawane są pacjentom bezpłatnie.

**Tabela 9. Wykaz refundowanych produktów leczniczych zawierających imatynib**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ	CD	WLF	Wskazania*	PO	WDŚ
<b>Katalog C – chemioterapia. Grupa limitowa: 1064.1, Imatynib -2</b>							
Imakrebin, tabl. powl., 100 mg	60 szt.	3 024,00	3 175,20	2 268,00	C.70.a.; C.70.b.	bezpłatne	0
Imakrebin, tabl. powl., 400 mg	30 szt.	6 048,00	6 350,40	4 536,00	C.70.a.; C.70.b.	bezpłatne	0
Imatenil, tabl. powl., 100 mg	60 szt.	2 467,80	2 591,19	2 268,00	C.70.a.; C.70.b.	bezpłatne	0
Imatenil, tabl. powl., 400 mg	30 szt.	4 936,68	5 183,51	4 536,00	C.70.a.; C.70.b.	bezpłatne	0
Imatinib Actavis, kaps. twarde, 100 mg	120 szt.	4 914,00	5 159,70	4 536,00	C.70.a.; C.70.b.	bezpłatne	0
Imatin b Polfa, kaps. twarde, 100 mg	60 szt.	2 484,00	2 608,20	2 268,00	C.70.a.	bezpłatne	0
Imatin b Polfa, kaps. twarde, 400 mg	30 szt.	4 914,00	5 159,70	4 536,00	C.70.a.; C.70.b.	bezpłatne	0
Imatin b Teva, tabl. powl., 100 mg	60 szt.	3 141,60	3 298,68	2 268,00	C.70.a.; C.70.b.	bezpłatne	0
Imatin b Teva, tabl. powl., 400 mg	30 szt.	6 283,20	6 597,36	4 536,00	C.70.a.; C.70.b.	bezpłatne	0
Imatinib Zentiva, tabl. powl., 100 mg	60 tabl.	2 462,40	2 585,52	2 268,00	C.70.a.; C.70.b.	bezpłatne	0
Imatinib Zentiva, tabl. powl., 400 mg	30 tabl.	4 914,00	5 159,70	4 536,00	C.70.a.; C.70.b.	bezpłatne	0
Meaxin, tabl. powl., 100 mg	60 szt.	2 700,00	2 835,00	2 268,00	C.70.a.; C.70.b.	bezpłatne	0
Meaxin, tabl. powl., 400 mg	30 szt.	5 400,00	5 670,00	4 536,00	C.70.a.; C.70.b.	bezpłatne	0
Nibix, kaps. twarde, 100 mg	60 szt.	2 160,00	2 268,00	2 268,00	C.70.a.; C.70.b.	bezpłatne	0
Nibix, kaps. twarde, 400 mg	30 szt.	4 320,00	4 536,00	4 536,00	C.70.a.; C.70.b.	bezpłatne	0
Telux, kaps., 100 mg	60 szt.	2 970,00	3 118,50	2 268,00	C.70.a.; C.70.b.	bezpłatne	0
Telux, kaps., 400 mg	30 szt.	5 940,00	6 237,00	4 536,00	C.70.a.; C.70.b.	bezpłatne	0
<b>Katalog B – programy lekowe. Grupa limitowa: 1064.0, Imatynib</b>							
Glivec, tabl. powl., 100 mg	60 tabl.	4 488,00	4 712,40	4 712,40	B.7.; B.14.; B.3.	bezpłatne	0
Glivec, tabl. powl., 400 mg	30 tabl.	8 975,99	9 424,79	9 424,79	B.7.; B.14.; B.3.	bezpłatne	0

\*Wskazania:

C.70.a: Przewlekła Białaczka Szpikowa z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+);

C.70.b: Zaawansowany Włókniakomięsak Guzowaty Skóry w przypadku udokumentowanej obecności rearanżacji chromosomów 17 i 22 w zakresie genów COL1A1/PDGFRβ;

B.3: Leczenie Nowotworów Podścieliska Przewodu Pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48);

B.7: Leczenie Zaawansowanego Włókniakomięsaka Guzowatego Skóry (DFSP) (ICD-10 C 44, C 49);

B.14: Leczenie Przewlekłej Białaczki Szpikowej (ICD-10 C 92.1).

### Uwagi analityków Agencji

Należy zauważyć, iż żaden z obecnie znajdujących się na wykazie produktów leczniczych nie jest refundowany we wskazaniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia.

Refundacja imatynibu (preparatu Glivec) we wnioskowanym wskazaniu odbywa się w ramach programu chemioterapii niestandardowej „Leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Filadelfia (ALL Ph+) przy wykorzystaniu produktu leczniczego Glivec (imatynib)”. .

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i innych źródeł wnioskodawca zidentyfikował 2 opracowania wtórne z czego jedno (Walker 2008) spełniało warunki przeglądu systematycznego

#### Opis Przeglądu Walker 2008

Do przeglądu systematycznego Walker 2008 zakwalifikowano badania dotyczące dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowaną, nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+). Ocenianymi interwencjami były: IMT + CHT (w fazie indukcji, konsolidacji, podtrzymania) z lub bez HSCT, IMT w monoterapii (w fazie indukcji, konsolidacji, podtrzymania), IMT + PDN. Badania były wyszukiwane w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews and Cochrane Central Register of Controlled Trials, ASCO, ASH, NCI, NIH, National guideline Clearinghouse, CMA Infobase. Łącznie do przeglądu włączono 20 badań w których wzięło udział 1364 pacjentów.

W opinii autorów IMT powinien być stosowany w fazie indukcji u wszystkich wcześniej nieleczonych TKI pacjentów z ALL Ph(+). Wyniki badania RCT wykazały znacznie wyższy odsetek pacjentów z CR w grupie przyjmującej IMT w fazie indukcji w porównaniu z grupą CHT (96,3% vs 50,0%, p = 0,0001). Badania z grupą kontrolną wykazały poprawę w odniesieniu do CR, DFS, RFS i OS w grupie przyjmującej IMT w połączeniu z CHT w porównaniu z CHT.

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

[REDACTED]

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone



nieprawidłowo – nie było aktualne na dzień składania wniosku i nie uwzględniało wszystkich kwalifikujących się badań (np: Jeha 2014, aktualne wynik badania Schultz 2013).

### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	Dorośli oraz dzieci i młodzież z nowo rozpoznaną, lub dorośli z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+).	Badania przeprowadzone w populacji azjatyckiej, przeprowadzone w populacji mniejszej niż 10 osób.	Nie odnaleziono uzasadnienia dla odrzucenia publikacja z populacją azjatycką.
<b>Interwencja</b>	Imatynib podawany doustnie: - u dorosłych oraz dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną ALL Ph(+) w połączeniu z chemioterapią w fazie indukcji, konsolidacji i leczenia podtrzymującego, - u dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+) w monoterapii do czasu wystąpienia progresji choroby.	Brak	Brak
<b>Komparatory</b>	Standardowe schematy CHT.	Brak	Brak
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS)</li> <li>• przeżycie wolne od progresji (PFS)</li> <li>• przeżycie wolne od choroby (DFS)</li> <li>• przeżycie wolne od nawrotów (RFS)</li> <li>• przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)</li> <li>• czas do wystąpienia progresji (TTP)</li> <li>• odpowiedź na leczenie (CR, PR)</li> <li>• działania niepożądane (ciężkie, ogółem)</li> </ul>	Brak	Brak
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia,</li> <li>• badania nierandomizowane (obserwacyjne i eksperymentalne).</li> </ul>	Brak	Brak
<b>Inne kryteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,</li> <li>• badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, w przypadku ich braku również raporty z badań klinicznych.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów lub doniesień konferencyjnych,</li> </ul>	Brak

### 3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył 15 publikacji, w tym 12 badań klinicznych dotyczących leczenia ALL Ph+ oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IMT w schemacie dodanym do CHT w porównaniu z CHT w leczeniu pacjentów z nowo zdiagnozowaną ALL Ph(+), z których 2 stanowiły randomizowane próby kliniczne, pozostałe były badaniami obserwacyjnymi oraz 3 jednoramienne badania obserwacyjne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IMT u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL Ph+.

W opinii analityków Agencji badania Ottmann 2007 nie powinno zostać zakwalifikowane do przeglądu wnioskodawcy, gdyż nie spełniało kryteriów włączenia (w randomizowanej fazie indukcji u pacjentów z nowo zdiagnozowaną ALL Ph+ IMT był stosowany w monoterapii). Badania Ottmann 2002, Wassmann 2004 oraz Wassmann 2005 również nie powinny zostać włączone ze względu na brak porównania skuteczności IMT z inną interwencją. Szczegółowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania	Metodyka / interwencje:	Populacja	Punkty końcowe								
<b>Nowo zdiagnozowana ALL Ph(+)</b>											
<b>Bassan 2010</b>  <b>Sponsor:</b> Stowarzyszenie Paolo Belli, Włoskie Stowarzyszenie Badań nad Rakiem	<u>Metodyka:</u> Wieloośrodkowe badanie obserwacyjne <u>Okres leczenia:</u> bd <u>Okres obserwacji:</u> bd  <table border="1"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Liczba pacjentów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IMT + CHT</td> <td>59</td> </tr> <tr> <td>CHT</td> <td>35</td> </tr> </tbody> </table>	Interwencja	Liczba pacjentów	IMT + CHT	59	CHT	35	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pacjenci z nieleczoną ALL Ph(+);</li> <li>▪ wiek &gt;18 lat</li> </ul>	<u>Punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CR,</li> <li>▪ liczba wykonanych HSCT,</li> <li>▪ wczesne zgony,</li> <li>▪ zgony w trakcie leczenia,</li> <li>▪ brak odpowiedzi,</li> <li>▪ OS,</li> <li>▪ DFS,</li> <li>▪ częstość nawrotów,</li> <li>▪ MRD,</li> <li>▪ mutacje,</li> <li>▪ wpływ L-Asp na odpowiedź na leczenie</li> </ul>		
Interwencja	Liczba pacjentów										
IMT + CHT	59										
CHT	35										
<b>Biondi 2012</b>  <b>Sponsor:</b> Novartis	<u>Metodyka:</u> Wieloośrodkowe badanie RCT, bez zaślepienia <u>Okres leczenia:</u> 126 dni <u>Mediana okresu obserwacji:</u> 3,1 (zakres 2–4,6) roku  <table border="1"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Liczba pacjentów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IMT + CHT (dobrze rokująca)</td> <td>46</td> </tr> <tr> <td>CHT (dobrze rokująca)</td> <td>44</td> </tr> <tr> <td>IMT + CHT (źle rokująca)</td> <td>70</td> </tr> </tbody> </table>	Interwencja	Liczba pacjentów	IMT + CHT (dobrze rokująca)	46	CHT (dobrze rokująca)	44	IMT + CHT (źle rokująca)	70	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ALL PH(+) (obecność t(9;22)(q34;q11) na podstawie testów cytogenetycznych i fuzja genów BCR-ABL na postawie RT-PCR lub FISH);</li> <li>▪ wiek 1–18 lat.</li> </ul> <u>Kryteria wyłączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zaburzenia czynności nerek lub wątroby (stopień 2–3 w skali NCI CTC) lub aktywne zakażenia ogólnoustrojowe po leczeniu indukcyjnym</li> </ul>	<u>Punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DFS,</li> <li>▪ EFS,</li> <li>▪ częstość nawrotów,</li> <li>▪ MRD,</li> <li>▪ CR,</li> <li>▪ OS,</li> <li>▪ liczba allo-HSCT,</li> <li>▪ profil bezpieczeństwa</li> </ul>
Interwencja	Liczba pacjentów										
IMT + CHT (dobrze rokująca)	46										
CHT (dobrze rokująca)	44										
IMT + CHT (źle rokująca)	70										
<b>Burke 2009a</b>  <b>Sponsor:</b> Bioprojet Pharma	<u>Metodyka:</u> Retrospektywne badanie obserwacyjne <u>Okres leczenia:</u> IMT po HSCT: 245 dni <u>Mediana okresu obserwacji:</u> 0,93 (zakres 0,04–4,86) roku  <table border="1"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Liczba pacjentów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IMT</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>non-IMT</td> <td>17</td> </tr> </tbody> </table>	Interwencja	Liczba pacjentów	IMT	15	non-IMT	17	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ALL Ph(+);</li> <li>▪ pacjenci po HSCT</li> </ul>	<u>Punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ OS,</li> <li>▪ DFS po 4 latach,</li> <li>▪ RFS,</li> <li>▪ częstość nawrotów po HSCT,</li> <li>▪ śmiertelność związana z przeszczepem,</li> <li>▪ profil bezpieczeństwa,</li> <li>▪ GVHD,</li> <li>▪ czynność serca</li> </ul>		
Interwencja	Liczba pacjentów										
IMT	15										
non-IMT	17										

<p><b>Burke 2009b</b></p> <p><b>Sponsor:</b> Fundacja Children's Cancer Research</p>	<p><u>Metodyka:</u> Retrospektywne badanie obserwacyjne</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u> 0,93 (zakres 0,04–4,86) roku</p> <p><u>Okres leczenia:</u> IMT po HSCT: 245 dni</p> <table border="1" data-bbox="392 375 940 454"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Liczba pacjentów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IMT</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>non-IMT</td> <td>24</td> </tr> </tbody> </table>	Interwencja	Liczba pacjentów	IMT	13	non-IMT	24	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ALL Ph(+);</li> <li>▪ pacjenci po HSCT.</li> </ul>	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ OS,</li> <li>▪ DFS,</li> <li>▪ ryzyko nawrotu,</li> <li>▪ liczba zgonów związanych z przeszczepem,</li> <li>▪ nawroty, GVHD</li> </ul>
Interwencja	Liczba pacjentów								
IMT	13								
non-IMT	24								
<p><b>de Labarthe 2007 (GRAAPH-2003)</b></p> <p><b>Sponsor:</b> Le Programme Hospitalier de Recherche Clinique</p>	<p><u>Metodyka:</u> Prospektywne badanie obserwacyjne</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u> 11 miesięcy (dotyczy grupy IMT + CHT)</p> <p><u>Mediana okresu leczenia:</u> Grupa IMT + CHT: Terapia IMT w grupie HAMI: 45 dni [zakres: 35–52] Terapia IMT w grupie DIV: 35 dni [zakres: 24–53]</p> <table border="1" data-bbox="392 742 940 821"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Liczba pacjentów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IMT</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td>IMT + CHT</td> <td>198</td> </tr> </tbody> </table>	Interwencja	Liczba pacjentów	IMT	45	IMT + CHT	198	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nowo zdiagnozowani pacjenci z ALL Ph(+); □</li> <li>▪ wiek 15–59 lat..</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mieloproliferacyjne choroby, w tym CML w wywiadzie.</li> </ul>	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ OS,</li> <li>▪ DFS,</li> <li>▪ CR,</li> <li>▪ MRD,</li> <li>▪ odsetek pacjentów z HSCT,</li> <li>▪ nawrót choroby,</li> <li>▪ profil bezpieczeństwa</li> </ul>
Interwencja	Liczba pacjentów								
IMT	45								
IMT + CHT	198								
<p><b>Delannoy 2006</b></p> <p><b>Sponsor:</b> Novartis</p>	<p><u>Metodyka:</u> Wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 730 dni</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u> 64 miesiące</p> <table border="1" data-bbox="392 1029 940 1109"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Liczba pacjentów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IMT+ CHT</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>CHT</td> <td>21</td> </tr> </tbody> </table>	Interwencja	Liczba pacjentów	IMT+ CHT	30	CHT	21	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pacjenci z nowo zdiagnozowaną ALL Ph(+);</li> <li>▪ wiek &gt; 55 lat.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ aktywna inna choroba nowotworowa</li> <li>▪ stężenie kreatyniny w surowicy &gt; 2 × ULN i bilirubiny &gt; 1,5 × ULN, chyba że w wyn ku zajęcia wątroby przez komórki blastyczne, poziom aminotransferazy &gt; 2,5 × ULN i choroba serca w stopniu &gt; 2. w skali NYHA)</li> </ul>	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ OS,</li> <li>▪ CR po leczeniu konsolidacyjnym oraz indukcyjnym,</li> <li>▪ RFS,</li> <li>▪ wpływ wrażliwości na sterydy na CR oraz OS,</li> <li>▪ MRD,</li> <li>▪ profil bezpieczeństwa</li> </ul>
Interwencja	Liczba pacjentów								
IMT+ CHT	30								
CHT	21								
<p><b>Fielding 2013</b></p> <p><b>Sponsor:</b> Medical Research Council (UK), Leukemia and Lymphoma Research UK, ECOG (USA), Novartis</p>	<p><u>Metodyka:</u> Badanie prospektywne</p> <p><u>Okres leczenia:</u> bd</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u></p> <p>4,75 roku (IMT+CHT)</p> <p>10,4 roku (CHT)</p> <table border="1" data-bbox="392 1372 940 1404"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Liczba pacjentów</th> </tr> </thead> </table>	Interwencja	Liczba pacjentów	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pacjenci z nowo zdiagnozowaną ALL Ph(+);</li> <li>▪ wiek 15–65 lat;</li> <li>▪ &gt;25% limfoblastów w szpiku kostnym.</li> </ul>	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ OS,</li> <li>▪ RFS,</li> <li>▪ EFS,</li> <li>▪ przeżycie wolne od zgonu</li> </ul>				
Interwencja	Liczba pacjentów								

	IMT+ CHT CHT	175 266								
<p><b>Ottmann 2007</b></p> <p><b>Sponsor:</b> BMBF Competence Network "Acute Leukemias", the German Genome Research Network (NGFN), the Wilhelm Sander Stiftung and the Adolf-Messer Foundation i Novartis Pharma AG</p>	<p><u>Metodyka:</u> Wieloośrodkowe badanie RCT, bez zaślepienia</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 52 tyg. (4 tyg. faza randomizowana)</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u> bd (4 tyg. faza randomizowana)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Liczba pacjentów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IMT (4 tyg.); IMT+CHT(48 tyg.)</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>CHT (4 tyg.); IMT+CHT(48 tyg.)</td> <td>27</td> </tr> </tbody> </table>	Interwencja	Liczba pacjentów	IMT (4 tyg.); IMT+CHT(48 tyg.)	28	CHT (4 tyg.); IMT+CHT(48 tyg.)	27		<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nowo zdiagnozowana Ph(+) lub Bcr/Abl(+) ALL lub CML w fazie przełomu blastycznego;</li> <li>▪ wiek &gt; 55 lat;</li> <li>▪ pacjenci niekwalifikujący się do allo-HSCT;</li> <li>▪ pacjenci nieleczeni wcześniej chemioterapią z wyjątkiem przedleczenia zgodnego z protokołem GMALL;</li> <li>▪ status WHO ≤ 2.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ aktywne zajęcie OUN;</li> <li>▪ poważne zaburzenia czynności narządów;</li> <li>▪ infekcja HIV.</li> </ul>	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CHR,</li> <li>▪ mol-CR,</li> <li>▪ nawrót,</li> <li>▪ zgony,</li> <li>▪ zaprzestanie leczenia,</li> <li>▪ PR,</li> <li>▪ DFS,</li> <li>▪ OS,</li> <li>▪ MRD,</li> <li>▪ stan szpiku kostnego,</li> <li>▪ tolerancja,</li> <li>▪ profil bezpieczeństwa,</li> <li>▪ lekooporność,</li> <li>▪ zajęcie OUN,</li> </ul>
Interwencja	Liczba pacjentów									
IMT (4 tyg.); IMT+CHT(48 tyg.)	28									
CHT (4 tyg.); IMT+CHT(48 tyg.)	27									
<p><b>Ribera 2010</b></p> <p><b>Sponsor:</b> Jose Carreras Leukemia Foundation, Red Tematica de Investigacion Cooperativa en Cancer, Novartis</p>	<p><u>Metodyka:</u> Prospektywne badanie obserwacyjne</p> <p><u>Okres leczenia:</u> bd</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u> 4,1 roku (w grupie IMT + CHT)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Liczba pacjentów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IMT+ CHT</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>CHT</td> <td>bd</td> </tr> </tbody> </table>	Interwencja	Liczba pacjentów	IMT+ CHT	30	CHT	bd		<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pacjenci z nowo zdiagnozowaną ALL Ph(+);</li> <li>▪ wiek &lt; 65 lat;</li> <li>▪ ECOG 0–2;</li> <li>▪ poziom kreatyniny &lt; 2 mg/dl oraz poziom bilirubiny &lt; 2 mg/dl;</li> <li>▪ odpowiedni status kardiologiczny.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ciąża;</li> <li>▪ ciężkie podstawowe problemy zdrowotne;</li> <li>▪ otrzymywanie bada przeciwbiałaczkowej terapii w ciągu ostatnich 7 dni.</li> </ul>	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CR,</li> <li>▪ liczba pacjentów z HSCT,</li> <li>▪ mol-CR,</li> <li>▪ efektywność imatynibu po HSCT,</li> <li>▪ profil bezpieczeństwa,</li> <li>▪ czas trwania odpowiedzi na leczenie,</li> <li>▪ OS,</li> <li>▪ DFS,</li> <li>▪ zgon związany z HSCT (TRM),</li> <li>▪ MRD</li> </ul>
Interwencja	Liczba pacjentów									
IMT+ CHT	30									
CHT	bd									
<p><b>Rives 2011</b></p> <p><b>Sponsor:</b> Fundacion de Oncologia Infantil Enriqueta Villavecchia</p>	<p><u>Metodyka:</u> Prospektywne badanie obserwacyjne</p> <p><u>Okres leczenia:</u> bd</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 109 [zakres 61–184] miesięcy (IMT + CHT)</li> <li>- 39 [zakres 7–55] miesięcy (CHT)</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Liczba pacjentów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IMT+ CHT</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>CHT</td> <td>27</td> </tr> </tbody> </table>	Interwencja	Liczba pacjentów	IMT+ CHT	16	CHT	27		<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pacjenci nowo zdiagnozowaną ALL Ph(+);</li> <li>▪ wiek 1–18 lat.</li> </ul>	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ OS,</li> <li>▪ EFS,</li> <li>▪ CR,</li> <li>▪ MRD,</li> <li>▪ status BCR-ABL1,</li> <li>▪ nawrót choroby,</li> <li>▪ profil bezpieczeństwa</li> </ul>
Interwencja	Liczba pacjentów									
IMT+ CHT	16									
CHT	27									

<p><b>Schultz 2009</b></p> <p><b>Sponsor</b> National Cancer Institute</p>	<p><u>Metodyka:</u> Wieloośrodkowe badanie obserwacyjne</p> <p><u>Okres leczenia:</u> Przed fazą podtrzymania: 280 dni; W fazie podtrzymania: 336 dni</p> <p>Pacjenci po przeszczepie: IMT podawany był między 16 a 24 tyg. od przeszczepu przez 24 tyg. (dotyczy grupy IMT + CHT)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> bd</p> <table border="1" data-bbox="389 523 940 600"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Liczba pacjentów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IMT+ CHT</td> <td>93</td> </tr> <tr> <td>CHT</td> <td>120</td> </tr> </tbody> </table>	Interwencja	Liczba pacjentów	IMT+ CHT	93	CHT	120	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wiek 1–21 lat;</li> <li>▪ pacjenci z ALL o bardzo złym rokowaniu: <ul style="list-style-type: none"> <li>- ALL z chromosomem Philadelphia t(9; 22)(q34; q11.2)</li> <li>- hipodiploidia zdefiniowana jako &lt; 44 chromosomy lub indeks DNA &lt; 0,8;</li> <li>- wszelkie zmiany genu MLL w połączeniu z wolną wczesną odpowiedzią (≥ 5% komórek blastycznych szpiku w dniu 15 i / lub ≥ 0,1% MRD) po zakończeniu indukcji potwierdzone cytometrią przepływową;</li> <li>- niepowodzenie leczenia indukcyjnego.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wcześniejsza terapia IMT</li> </ul>	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Czas od rozpoczęcia leczenia do niepowodzenia leczenia indukcyjnego (EFS),</li> <li>▪ nawroty,</li> <li>▪ wtórne nowotwory złośliwe,</li> <li>▪ zgon,</li> <li>▪ toksyczność,</li> <li>▪ MRD</li> </ul>		
Interwencja	Liczba pacjentów										
IMT+ CHT	93										
CHT	120										
<p><b>Thomas 2004</b></p> <p><b>Sponsor:</b> National Institutes of Health</p>	<p><u>Metodyka:</u> Prospektywne badanie obserwacyjne</p> <p><u>Okres leczenia:</u> bd</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u> 20 [zakres: 4–24] miesięcy</p> <table border="1" data-bbox="389 762 940 868"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Liczba pacjentów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IMT+CHT (CVAD)</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>CHT (VAD)</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td>CHT (CVAD)</td> <td>50</td> </tr> </tbody> </table>	Interwencja	Liczba pacjentów	IMT+CHT (CVAD)	20	CHT (VAD)	31	CHT (CVAD)	50	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nowo zdiagnozowani dorośli pacjenci (&gt; 15 r.ż) z ALL Ph(+); dopuszczalne było wcześniejsze leczenie indukcyjne nie zawierające IMT (niepowodzenie terapii 1 kursem CHT lub CR po maksymalnie 2 kursach CHT);</li> <li>▪ 0–2 pkt w skali sprawności ECOG;</li> <li>▪ prawidłowe funkcje nerek i wątroby (kreatynina w osoczu &lt; 2 mg/dL, bilirubina &lt; 2 mg/dL);</li> <li>▪ brak poważnych zaburzeń kardiologicznych (&lt; III klasy wg NYHA);</li> <li>▪ stosowanie antykoncepcji.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niekontrolowane ciężkie infekcje;</li> <li>▪ aktywny nowotwór wtórny z szacowanym przeżyciem poniżej 1 roku;</li> <li>▪ przyjmowanie ocenianej terapii w okresie 7 dni przed badaniem.</li> </ul>	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CR,</li> <li>▪ MRD,</li> <li>▪ DFS,</li> <li>▪ OS,</li> <li>▪ profil bezpieczeństwa</li> </ul>
Interwencja	Liczba pacjentów										
IMT+CHT (CVAD)	20										
CHT (VAD)	31										
CHT (CVAD)	50										
<b>Nawracająca lub oporna ALL Ph(+)</b>											
<p><b>Ottmann 2002</b></p> <p><b>Sponsor:</b> Novartis</p>	<p><u>Metodyka:</u> Prospektywne, wieloośrodkowe badanie nierandomizowane II fazy</p> <p><u>Mediana okresu leczenia:</u> 62 [zakres: 14–343] dni</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u> bd</p> <table border="1" data-bbox="389 1193 940 1251"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Liczba pacjentów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IMT</td> <td>48</td> </tr> </tbody> </table>	Interwencja	Liczba pacjentów	IMT	48	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dorośli pacjenci (&gt; 18 lat) z morfologicznie potwierdzoną oporną lub nawrotową ALL Ph(+) lub CML w fazie przełomu blastycznego;</li> <li>▪ ALT i AST nie wyższe niż 3 x ULN w przypadkach, gdy nie ma podejrzenia objęcia białaczką wątroby lub nie wyższy niż 5 x ULN w przypadkach podejrzenia objęcia wątroby;</li> <li>▪ całkowite stężenie bilirubiny w osoczu krwi nie wyższe niż 3 x ULN;</li> <li>▪ stężenie kreatyniny w osoczu krwi nie wyższe niż 2 x ULN;</li> <li>▪ negatywny wynik testu ciążyowego u kobiet,</li> <li>▪ stosowanie antykoncepcji w trakcie leczenia.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 3 lub 4 stopień w skali ECOG;</li> <li>▪ stopień III/IV choroby serca;</li> <li>▪ zajęcie OUN białaczką;</li> <li>▪ inne ciężkie choroby współwystępujące;</li> </ul>	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CMR,</li> <li>▪ CHR,</li> <li>▪ CCR,</li> <li>▪ PR,</li> <li>▪ OS,</li> <li>▪ TTP,</li> <li>▪ profil bezpieczeństwa</li> </ul>				
Interwencja	Liczba pacjentów										
IMT	48										

		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ leczenie antracyklinami, MXT, Eto, MTX, CTX w ciągu 21 dni przed rozpoczęciem terapii;</li> <li>▪ terapia innymi badanymi lekami lub wysokimi dawkami Ara-C w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem badania;</li> <li>▪ leczenie HSCT w ciągu 6 tygodni przed rozpoczęciem terapii, lub jeśli nie uzyskano całkowitej poprawy po HSCT.</li> <li>▪ nieprzestrzeganie zasad leczenia przez pacjenta (compliance) w wywiadzie, lub jeśli pacjent w opinii badacza został uznany nieodpowiedzialnym.</li> </ul>					
<p><b>Wassmann 2004</b></p> <p><b>Sponsor:</b> BMBF Competence Network Leukemias , the Adolf-Messer Foundation, Novartis</p>	<p><u>Metodyka:</u> Badanie obserwacyjne</p> <p><u>Mediana okresu leczenia:</u> bd</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u> bd</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black; width: 50%;"><u>Interwencja</u></td> <td style="border-bottom: 1px solid black; width: 50%;"><u>Liczba pacjentów</u></td> </tr> <tr> <td>IMT</td> <td>68</td> </tr> </table>	<u>Interwencja</u>	<u>Liczba pacjentów</u>	IMT	68	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dorośli pacjenci z ALL Ph(+)</li> <li>▪ pacjenci, którzy wcześniej nie mieli przeprowadzanego przeszczepu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bd</li> </ul>	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CHR,</li> <li>▪ OS,</li> <li>▪ PFS</li> </ul>
<u>Interwencja</u>	<u>Liczba pacjentów</u>						
IMT	68						
<p><b>Wassmann 2005</b></p> <p><b>Sponsor:</b> BMBF Competence Network "Acute Leukemias", the German Genome Research Network (NGFN), the Wilhelm Sander Stiftung and the Adolf -Messer Foundation i Novartis Pharma AG</p>	<p><u>Metodyka:</u> Prospektywne jednoramienne badanie obserwacyjne</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 1 rok od pierwszego negatywnego wyniku PCR</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u> 8,3 [zakres: 0,9–31]</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black; width: 50%;"><u>Interwencja</u></td> <td style="border-bottom: 1px solid black; width: 50%;"><u>Liczba pacjentów</u></td> </tr> <tr> <td>IMT</td> <td>27</td> </tr> </table>	<u>Interwencja</u>	<u>Liczba pacjentów</u>	IMT	27	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pacjenci z ALL Ph(+) lub CML w fazie przełomu blastycznego, którzy otrzymali allo- lub auto-HSCT z molekularnie potwierdzonym nawrotem choroby (RT-PCR lub obecność transkryptów bcr-abl);</li> <li>▪ wiek <math>\geq 15</math> lat;</li> <li>▪ całkowita liczba neutrofilii <math>\geq 1 \times 10^9/l</math> oraz liczba płytek krwi <math>\geq 50 \times 10^9/l</math>;</li> <li>▪ brak: zagrożenia życia, niekontrolowanej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD), infekcji;</li> <li>▪ status progresji choroby ECOG w zakresie 0–2;</li> <li>▪ ALT, AST <math>\leq 3 \times \text{ULN}</math>, gdy nie zostały zajęte tkanki wątrobowe lub <math>\leq 5 \times \text{ULN}</math>, gdy obecność hepatomegalii jest prawdopodobna;</li> <li>▪ stężenie bilirubiny <math>\leq 3 \times \text{ULN}</math>;</li> <li>▪ poziom kreatyniny <math>\leq 2 \times \text{ULN}</math>.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <p>bd</p>	<p><u>Punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CR,</li> <li>▪ wczesna mol-CR,</li> <li>▪ TTP,</li> <li>▪ DFS,</li> <li>▪ OS,</li> <li>▪ MRD,</li> <li>▪ profil bezpieczeństwa</li> </ul>
<u>Interwencja</u>	<u>Liczba pacjentów</u>						
IMT	27						

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

#### Populacja z nowo zdiagnozowaną ALL Ph(+)

Badania Biondi 2012 oraz Ottmann 2007 były wieloośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją, bez zaślepienia, z populacją liczącą odpowiednio 160 i 421 pacjentów.

W analizie uwzględniono również następujące badania nierandomizowane:

- z historyczną grupą kontrolną:
  - wieloośrodkowe prospektywne badanie obserwacyjne Bassan 2010;
  - prospektywne badanie obserwacyjne Fielding 2013;
  - prospektywne badanie obserwacyjne Thomas 2004;
  - prospektywne badanie obserwacyjne de Labarthe 2007 (grupa kontrolna z badania LALA-94);
  - prospektywne badanie obserwacyjne Ribera 2010 (grupa kontrolna z badania ALL93);
  - prospektywne badanie obserwacyjne Delannoy 2006 (grupa kontrolna leczona zgodnie z protokołem LALAG97),
  - prospektywne badanie obserwacyjne Rives 2011 (grupa kontrolna leczona zgodnie z protokołami ALL/SHOP-94 i ALL-SHOP-99).
- retrospektywne badania obserwacyjne: Burke 2009a, Burke 2009b.
- prospektywne wieloośrodkowe badanie obserwacyjne Schultz 2009 z wewnętrzną grupą kontrolną dla bezpieczeństwa.

#### Populacja z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+)

Do analizy włączono 3 jednoramienne badania obserwacyjne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IMT u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL Ph(+): prospektywne wieloośrodkowe badanie nierandomizowane II fazy Ottmann 2002 (ALL Ph+ i CML), badanie obserwacyjne Wassmann 2004, prospektywne jednoramienne badanie obserwacyjne Wassmann 2005 (ALL Ph+ i CML).

Jako ograniczenia przy ocenie skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie włączonych badań wnioskodawca zwraca uwagę na następujące:

- „W populacji pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL Ph(+) dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej terapii pochodzą z nierandomizowanych badań bez grupy kontrolnej, zatem dla tej populacji nie ma danych umożliwiających ocenę porównawczą.”
- „W populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej terapii w większości pochodzą z badań z historyczną grupą kontrolną.”
- „Znaczna niejednorodność włączonych do analizy badań przede wszystkim w odniesieniu do zastosowanej CHT zarówno stosowanej w skojarzeniu z IMT, jak i z CHT w grupach kontrolnych.”
- „Brak możliwości przeprowadzenia kumulacji ilościowej, gdyż włączone badania cechowały się znacznym stopniem niejednorodności w zakresie metodyki (badania RCT i nRCT, badania retrospektywne i prospektywne, grupy kontrolne historyczne z tego samego badania lub z innych badań, charakterystyki populacji, definicji punktów końcowych oraz różny sposób prezentacji wyników).”
- „W większości badań brak danych porównawczych w odniesieniu do analizy bezpieczeństwa.”

W opinii analityków Agencji wymienione ograniczenia są słuszne. Dodatkowo w badaniu Ottmann 2007 jako populacja byli włączani pacjenci z ALL Ph(+) lub CML w fazie przełomu blastycznego (5% pacjentów) nie kwalifikujących się do allo-HSCT. Faza randomizowana trwała tylko 4 tygodnie a następnie wszyscy pacjenci byli leczeni schematem IMT + CHT. Badanie nie spełnia również kryteriów włączenia ze względu na zastosowaną interwencję: kwalifikowano pacjentów z nowo rozpoznaną ALL Ph(+) leczonych IMT w monoterapii, a zgodnie z kryteriami włączenia badań do analizy u tej grupy chorych IMT powinien być podawany w skojarzeniu z CHT.

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ze względu na znaczną heterogeniczność pod względem metodyki i populacji badań włączonych do analizy klinicznej, wnioskodawca nie przeprowadził ich meta-analizy. Wnioskowanie zostało oparte na

analizach statystycznych przeprowadzonych przez autorów badań. Wyniki każdego badania przedstawiono oddzielnie w formie tabelaryzowanej.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

#### Nowo zdiagnozowana ALL Ph(+)

Odpowiedź na leczenie była oceniana w 9 badaniach, w których wzięło udział łącznie 1 218 pacjentów. Wyniki RR istotne statystycznie uzyskano w 5: Delannoy 2006, Ottmann 2007, Thomas 2004 (dla schematu VAD + IMT), Fielding 2013 i de Labarthe 2007.

W populacji dorosłych pacjentów w badaniu Fielding 2013 odsetek pacjentów uzyskujących CR z wykorzystaniem schematu IMT + CHT w fazie indukcji wynosił 77% i był istotnie statystycznie wyższy (RR =1,16 (95% CI: 1,03; 1,30), w porównaniu z historyczną grupą kontrolną otrzymującą w tej fazie CHT bez IMT (67%). W populacji dorosłych pacjentów w badaniach Fielding 2013 oraz de Labarthe 2007 odsetek pacjentów uzyskujących CR z wykorzystaniem schematu IMT + CHT w fazie konsolidacji wynosił 92% do 96% i był istotnie statystycznie wyższy (Fielding 2013 RR=1,12 (95% CI: 1,04; 1,20); de Labarthe 2007 RR=1,35 (95% CI: 1,21; 1,51), w porównaniu z historyczną grupą kontrolną otrzymującą w tej fazie CHT bez IMT (71% do 82%).

W populacji pacjentów w wieku >55 lat istotny statystycznie wynik uzyskano w randomizowanym badaniu Ottmann 2007 gdzie IMT stosowany w monoterapii w fazie indukcji w porównaniu z CHT, zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania CR (96,3% vs 50,0%; RR=1,93 (95% CI: 1,30; 2,85)). W badaniu Delannoy 2006 zaobserwowano, że w grupie stosującej IMT w skojarzeniu ze steroidem naprzemiennie z CHT w fazie konsolidacji odsetek pacjentów z CR był istotnie statystycznie wyższy w porównaniu z grupą otrzymującą CHT (83% i 33%); RR=2,50 (95% CI: 1,04; 6,01).

W populacji pacjentów dziecięcych nie uzyskano wyników istotnych statystycznie. Wszyscy pacjenci leczeni schematem IMT + CHT uzyskiwali CR.

Szczegółowe wyniki znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 13. Odpowiedź na leczenie

Faza leczenia	Punkt końcowy	Badanie	Okres obs.	IMT+CHT n/N (%)	CHT n/N (%)	RR (95% CI)
<b>Populacja dorosłych pacjentów</b>						
Indukcja	CR	Bassan 2010	bd	49/53 (92) <sup>1</sup>	33/41 (80,5)	1,15 (0,97; 1,36)
		Fielding 2013	4,75/10,4 lat <sup>2</sup>	135/175 (77)	177/266 (67)	1,16 (1,03; 1,30)
		Ribera 2010	4,1 roku	27/30 (90)	bd (70) <sup>3</sup>	nd
	Mol-CR	Ribera 2010	4,1 roku	6/30 (20) 86% <sup>4</sup>	bd	nd
Konsolidacja	CR	de Labarthe 2007	11 mies.	43/45 (96)	140/198 (71)	1,35 (1,21; 1,51)
		Fielding 2013	4,75 lat	161/175 (92)	219/266 (82)g	1,12 (1,04; 1,20)
	Mol-CR	Ribera 2010	4,1 roku	65%	bd	nd
				81% <sup>4</sup>	bd	nd
Odpowiedź ogólna	CR	Thomas 2004 (CVAD)	20 mies.	15/15 (100)	47/50 (94)	1,04 (0,93; 1,17)
		Thomas 2004 (VAD)	20 mies.	15/15 (100)	19/31 (61)	1,59 (1,19; 2,13)
		Thomas 2004	77 mies.	50/54 (93)	bd	nd
	PR	Thomas 2004 (CVAD)	20 mies.	0/15 (0)	0/50 (0)	ND
		Thomas 2004 (VAD)	20 mies.	0/15 (0)	4/31 (13)	0,22 (0,01; 3,88)
		Thomas 2004	77 mies.	1/54 (2)	bd	nd
<b>Populacja osób starszych (&gt;55 roku życia)</b>						



Indukcja	CR	Ottmann 2007	4 tyg.	26/27 (96,3)	13/26 (50,0)	1,93 (1,30; 2,85)
	CR-PB	Ottmann 2007	4 tyg.	23/27 (85,2)	6/26 (23,1)	3,69 (1,80; 7,58)
	CRi	Ottmann 2007	4 tyg.	3/27 (11,1)	7/26 (26,9) <sup>6</sup>	0,41 (0,12; 1,43)
	PR	Ottmann 2007	4 tyg.	1/27 (3,7)	2/26 (7,7)	0,48 (0,05; 4,99)
Konsolidacja	CR	Delannoy 2006	2 mies. <sup>7</sup>	5/6 (83)	4/12 (33)	2,50 (1,04; 6,01)
		Ottmann 2007 <sup>8</sup>	1 rok	28/28 (100) <sup>9</sup>	23/27 (85,2) <sup>10</sup>	1,17 (0,99; 1,39)
Mol-CR		Ottmann 2007	11,2 mies.	10/27 (37,0)	11/22 (50,0)	0,74 (0,39; 1,41)
<b>Populacja dzieci</b>						
Indukcja	CR	Rives 2011 <sup>11</sup>	39 mies. <sup>12</sup>	16/16 (100)	24/27 (88,9)	1,11 (0,94; 1,31)
Ogólna	CR	Biondi 2012	3,1 roku	70/70 (100) <sup>13</sup>	nd	nd

<sup>1</sup> 6 pacjentów z ramienia IMT + CHT w trakcie indukcji otrzymywało wyłącznie CHT, w analizie zostali włączeni do grupy CHT.

<sup>2</sup> OB w grupie IMT + CHT wynosił 4,75 lat, a w grupie CHT 10,4 roku

<sup>3</sup> Wyniki z badania ALL93

<sup>4</sup> Duża odpowiedź molekularna (major molecular response)

<sup>5</sup> CR ogółem (overall CR), CR uzyskana w dowolnym momencie indukcji/konsolidacji

<sup>6</sup> Z uwzględnieniem 1 pacjenta, który uzyskał całkowitą odpowiedź szpiku kostnego, ale dla którego nie było dostępnych danych w odniesieniu do parametrów krwi obwodowej.

<sup>7</sup> Dni 36–95 terapii

<sup>8</sup> W grupie IMT pacjenci rozpoczynali leczenie konsolidujące bezpośrednio po indukcji, z kolei w grupie CHT po indukcji otrzymywali IMT w monoterapii przez 4 tyg.

<sup>9</sup> Pacjenci w trakcie indukcji stosowali IMT w monoterapii, a od konsolidacji IMT + CHT.

<sup>10</sup> Pacjenci w trakcie indukcji stosowali CHT, a od konsolidacji IMT + CHT.

<sup>11</sup> Cytologiczna odpowiedź.

<sup>12</sup> Mediana okresu obserwacji w grupie IMT + CHT.

<sup>13</sup> Grupa słabo rokujących pacjentów po indukcji (poor-risk).

Czas przeżycia wolnego od choroby był oceniany w 4 badaniach w których wzięło udział łącznie 230 pacjentów. Mediana przeżycia wolnego od choroby dla schematów IMT + CHT wynosiła od 13,7 do 20,1 miesiąca, natomiast dla schematów CHT od 4,2 do 14,5 miesiąca.

W populacji dorosłych pacjentów w badaniu Bassan 2010 u chorych otrzymujących IMT+CHT mediana DFS była istotnie statystycznie dłuższa w porównaniu z grupą kontrolną (18 mies. vs 9,6 mies.; p = 0,044).

W populacji pacjentów w wieku >55 lat w badaniu Delannoy 2006 mediana RFS w grupie IMT + CHT była istotnie statystycznie dłuższa niż w ramieniu CHT (20,1 mies. vs 4,2 mies.; p = 0,0003).

Szczegółowe wyniki znajdują się tabeli poniżej.

**Tabela 14. Mediana przeżycia wolnego od choroby dla porównania IMT + CHT vs CHT [mies.]**

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	IMT + CHT mediana (N)	CHT mediana (N)
<b>Populacja dorosłych pacjentów</b>				
DFS	Bassan 2010	bd	181 <sup>1</sup> (54)	9,6 <sup>1</sup> (28)
	Ribera 2010	4,1 roku	18 (30)	bd (bd)
<b>Populacja osób starszych (&gt;55 lat)</b>				
DFS	Ottmann 2007	11,2 mies.	13,7 <sup>2</sup> (28)	14,5 <sup>3</sup> (27)
RFS	Delannoy 2006 <sup>4</sup>	24 mies.	20,1 (30)	4,2 (21)

<sup>1</sup> W grupie IMT + CHT 1,5 roku, w grupie CHT 0,8 roku

<sup>2</sup> W fazie indukcji IMT stosowany w monoterapii, a od konsolidacji w skojarzeniu z CHT

<sup>3</sup> Pacjenci w fazie indukcji otrzymywali CHT, a od fazy konsolidacji IMT + CHT.

<sup>4</sup> RFS (relapse-free survival).

Czas trwania remisji był oceniany w badaniu Ottmann 2007. W populacji pacjentów w wieku > 55 lat stosujących IMT począwszy od fazy indukcji, czas trwania remisji był nieco krótszy w porównaniu z grupą pacjentów stosujących IMT od konsolidacji, lecz różnica nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki znajdują się tabeli poniżej.

**Tabela 15. Czas trwania remisji dla porównania IMT vs CHT [mies.]**

Badanie	Okres obserwacji	IMT + CHT mediana (N)	CHT mediana (N)
Ottmann 2007	11,2 mies	16,8 <sup>1</sup> (27)	19,9 <sup>2</sup> (27)

<sup>1</sup> W fazie indukcji IMT stosowany w monoterapii, a od konsolidacji w skojarzeniu z CHT

<sup>2</sup> Pacjenci w fazie indukcji otrzymywali CHT, a od fazy konsolidacji IMT + CHT

Przeżycie wolne od choroby w określonych punktach czasowych było oceniane w 12 badaniach w których wzięło udział łącznie 1 197 pacjentów.

W populacji pacjentów dorosłych wyniki istotne statystycznie uzyskano dla EFS oraz RFS w badaniu Fielding 2013. EFS w grupie leczonej IMT + CHT wystąpił u 33% chorych natomiast w grupie leczonej CHT wystąpił u 18% chorych, OR=1,54 (95% CI: 1,25; 1,92). RFS w grupie leczonej IMT + CHT wystąpił u 50% chorych natomiast w grupie leczonej CHT wystąpił u 33% chorych, OR=1,69 (95% CI: 1,27; 2,17).

W populacji pacjentów w wieku >55 lat w badaniu Delannoy 2006 uzyskano istotny statystycznie wynik dla odsetka pacjentów uzyskujących DFS po roku terapii (58% vs 11%; p = 0,0003).

W populacji pacjentów dziecięcych w badaniach Schultz 2009, 3 letni EFS w grupie leczonej IMT+CHT wystąpił u około 80% pacjentów, natomiast w grupie kontrolnej u około 41% chorych, wynik istotny statystycznie (p <0,0001). W badaniu Rives 2011 IMT w fazie indukcji był stosowany w monoterapii (co jest niezgodne z kryteriami kwalifikacji do przeglądu systematycznego wnioskodawcy), a od konsolidacji stosowano schemat IMT + CHT. W badaniu tym uzyskano istotne statystycznie lepsze wyniki w grupie leczonej IMT+CHT pod względem EFS mierzonego w medianie okresu obserwacji wynoszącej 39 i 65 miesięcy. Wynosiły one odpowiednio: około 79% dla IMT+CHT vs około 30% dla CHT w medianie okresu obserwacji wynoszącej 39 miesięcy (p = 0,01) oraz około 81% dla IMT+CHT vs około 30% dla CHT w medianie okresu obserwacji wynoszącej 65 miesięcy.

Szczegółowe wyniki znajdują się tabeli poniżej.

**Tabela 16. Przeżycie wolne od choroby w określonych punktach czasowych**

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	IMT + CHT		CHT		HR/OR (95% CI)
			% (95% CI)	N	% (95% CI)	N	
<b>Populacja dorosłych pacjentów</b>							
DFS	de Labarthe 2007	11 mies.	51 (29; 69)	45	31 (24; 39)	198	bd
		3,86 roku	43 (27; 58) <sup>b</sup>	43	20 (14; 28) <sup>b</sup>	103	bd
	Thomas 2004 (CVAD)	20 mies.	84	20	29	47	bd
	Thomas 2004 (VAD)	20 mies.	84	20	13	19	bd
	Ribera 2010	4,1 roku	30 (16; 45) <sup>d</sup>	30	4	37	bd
	Bassan 2010	bd	39 (26; 52)	54	25 (8; 37)	28	bd
EFS	Fielding 2013	4,75 roku	33 (26; 40)	175	18 (13; 22)	266	OR=1,54 (1,25; 1,92)
RFS	Burke 2009a	0,93 roku	67	15	35	17 <sup>e</sup>	HR=0,58 (0,12; 2,90)
	Fielding 2013	4,75 roku	50 (41; 58)	175	33 (26; 41)	266	OR=1,69 (1,27; 2,17)
<b>Populacja osób starszych (&gt;55 roku życia)</b>							
DFS	Delannoy 2006	24 mies.	58	30	11	21	bd
	Ottmann 2007	11,2 mies.	29,5 (9,2) <sup>a,k</sup>	28	34,6 (11,8) <sup>a,l</sup>	27	bd
<b>Populacja dzieci</b>							
DFS	Biondi 2012	3,1 roku	72,9 (56,1; 84,1)	46	61,7 (45,0; 74,7)	44	HR = 0,63 (0,28; 1,41)
			81,2 (30,7; 96,4)	46	65,4 (30,4; 86,0)	44	bd
	Burke 2009b	1,93 roku	62	13	53	24 <sup>f</sup>	bd
EFS	Biondi 2012	3,1 roku	53,5 (40,4; 65,0)	70g	40,9 (36,5; 46,3) <sup>j</sup>	267	bd

	Rives 2011	39 mies. <sup>h</sup>	78,7 (11) <sup>a</sup>	16	29,6 (9) <sup>a</sup>	27	bd
		65 mies. <sup>h</sup>	81,3 (10) <sup>a</sup>	16	29,6 (8) <sup>a</sup>	27	bd
	Schultz 2009	bd	80,5 (64,5; 89,8)	44	35,0 (4,4) <sup>a,i</sup>	120	bd
		bd	80,5 (64,5; 89,8)	44	40,9 (36,5; 46,3) <sup>j</sup>	267	bd

a) W badaniu nie sprecyzowano, jakiej miary rozrzutu użyto.

b) Pacjenci w CR.

c) 104 tyg.

d) Dla okresu 4,1 roku.

e) 11 pacjentów nigdy nie otrzymało IMT, natomiast 6 otrzymało IMT w przypadku nawrotu po HSCT;

f) 1 pacjent otrzymywał IMT z powodu nawrotu po HSCT.

g) Grupa słabo rokujących pacjentów po indukcji (poor-risk).

h) Mediana okresu obserwacji w grupie IMT + CHT;

i) Porównanie z historyczną grupą kontrolną z badania POG.

j) Porównanie z historyczną grupą kontrolną, dla 2-letniego punktu czasowego.

k) W fazie indukcji IMT stosowany w monoterapii, a od konsolidacji w skojarzeniu z CHT.

l) Pacjenci w fazie indukcji otrzymywali CHT, a od fazy konsolidacji IMT + CHT.

Przeżycie całkowite było oceniane w 4 badaniach w których wzięło udział łącznie 230 pacjentów.

W populacji pacjentów dorosłych w badaniu Bassan 2010 mediana OS u pacjentów otrzymujących IMT + CHT była istotnie statystycznie większa w porównaniu z grupą kontrolną (37,2 vs 13,2 mies.;  $p = 0,009$ ). W badaniu Ribera 2010 mediana OS w grupie IMT + CHT wyniosła 20,4 mies., natomiast nie podano wyniku dla grupy stosującej CHT.

W populacji pacjentów w wieku >55 lat, w badaniu Delannoy 2006 mediana OS wśród pacjentów otrzymujących IMT+CHT wynosiła 23,2 mies. w porównaniu z 11,2 mies. w ramieniu CHT, a obserwowana różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie ( $p = 0,004$ ). W badaniu Ottmann 2007 u pacjentów stosujących IMT od fazy indukcji mediana OS była większa niż w grupie otrzymującej w tej fazie CHT (23,5 vs 12,3 mies.), jednak różnica nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki znajdują się w tabeli poniżej.

**Tabela 17. Przeżycie całkowite dla porównania IMT + CHT vs CHT [mies.]**

Badanie	Okres obserwacji	IMT + CHT		CHT	
		% (95% CI)	N	% (95% CI)	N
<b>Populacja dorosłych pacjentów</b>					
Bassan 2010	bd	37,2 <sup>a</sup>	59	13,2 <sup>a</sup>	35
Ribera 2010	4,1 roku	20,4	30	bd	bd
<b>Populacja osób starszych (&gt;55 roku życia)</b>					
Delannoy 2006	24 mies.	23,2	30	11,2	21
Ottmann 2007	11,2 mies.	23,5 <sup>b</sup>	28	12,3 <sup>c</sup>	27

a) w grupie IMT + CHT 3,1 rok, w grupie CHT 1,1 roku.

b) W fazie indukcji IMT stosowany w monoterapii, a od konsolidacji w skojarzeniu z CHT.

c) Pacjenci w fazie indukcji otrzymywali CHT, a od fazy konsolidacji IMT + CHT.

Przeżycie całkowite w określonych punktach czasowych było oceniane w 11 badaniach w których wzięło udział łącznie 1 266 pacjentów.

W populacji pacjentów dorosłych w badaniu Bassan 2010 mediana OS u pacjentów otrzymujących IMT + CHT była istotnie statystycznie większa w porównaniu z grupą kontrolną (37,2 vs 13,2 mies.;  $p = 0,009$ ). W badaniu Ribera 2010 mediana OS w grupie IMT + CHT wyniosła 20,4 mies., natomiast nie podano wyniku dla grupy stosującej CHT.

W populacji pacjentów w wieku >55 lat w badaniu Ottmann 2007 u osób stosujących IMT odsetek przeżyć całkowitych po 18 mies. był większy niż w grupie leczonej CHT (około 57% vs około 41%) jednak różnica nie była istotna statystycznie. W badaniu Delannoy 2006 w grupie leczonej IMT+CHT odsetek przeżyć całkowitych po roku terapii był wyższy niż w grupie leczonej CHT (66% vs 43%), jednak różnica nie była istotna statystycznie.

W badaniu Rives 2011 w populacji pediatrycznej (1-18 lat) w grupie stosującej IMT+CHT po 3 latach odsetek przeżyć całkowitych był większy niż w grupie CHT (86,5% vs 34,6%), a po 5 latach odsetki wynosiły odpowiednio 87,5% vs 30,8%.

Szczegółowe wyniki znajdują się tabeli poniżej.

**Tabela 18. Przeżycie całkowite w określonych punktach czasowych dla porównania IMT + CHT vs CHT [%]**

Badanie	Okres obserwacji	IMT + CHT		CHT		HR/OR [95% CI]	Punkt czasowy
		% (95% CI)	N	% (95% CI)	N		
<b>Populacja dorosłych pacjentów</b>							
de Labarthe 2007	0,93 roku	65 (43; 81)	45	39 (32; 46)	198	bd	18 mies.
Burke 2009a	0,93 roku	61	15	41	17	HR=0,92 (0,18; 4,56)	2 lata
Thomas 2004 (CVAD)	20 mies.	64	20	32	47	bd	2 lata b
Thomas 2004 (VAD)	20 mies.	64	20	13	19	bd	2 lata b
Thomas 2004 (CVAD)	77 mies.	54	54	15	bd	bd	3 lata
de Labarthe 2007	3,86 roku	52 (36; 66)c	43	20 (14; 26)c	103	bd	4 lata
Fielding 2013	4,75 roku	38 (31; 45)	175	22 (17; 27)	266	OR=1,49 (1,20; 1,89)	4 lata
Ribera 2010	4,1 roku	30 (15; 45)d	30	10	37	bd	4 lata
Bassan 2010	bd	38 (19; 57)	59	23 (8; 34)	35	HR = 0,57 (0,33; 0,97)	5 lat
<b>Populacja osób starszych (&gt;55 roku życia)</b>							
Delannoy 2006	24 mies.	66 (49; 83)	30	43 (24; 62)	21	bd	1 rok
Ottmann 2007	11,2 mies.	57,2 (10)a, g	28	41 (10,6)a, h	27	bd	18 mies.
<b>Populacja dzieci</b>							
Burke 2009b	1,93 roku	59	13	58	24	bd	3 lata
Biondi 2012	3,1 roku	85,1 (69,6; 93,1)	46	72,9 (53,9; 85,0)	44	0,59 (0,21; 1,65)	4 lata
		63,5 (50,2; 74,2)	70e	nd	nd	nd	4 lata
Rives 2011	49 mies.f	86,5 (9)a	16	34,6 (9)a	27	bd	3 lata
	65 mies.f	87,5 (8)a	16	30,8 (9)a	27	bd	5 lat

a) W badaniu nie sprecyzowano, jakiej miary rozrzutu użyto; b) 104 tyg.; c) pacjenci w CR; d) dla okresu 4,1 roku; e) grupa słabo rokujących pacjentów po indukcji (poor-risk); f) mediana okresu obserwacji w grupie IMT + CHT; g) w fazie indukcji IMT stosowany w monoterapii, a od konsolidacji w skojarzeniu z CHT; h) pacjenci w fazie indukcji otrzymywali CHT, a od fazy konsolidacji IMT + CHT

### Nawracająca lub oporna na leczenie ALL Ph(+)

Odpowiedź na leczenie była oceniana w 3 badaniach w których wzięło udział łącznie 143 pacjentów.

We włączonych badaniach całkowitą odpowiedź (CR) uzyskało od 19% do 30% pacjentów przyjmujących IMT, z kolei całkowitą odpowiedź ocenianą w szpiku kostnym (CMR) od 10% do 33% chorych. Częściową odpowiedź odnotowano u od 9% do 31% pacjentów. Całkowita odpowiedź cytogenetyczna (CCR) wystąpiła po 24 tygodniach terapii u 17% pacjentów z badania Ottmann 2002.

Szczegółowe wyniki znajdują się tabeli poniżej.

**Tabela 19. Odpowiedź na leczenie**

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)
CR	Ottmann 2002a	24 tyg.	9/48 (19)
			3/48 (6)b
	Wassmann 2002	bd	8/30 (27)

	Wassmann 2004	bd	20/68 (30)
CMR	Ottmann 2002a	24 tyg.	5/48 (10)
			0/48 (0)b
	Wassmann 2002	bd	10/30 (33)
	Wassmann 2004	bd	19/68 (29)
CCR	Ottmann 2002	24 tyg.	8/48 (17)
	Wassmann 2004	bd	26/31 (84)c
Mol-CR	Wassmann 2005	8,3 mies.	14/27 (52)
PR	Ottmann 2002a	24 tyg.	15/48 (31)
			10/48 (21)b
	Wassmann 2002	bd	2/22 (9)d
	Wassmann 2004e	bd	7/68 (11)

- a) Najlepsza odpowiedź (ang. best overall response) w trakcie całej terapii.  
b) Odpowiedź trwała.  
c) U pacjentów z CR (CR lub CMR).  
d) W grupie pacjentów, którzy następnie poddani zostali HSCT.  
e) Część pacjentów z badania Wassmann 2004 uwzględnionych jest również w badaniu Wassmann 2002.

Przeżycie wolne od choroby było oceniane w badaniu Wassmann 2005 w którym wzięło udział 27 pacjentów. W podgrupie pacjentów uzyskujących odpowiedź molekularną na wczesnym etapie leczenia IMT mediana DFS wyniosła 28,6 miesiąca, natomiast u pacjentów z wczesnie stwierdzoną obecnością choroby resztkowej 3,6 miesiąca. Szczegółowe wyniki znajdują się tabeli poniżej.

**Tabela 20. Przeżycie wolne od choroby [mies.]**

Badanie	Okres obserwacji	N	Mediana [95%CI]
Wassmann 2005	8,3 mies.	14a	28,6 (bd)
		13b	3,6 (0,9-6,6)

- a) Pacjenci którzy uzyskali wczesną odpowiedź molekularną.  
b) Pacjenci ze stwierdzoną chorobą resztkową (MRD).

Przeżycie wolne od progresji choroby w określonych punktach czasowych było oceniane w 3 badaniach w których wzięło udział łącznie 143 pacjentów.

W badaniu Wassmann 2005 w podgrupie pacjentów uzyskujących odpowiedź molekularną na wczesnym etapie leczenia IMT po roku terapii 91% pacjentów było wolnych od choroby natomiast po 2 latach było to 54,5% pacjentów. W badaniach Ottmann 2002 oraz Wassmann 2004 odsetek PFS oceniano po 6 miesiącach i wynosił on odpowiednio 12% i 22,8%.

Szczegółowe wyniki znajdują się tabeli poniżej.

**Tabela 21. Przeżycie wolne od progresji / choroby w określonych punktach czasowych [%]**

Badanie	Okres obserwacji	Punkt czasowy	N	% (zakres)
<b>PFS</b>				
Ottmann 2002	24 tyg.	6 mies.	48	12 (2; 22) b
Wassmann 2004	bd	6 mies.	68	22,8 (5,8)b
<b>DFS</b>				
Wassmann 2005	8,3 mies.	2 lata	14c	54,5 (21)b
		1 rok	14c	91 (9)b
		13 mies.	13d	8 (7)b

- a) % [95 CI].  
b) W badaniu nie sprecyzowano, jakiej miary rozrzutu użyto.

c) Pacjenci, którzy uzyskali wczesną odpowiedź molekularną.  
d) Pacjenci ze stwierdzoną MRD.

Czas do progresji był oceniany w 3 badaniach w których wzięło udział łącznie 143 pacjentów.

Mediana czasu do progresji u pacjentów stosujących IMT w badaniach Ottmann 2002, Wassmann 2004 i Wassmann 2005 wynosiła od 2 do 2,3 miesiąca. W badaniu Wassman 2005 w podgrupie pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź molekularną na wczesnym etapie leczenia IMT mediana TTP wyniosła 28,6 miesięcy, z kolei u pacjentów, u których stwierdzono obecność choroby resztkowej, mediana TTP wyniosła 3,6 miesiąca.

Szczegółowe wyniki znajdują się tabeli poniżej.

**Tabela 22. Czas do progresji [mies.]**

Badanie	Okres obserwacji	N	Mediana (95%CI)
Ottmann 2002	24 tyg.	48	2,2 (1,8-2,8)
Wassmann 2005	8,3 mies.	14a	28,6 (bd)
		13b	3,6 (0,9–6,6)c
Wassmann 2002	bd	16d	2,3 (0,43–6,13)c,e
Wassmann 2004f	bd	68	2 (0,1–14,9)c

a) Pacjenci, którzy uzyskali wczesną odpowiedź molekularną.  
b) Pacjenci ze stwierdzoną MRD.  
c) Mediana (zakres).  
d) Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, z wyłączeniem odpowiedzi częściowej.  
e) W publikacji podano w dniach 70 (13–184).  
f) Część pacjentów z badania Wassmann 2004 uwzględnionych jest również w badaniu Wassmann 2002.

Medianę przeżycia całkowitego oceniano w badaniach Ottmann 2002 oraz Wassmann 2004, w których wzięło udział łącznie 116 pacjentów. Mediana OS u pacjentów stosujących IMT wyniosła od 4,9 do 6,2 miesiąca. Szczegółowe wyniki znajdują się tabeli poniżej.

**Tabela 23. Mediana przeżycia całkowitego [mies.]**

Badanie	Okres obserwacji	N	Mediana (95%CI)
Ottmann 2002	24 tyg.	48	4,9 (4,1- 7,1)
Wassmann 2004	bd	68	6,2 (0,8–33,7)

Przeżycie całkowite w określonych punktach czasowych było oceniane w 3 badaniach w których wzięło udział łącznie 143 pacjentów.

W badaniu Wassmann 2005 u pacjentów z odpowiedzią molekularną na wczesnym etapie leczenia IMT, przeżycie całkowite wynosiło 100% po roku oraz 80% po 2 latach, natomiast u chorych ze stwierdzoną obecnością choroby resztkowej po 13 miesiącach pozostało przy życiu 23% chorych. W badaniu Wassmann 2004 przeżycie całkowite po 12 miesiącach wyniosło 33,3%, a po 18 miesiącach spadło do 22,6%.

Szczegółowe wyniki znajdują się tabeli poniżej.

**Tabela 24. Przeżycie całkowite w określonych punktach czasowych [%]**

Badanie	Okres obserwacji	% (±)	N	Punkt czasowy
Ottmann 2002	24 tyg.	40 (25; 54)a	48	6 mies.
Wassmann 2005	8,3 mies.	80 (18)d	14b	2 lata
		100	14b	1 rok
		23 (13)d	13c	13 mies.
Wassmann 2004	bd	33,3 (5,8)d	68	12 mies.
	bd	22,6 (5,4)d	68	18 mies.

a) % [95% CI]; b) Pacjenci, którzy uzyskali wczesną odpowiedź molekularną; c) Pacjenci ze stwierdzoną MRD; d) W badaniu nie sprecyzowano jakiej miary rozrzutu użyto.

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### Pacjenci z nowo zdiagnozowaną ALL Ph(+)

W badaniu Ottmann 2007 w trakcie randomizowanej fazy indukcji ciężkie (3 i 4 stopnia w skali WHO) niehematologiczne zdarzenia niepożądane występowały statystycznie istotnie rzadziej w grupie leczonej IMT (u 39% pacjentów) niż CHT (u 86% pacjentów;  $p=0.005$ ), a całkowita liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosiła odpowiednio 12 w grupie IMT i 46 w grupie CHT ( $p=0.0001$ ). Zdarzenia niepożądane w trakcie indukcji IMT w większości nie były powiązane z stosowanym leczeniem. W grupie stosującej CHT występowało więcej zakażeń. Dokładną ilość ciężkich zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 25. Ciężkie zdarzenia niepożądane w randomizowanej fazie indukcji badania Ottmann 2007**

Typ zdarzenia niepożądanego	IMT (n=28)	CHT (n=27)
Gorączka neuropeniczna	2	0
Gorączka neuropeniczna lub gorączka 3/4 stopnia	0	8
Zapalenie płuc	1	10
Posocznica	2	0
Wirusowe zapalenie opon mózgowych	1	0
Krwotok	1	0
Krwiak podtwardówkowy	1	0
Podwyższony poziom transaminaz AST i ALT	1	0
Nudności i wymioty	2	0
Biegunka	1	1
Sepsa	0	5
Zapalenie błony śluzowej jelit	0	5
Hepatotoksyczność	0	2
Rumień nagły	0	2
Neurologiczne	0	2
Pęknięcie zastawki mitralnej	0	1
Niewydolność serca	0	1
Arytmia serca	0	1
Zatorowość płucna	0	1
Obrzęk	0	1
Krwotok mózgowy	0	1
Koagulopatia	0	1
Zapalenie jamy ustnej	0	1
Półpasiec	0	1
Bóle mięśniowo-szkieletowe	0	1
Wzrost stężenia kreatyniny	0	1

W badaniu Biondi 2012 nie wykazano istotnych statystycznie różnic w występowaniu najczęstszych ciężkich zdarzeń niepożądanych między pediatrycznymi (1-18 lat) pacjentami niskiego ryzyka leczonymi IMT+CHT oraz CHT. Dokładną ilość ciężkich zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Ciężkie zdarzenia niepożądane z badania Biondi 2012

Typ zdarzenia niepożądanego	Pacjenci niskiego ryzyka leczenia IMT+CHT (n=58)	Pacjenci niskiego ryzyka leczenia CHT (n=31)	Pacjenci wysokiego ryzyka leczenia IMT+CHT (n=70)
Zdarzenia związane z funkcjonowaniem podstawowych organów	16 (28%)	10 (32%)	24 (34%)
Infekcje	Grzybicze	1 (2%)	4 (6%)
	Zlokalizowane	1 (2%)	2 (3%)
	Inne	5 (9%)	9 (13%)
	Wszystkie*	7 (12%)	14 (20%)
Zaburzenia systemu nerwowego	Spazmy	1 (2%)	1 (1%)
	Parestezja	0 (0%)	1 (1%)
	Krwotok śródmózgowy	0 (0%)	1 (1%)
	Wszystkie	1 (2%)	3 (4%)
Zaburzenia układu pokarmowego	Zapalenie trzustki	1 (2%)	0 (0%)
	Krwawienia z przewodu pokarmowego	0 (0%)	0 (0%)
	Wszystkie	1 (2%)	0 (0%)
Zaburzenia psychotyczne	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
Wstrząs anafilaktyczny	1 (2%)	1 (3%)	0 (0%)
Osteonekroza	1 (2%)	1 (3%)	0 (0%)
Niewydolność serca	0 (0%)	0 (0%)	2 (3%)
Niewydolność wątroby	1 (2%)	1 (3%)	1 (1%)
Niewydolność nerek	1 (2%)	1 (3%)	0 (0%)
Inne	7 (12%)	3 (10%)	8 (11%)

W badaniu Rives 2011 przedstawiono szczegółowe wyniki dotyczące występowania ciężkich (3 i 4 stopnia nasilenia) zdarzeń niepożądanych dla pediatrycznej (1-18 lat) populacji leczonej schematem SHOP 99 (intensywna CHT) i SHOP 05 (intensywna CHT+IMT). IMT był podawany od 15 dnia fazy indukcji oraz w trakcie fazy konsolidacji. IMT w stosowanej dawce 260 mg/m<sup>2</sup> był dobrze tolerowany, a większość występujących zdarzeń niepożądanych była związana z stosowaną intensywną CHT. W kohorcie leczonej schematem CHT+IMT w porównaniu do kohorty CHT, częściej w fazie indukcji występowały nudności, a w trakcie fazy konsolidacji częściej występowało zapalenie błony śluzowej. Różnice nie były istotne statystycznie. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Ciężkie zdarzenia niepożądane z badania Rives 2011

Typ zdarzenia niepożądanego	Faza Indukcji			Faza Konsolidacji		
	SHOP 99 / CHT	SHOP 05 / CHT+IMT	p	SHOP 99 / CHT	SHOP 05 / CHT+IMT	p
Neutropenia	18/19 (95%)	12/12 (100%)	0,99	11/13 (85%)	11/11 (91%)	0,48
Małopłytkowość	14/19 (74%)	11/12 (92%)	0,36	8/12 (67%)	6/10 (60%)	0,99
Gorączko o nieznannej etiologii	12/18 (67%)	7/12 (58%)	0,71	4/12 (33%)	1/10 (10%)	0,32
Zakażenia bakteryjne	12/18 (67%)	7/12 (58%)	0,71	1/12 (8%)	1/10 (10%)	0,99
Zakażenia grzybicze/domniemane	2/18 (11%)	-	-	-	-	-



grzybicze						
Opryszczki	1/18 (6%)	1/11 (9%)	0,99	-	-	-
Zakażenia związane z cewnikowaniem	4/18 (22%)	3/12 (25%)	0,99	-	1/10 (10%)	-
Sepsa	11/18 (61%)	3/12 (25%)	0,07	-	1/10 (10%)	-
Zapalenia płuc	1/18 (6%)	-	-	1/12 (8%)	-	-
Inne zakażenia	3/18 (17%)	1/12 (8%)	0,63	-	-	-
Zaburzenia poziomu enzymów wątrobowych ALT/AST	7/16 (44%)	6/12 (50%)	0,99	1/12 (8%)	5/11 (45%)	0,07
Zapalenia błony śluzowej	6/16 (34%)	4/12 (33%)	0,99	-	3/11 (27%)	-
Biegunka	1/18 (6%)	-	-	-	-	-
Nudności	1/18 (6%)	4/12 (33%)	0,13	2/12 (17%)	1/11 (9%)	0,99
Niedrożność układu pokarmowego	1/18 (6%)	1/12 (8%)	0,99			
Drgawki	1/18 (6%)	-	-	-	-	-
Neuropatia obwodowa	-	1/12 (8%)	-	-	-	-

W pracach Bassan 2010 i Burke 2009 przedstawiono wyniki pozwalające na porównanie IMT stosowanego w skojarzeniu z CHT z samą CHT. W badaniach tych nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych między poszczególnymi grupami.

W badaniu Burke 2009 przedstawiono informacje na temat kardi toksyczności, która wystąpiła w nasileniu stopnia 2-4 (kryteria NCI CTC v3.0) u 10 z 32 pacjentów biorących udział w badaniu: 3 z 15 w grupie stosującej IMT i 7 z 17 w grupie leczonej bez IMT. Zdarzenia o nasileniu 3-4 stopnia wystąpiły u 3 (22%) pacjentów leczonych IMT i u 2 (17%) z grupy bez IMT.

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu Bassan 2010 przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 28. Zdarzenia niepożądane z badania Bassan 2010**

Typ zdarzenia niepożądanego		IMT + CHT (N=53)	CHT (N=41)
		n (%)	n (%)
Hematologiczne <sup>1</sup>	ANC < 0.5 × 10 <sup>9</sup> /L	12 (0-26)	12.5 (4-30)
	Płytki krwi < 20 × 10 <sup>9</sup> /L	7 (0-32)	9 (0-24)
Zdarzenia niehematologiczne <sup>*</sup>		44 (83)	34 (83)
Koagulacja		20 (bd)	19 (bd)
Metaboliczne		12 (bd)	8 (bd)
Wątrobowe		30 (bd)	20 (bd)
Neurologiczne		13 (bd)	7 (bd)
Układu krwionośnego		5 (bd)	5 (bd)
Układu pokarmowego		19 (bd)	11 (bd)
Inne zdarzenia niepożądane		7 (bd)	7 (bd)
Gorączka	T > 38°C	26 (49)	14 (35)
	Dni z gorączką <sup>2</sup>	2,5 (1-15)	2 (1-10)
Infekcje bakteryjne		17 (bd)	11 (bd)
Infekcje grzybicze		2 (bd)	3 (bd)
Zapalenia płuc o dowolnej etiologii		8 (bd)	6 (bd)
Sepsa o dowolnej etiologii		8 (bd)	2 (bd)

<sup>1</sup>Dla hematologicznych zdarzeń niepożądanych wyniki przedstawiono w postaci mediany ilości dni z zaburzeniem parametrów u wszystkich pacjentów z danej grupy (zakres);

<sup>2</sup>Ilość dni z gorączką przedstawiono w postaci: mediana (zakres), nie sprecyzowano czy odnosi się to tylko do pacjentów z T > 38°C;

<sup>\*</sup>Zdarzenia w nasileniu stopnia ≥2 według skali National Cancer Institute Common Toxicity Criteria

W badaniu Ribera 2010 raportowano zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia nasilenia w podziale na fazę leczenia. Najczęściej występowały zaburzenia hematologiczne. Neutropenia w 4 stopniu występowała u 77%–100% pacjentów w fazie indukcji oraz u 34%–62% chorych w trakcie konsolidacji. Trombocytopenia w 4 stopniu występowała u 25%–78% pacjentów w fazie indukcji i u 38% chorych w trakcie konsolidacji.

W pozostałych badaniach przedstawiono jedynie wyniki dla pacjentów leczonych schematem IMT + CHT. Raportowano występowanie następujących zdarzeń niepożądanych w 3 i/lub 4 stopniu:

- infekcje (m.in. bakteryjne, grzybicze, wirusowe, posocznica, zapalenie płuc czy infekcje związane z cewnikiem);
- zaburzenia układu krążenia (arytmia, kardi toksyczność, nadciśnienie tętnicze, zakrzepica żył głębokich, zatrzymanie płynów);
- zaburzenia neurologiczne i nerwowo-mięśniowe (ból głowy, ból kości, ból mięśni, neuropatia obwodowa, zmęczenie, złamania);
- zaburzenia w układzie pokarmowym (biegunka, krwotok, niedrożność, nudności, wymioty, refluks, zaparcia, zapalenie błon śluzowych, zapalenie jamy ustnej);
- zaburzenia w funkcjonowaniu wątroby (wzrost aktywności enzymów wątrobowych, wzrost poziomu bilirubiny);
- brak równowagi elektrolitycznej;
- hipofibrynogemia;
- wysięk do opłucnej.

#### Pacjenci z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+)

Z włączonych do analizy klinicznej badań tylko w Ottomann 2002 raportowano dane odnośnie wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, które odnotowano u 16% chorych stosujących IMT. W trakcie terapii występowały następujące zdarzenia niepożądane:

- hematologiczne w stopniu 3. i/lub 4. wg kryteriów NCI/NIH:
  - neutropenia;
  - leukocytopenia;
  - trombocytopenia;
  - anemia;
- niehematologiczne w stopniu 3. i/lub 4:
  - nudności;
  - obrzęk kończyny dolnej;
  - obrzęk wokół oczu, wysypka;
  - wzrost aktywności enzymów wątrobowych;
  - wzrost poziomu bilirubiny.

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego wnioskodawca odnalazł jedną analizę ekonomiczną opisaną w formie pełnotekstowej (Carpuic 2007).

Tabela 29. Opublikowane analizy ekonomiczne

Publikacja	Kraj/metodyka	Populacja	Porównania	Wyniki/Wnioski
<b>Carpuic 2007</b> <u>Finansowanie:</u> Novartis Pharm.	USA/UK Perspektywa płatnika za usługi medyczne Analiza kosztów-użyteczności Model Markowa	Pacjenci z ALL Ph(+)	IMT+CHT vs CHT	<u>Wyniki:</u> ICER/QALY: 42 000 USD ΔQALY: 2,23, ΔLY: 3,27

#### Uwagi analityków Agencji

Wnioskodawca przeprowadził porównanie powyższej analizy z analizą załączoną do wniosku. W wyniku porównania stwierdził rozbieżności w zakresie wyników. Wnioskodawca wskazuje, iż różnice mogły wynikać z następujących powodów: możliwe inne modelowanie pacjentów (w tym brak leczenia dazatynibem, niepewność odnośnie stosowania alloHSCT, inne naliczanie użyteczności). W opinii analityków Agencji przedstawiona dyskusja jest zasadna. Ponadto analiza kosztów wskazuje, iż dominującym kosztem było leczenie imatynibem, co może wskazywać na brak uwzględnienia w modelu alloHSCT.

Dodatkowo należy podkreślić, iż uwzględnione w obydwu analizach dane dotyczące skuteczności klinicznej są oparte na różnych źródłach. W szczególności w analizie Carpuic 2007 uwzględniono dane kliniczne uzyskane w populacji rasy azjatyckiej, natomiast w przeglądzie wnioskodawcy dane takie były wykluczane.

### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

#### **Cel analizy**

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności imatynibu (Meaxin) stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL).

#### **Technika analityczna**

[Redacted]

#### **Porównywane interwencje**

[Redacted]

#### **Perspektywa**

- Płatnika publicznego (NFZ)
- Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)

#### **Horyzont czasowy**

Dożywotni (długość cyklu 1 miesiąc)

#### **Dyskontowanie**

Koszty 5%, efekty 3,5%

#### **Koszty**

W analizie uwzględniono: koszty leków (imatynib, dazatynib), koszty hospitalizacji (przyjęto, iż w ramach tych kosztów zawiera się także koszt kwalifikacji do terapii oraz koszt podania leków), koszty monitorowania terapii, koszty przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

## Model

W AE wnioskodawca przedstawia analizę kosztów (opisywaną jako analiza minimalizacji kosztów) oraz analizę kosztów-użyteczności. Zgodnie z rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych analiza ekonomiczna zawiera m.in. analizę podstawową, która zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii oraz oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii. Wymagania te spełnia analiza opisywana przez wnioskodawcę jako „dodatkowa”, w związku z czym w AWA opisano tę właśnie analizę.

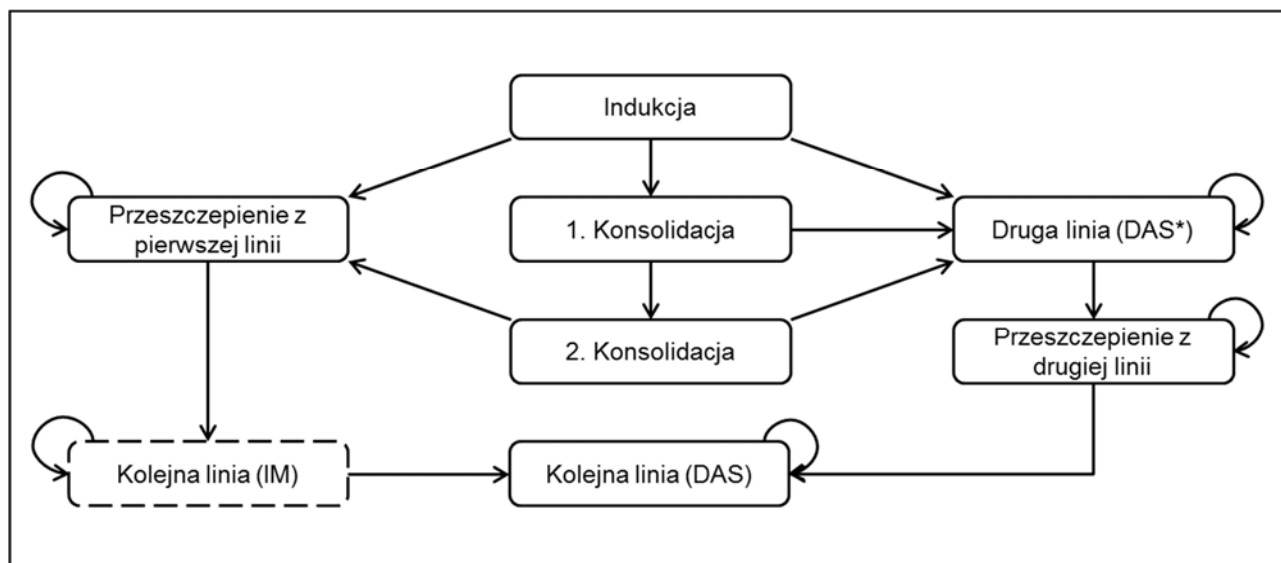
Schematy leczenia uwzględnione w modelu wnioskodawcy są zgodne ze schematem PALG ALL6 (schemat ten opisano wcześniej w rozdziale Problem zdrowotny). Według tego schematu jednym z czynników od których zależy wybór ścieżki leczenia jest wiek pacjenta. W związku z powyższym wnioskodawca w modelu uwzględnił podział na dwie grupy pacjentów (<55 r.ż. i >55 r.ż.).

Głównym komparatorem wybranym przez wnioskodawcę jest oryginalny preparat imatynibu – produkt leczniczy Glivec. W związku z powyższym, przy założeniu jednakowej skuteczności klinicznej, dla porównania obydwu produktów imatynibu wnioskodawca przedstawia analizę minimalizacji kosztów.

W analizie dodatkowej wnioskodawca przedstawił porównanie imatynibu (Meaxin) dodanego do chemioterapii z samą chemioterapią. Należy tu jednak zaznaczyć, iż schematy przedstawione w modelu opierają się na PALG ALL6, w którym stosowany jest imatynib.

W związku z powyższym w opinii analityków Agencji porównanie dwóch preparatów imatynibu jest, zgodnie z obecną praktyką kliniczną w Polsce, porównaniem bardziej właściwym.

### Rysunek 3. Schemat leczenia pacjentów <55 r.ż.

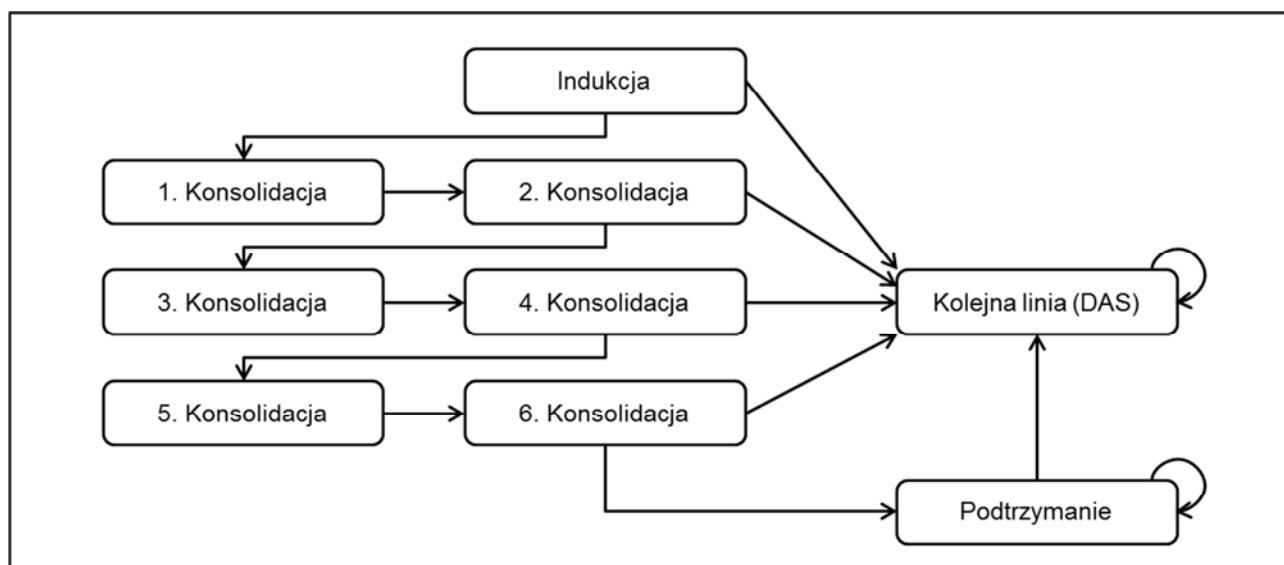


\* stosowanie dazatynibu w drugiej linii (w przypadku progresji) trwa 3 miesiące po czym według modelu pacjent otrzymuje alloHSCT lub następuje zgon (założenie wnioskodawcy „ze względu na bardzo zindywidualizowane postępowanie terapeutyczne oraz prawdopodobnie krótki przyszły czas przeżycia”)

Według modelu wnioskodawcy w przypadku pacjentów <55 r.ż. schemat leczenia obejmuje następujące etapy: indukcja (razem z przedleczeniem), pierwsza konsolidacja, druga konsolidacja, leczenie dalszych linii, przeszczepienie (DFS) oraz zgon. Schemat modelu przedstawiono powyżej (na schemacie pominięto stan absorbujący Zgon, do którego można przejść z każdego innego stanu).

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w modelu zależą od uzyskanej odpowiedzi na etapie indukcji oraz krzywych DFS dla etapu konsolidacji i dalszych linii leczenia. Prawdopodobieństwo zgonu zależy od krzywych OS. Leczenie imatynibem w przypadku progresji po wykonanym alloHSCT będzie stosowane jedynie w przypadku pacjentów, u których imatynib był stosowany z powodzeniem przed wykonaniem przeszczepienia.

Rysunek 4. Schemat leczenia pacjentów >55 r.ż.



Według modelu wnioskodawcy w przypadku pacjentów >55 r.ż. schemat leczenia obejmuje następujące etapy: indukcja, 6 faz konsolidacji, leczenie podtrzymujące oraz leczenie po progresji. Schemat modelu przedstawiono powyżej (na schemacie pominięto stan absorbujący Zgon, do którego można przejść z każdego innego stanu).

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w modelu zależą od uzyskanej odpowiedzi na etapie indukcji oraz krzywych DFS dla etapu konsolidacji i dalszych linii leczenia. Prawdopodobieństwo zgonu zależy od krzywych OS (nie licząc etapu indukcji). W ramach podtrzymania stosowany jest imatynib (u pacjentów wcześniej leczonych imatynibem) lub dazatynib (w przypadku pacjentów otrzymujących samą chemioterapię).

Tabela 30. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość		
<b>Charakterystyka populacji</b>			
<b>Grupa wiekowa</b>	<b>Odsetek pacjentów</b>	<b>Średni wiek</b>	
< 55 lat	71,7 %	39,08	
> 55 lat	28,3 %	61,88	
<b>Dawkowanie i koszty leków</b>			
<b>Leczenie</b>	<b>Dawkowanie</b>	<b>Koszty</b>	
Imatynib (Glivec)			
Dazatynib (2 linia, <55 r.ż.)	140 mg/dzień	4,90 zł/mg	
Dazatynib (pozostałe)	100 mg/dzień		
Chemioterapia	zgodnie z PALG ALL6	patrz poniżej	
<b>Koszty chemioterapii i hospitalizacji (na cykl)</b>			
<b>Etap</b>	<b>&lt; 55 lat</b>	<b>&gt; 55 lat</b>	<b>hosp.</b>
Przedleczenie	6 633,90 zł	0,00 zł	4 732,00 zł
Indukcja	7 510,72 zł	109,43 zł	20 561,67 zł
1. Konsolidacja	6 873,02 zł	927,07 zł ^	20 561,67 zł
2. Konsolidacja	9 484,59 zł	494,20 zł ^	20 561,67 zł
<b>Koszty pozostałe (na cykl)</b>			

Nawrót przed alloHSCT (hosp.)		20 561,67 zł		
Procedura alloHSCT		202 656,61 zł		
Monitorowanie po alloHSCT		225,00 zł		
Monitorowanie podtrzymania / po nawrocie		1 955,36 zł		
<b>Efektywność kliniczna</b>				
<b>Odpowiedź na leczenie</b>				
<b>Etap</b>	<b>Populacja</b>	<b>Interwencja</b>	<b>Odpowiedź</b>	
Indukcja	< 55 lat	IMT + CHT	CR = 85,6%, MR = 42,5%	
		CHT	CR = 62,5%, MR = 26,5%	
	> 55 lat	IMT	CR = 96,3%	
		CHT	CR = 50,0%	
<b>Krzywe Weibull'a [skala: kształt]</b>				
<b>Etap</b>	<b>Populacja</b>	<b>Interwencja</b>	<b>OS</b>	<b>DFS</b>
Konsolidacja	< 55 lat	IMT + CHT	37,27; 0,98	32,66; 1,02
		CHT	18,92; 1,53	14,94; 0,99
Konsolidacja + podtrzymanie	> 55 lat	IMT	30,02; 0,99	22,23; 1,08
		CHT	14,41; 1,43	2,76; 0,58
Nawrót	< 55 lat	IMT	36,30; 0,99	20,53; 0,78
	wszyscy	DAS	–	5,90; 1,19
alloHSCT	wszyscy	wszystkie	585,15; 0,27	72,48; 1,17*
<b>Inne parametry skuteczności</b>				
HR nawrót po alloHSCT (z pierwszej linii, < 55 lat)		1,88 (1,11; 3,17)		
<b>Użyteczności stanów zdrowia</b>				
<b>Stan pacjenta</b>		<b>Użyteczność (EQ-5D)</b>		
Pacjenci chorzy, w trakcie leczenia		0,52		
Pacjenci po alloHSCT, bez nawrotu		0,85		
Pacjenci po alloHSCT, 1 cykl po przeszczepie**		0,00		

<sup>^</sup> dla pacjentów > 55 lat odpowiednio 1. Konsolidacja = nieparzyste (1, 3, 5), 2. Konsolidacja = parzyste (2, 4, 6)

\* jako RI relapse incidence

\*\* założono spadek z uwagi na możliwość wystąpienia AE

### Wybrane założenia modelu wg wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono założenia na których opierał się przedłożony przez wnioskodawcę model:

- „W celu przeprowadzenia obliczeń zaimplementowano model Markowa z pamięcią przy wykorzystaniu symulacji Monte Carlo.”
- „Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, która, ze względu na sposób finansowania interwencji uwzględnionych w analizie, stanowi również wspólną perspektywę płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.”
- „Populację docelową w analizie stanowią:
  - dorośli oraz dzieci i młodzież z nowo rozpoznaną ALL Ph(+) w skojarzeniu z chemioterapią,
  - dorośli z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+) w monoterapii.”
- „Interwencją ocenianą w analizie jest preparat generyczny imatynibu – Meaxin® (IMAM). Głównym komparatorem w analizie jest oryginalny preparat imatynibu – Glivec® (IMAG). Porównanie IMAM vs IMAG przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów, przedstawiając miesięczne koszty stosowania IMAM i IMAG oraz cenę progową IMAM, przy której różnica kosztów względem IMAG wynosi 0 zł.”
- „W celu zachowania zgodności z zapisami rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku dotyczącego minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego,

w analizie przeprowadzono dodatkowe obliczenia opierające się na skonstruowanym modelu matematycznym uwzględniającym dożywno horyzont czasowy. W modelu wyznaczono całkowite koszty i efekty zdrowotne u pacjentów stosujących IMAM i IMAG oraz wyznaczono CUR i cenę progową względem CUR. Dodatkowo, w celu zachowania zgodności z przytoczonym powyżej rozporządzeniem, przeprowadzono również porównanie IMAM vs CHEM, pomimo faktu, iż aktualną praktyką w Polsce jest stosowanie u pacjentów TKI i aktualnie nie istnieją w Polsce pacjenci z populacji docelowej niestosujący tego typu terapię. Dla porównania IMAM+CHEM i CHEM wyznaczono całkowite koszty i efekty zdrowotne, jak również CUR oraz cenę progową względem tych parametrów.”

- „Z uwagi na brak danych klinicznych pozwalających na bezpośrednie porównanie ocenianych interwencji, wyniki inkrementalne dla porównania IMAM+CHEM vs CHEM przedstawiono jedynie dodatkowo w celu spełnienia minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy załączone do wniosku refundacyjnego zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku.”
- „Oprócz imatynibu, TKI stosowanym w Polsce jest również dazatynib. Nie został on uwzględniony w analizie ze względu na fakt, iż jest on kolejną linią terapii po imatyniebie. W celu ujęcia pełnego spektrum wydatków ponoszonych w populacji pacjentów z ALL Ph(+) również dla tego leku oszacowano miesięczne koszty terapii i zestawiono z miesięcznymi kosztami terapii IMAM. Jako że wskazania rejestracyjne dazatynibu nie obejmują pacjentów nowo zdiagnozowanych, nie wyznaczono całkowitych kosztów terapii dazatynibem w dożywno horyzoncie czasowym. Dazatynib został uwzględniony w modelu jako kolejna linia terapii po niepowodzeniu IMA+CHEM/CHEM.”
- „Schemat postępowania terapeutycznego ustalono na podstawie zapisów protokołu PALG ALL6 przy uwzględnieniu opinii eksperta z dziedziny hematologii . Zastosowano odrębny schemat postępowania u pacjentów <55. roku życia i u pacjentów >55. roku życia. W analizie uwzględniono fazę indukcji oraz konsolidacji, po których u młodszych pacjentów w odpowiednich punktach czasowych możliwe jest przeprowadzenie alloHSCT. Następnie, w przypadku nawrotu choroby po przeszczepie terapia jest wznawiana. U starszych pacjentów nie jest możliwe przeprowadzenie alloHSCT. Po odpowiedzi na indukcję i konsolidację stosowane jest leczenie podtrzymujące TKI.”
- „Efektywność leczenia imatyniebem odzwierciedlono w opracowanym modelu przez uwzględnienie danych klinicznych dotyczących:
  - przeżycia pacjentów leczonych imatyniebem,
  - przeżycia wolnego od progresji na terapii imatyniebem,
  - odsetka pacjentów uzyskujących całkowitą remisję po fazie indukcji terapii imatyniebem,
  - odsetka pacjentów uzyskujących całkowitą lub większą remisję molekularną.”
- „Efektywność imatynibu zróżnicowano w zależności od wieku pacjentów oraz dla pacjentów przed i po przeprowadzeniu przeszczepienia.”
- „Przy wyznaczaniu efektywności imatynibu opierano się na badaniach włączonych do przeprowadzonej analizy klinicznej.”
- „Efektywność alloHSCT określono na podstawie badań odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania zasobów Internetu. W modelu uwzględniono dane dotyczące przeżycia całkowitego oraz występowania nawrotów po przeszczepie. Założono, że po wykonaniu alloHSCT terapia TKI jest wznawiana po wystąpieniu nawrotu choroby.”
- „Efektywność dazatynibu określono na podstawie badań odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania bazy Medline (przez PubMed). Jako że dazatynib stanowi w modelu ostatnią linię terapii, w analizie założono, że po wystąpieniu progresji terapii dazatynibem następuje przerwanie ścieżki życia pacjenta. Występowanie progresji modelowane jest zgodnie z krzywą czasu do wystąpienia progresji.”
- „Użyteczności stanów zdrowia oszacowano na podstawie wyników badań dotyczących pacjentów z CML (z powodu braku danych dotyczących pacjentów z ALL Ph(+) oraz AML). W analizie uwzględniono dwa stany zdrowia różniące użyteczności: pacjenci aktywnie leczeni oraz pacjenci z remisją choroby po alloHSCT (z wyższą użytecznością).”
- „W analizie uwzględniono koszty TKI. W modelu uwzględniono dodatkowo następujące kategorie kosztowe:
  - koszty chemoterapeutyków,
  - koszty kwalifikacji do terapii (założono, że koszty te zawierają się w kosztach przedleczenia),
  - koszty monitorowania terapii (początkowo zawarte w kosztach hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii, po alloHSCT oraz w trakcie leczenia podtrzymującego w ramach odrębnych wizyt diagnostycznych),

- koszty podania chemoterapeutyków (faza przedleczenia, indukcji i konsolidacja odbywają się w ramach hospitalizacji),
- koszty przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.”

### Ograniczenia według wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę w analizie:

- „Populację docelową analizy stanowią częściowo dzieci z ALL Ph(+). Ze względu na fakt, że dzieci stanowią marginalną część pacjentów z ALL Ph(+), w analizie nie przeprowadzono osobnych obliczeń dla populacji dzieci i dorosłych i uznano, że wyniki dla populacji dorosłych są reprezentatywne dla całej populacji docelowej analizy.”
- „Analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie badań włączonych do przeprowadzonej analizy klinicznej. W związku z tym wszelkie ograniczenia analizy klinicznej są też ograniczeniami niniejszej analizy.”
- „Wszystkie (poza jednym) badania kliniczne włączone do przeprowadzonej analizy klinicznej stanowią próby obserwacyjnej z historycznymi grupami kontrolnymi. Badania tego typu charakteryzują się obniżoną wiarygodnością i nie dają podstaw do przeprowadzenia analizy inkrementalnej.”
- „Schematy leczenia stosowane w uwzględnionych badaniach nie są w pełni zgodne z przyjętym w analizie schematem postępowania, zgodnie z protokołem PALG ALL6.”
- „W celu uproszczenia obliczeń przyjęto, że każda faza indukcji oraz konsolidacji (łącznie z przerwą do następnej fazy) trwa jeden miesiąc (jeden cykl).”
- „W obliczeniach skorzystano z krzywych Weibulla dopasowanych do wykresów Kaplana-Meiera zamieszczonych w publikacjach. Dane surowe pozwalające określić bardziej precyzyjnie określić odpowiednie parametry efektywności nie były dostępne.”
- „W analizie założono, że u pacjentów przeprowadzić można maksymalnie jedno przeszczepienie. Dodatkowo przyjęto założenie o braku możliwości przeprowadzenia autoHSCT. Wszystkie przeszczepienia w modelu są typu alloHSCT.”
- „W analizie założono, że pacjenci >55 roku życia nie zostają zakwalifikowani do alloHSCT. W rzeczywistości u pacjentów w tej grupie wiekowej alloHSCT jest ewentualną opcją terapeutyczną, przy czym decyzja o przeprowadzeniu alloHSCT jest podejmowana indywidualnie dla każdego pacjenta.”
- „W analizie założono, że w przypadku pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby w II linii leczenia, następuje zgon.”
- „Z uwagi na brak dostępnych danych pozwalających na oszacowanie użyteczności stanów zdrowia pacjentów z ALL Ph(+), w analizie przyjęto użyteczności stanów zdrowia raportowane dla pacjentów z CML. W analizie rozróznilo dwa stany zdrowia ze względu na ich użyteczności: stan ALL Ph(+) oraz stan braku objawów choroby po alloHSCT”.
- „Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu aktualnej wyceny świadczeń gwarantowanych. Dobór poszczególnych świadczeń przeprowadzony został arbitralnie przez analityków przy uwzględnieniu ich aktualnej wiedzy na temat rozliczania świadczeń gwarantowanych. Możliwe jest, iż poszczególne procedury rozliczane są odmiennie, niż jest to uwzględnione w niniejszej analizie. Dodatkowo zmiana wyceny świadczeń będzie wpływać na wyniki przeprowadzonej analizy.”
- „W analizie w celu uproszczenia obliczeń nie uwzględniono kosztów po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych wynikających ze stosowania terapii wspomagającej (leki immunosupresyjne, immunoglobuliny, antybiotyko-terapia itd.) oraz kosztów powikłań porzeczczepowych.”

### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy ekonomicznej.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	brak



Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	brak
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	brak
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	brak
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	brak
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	brak
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	brak
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK / NIE	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	NIE	Pominięto koszty związane z leczeniem po alloSCT, np. związane z GvHD t.j. powikłania, profilaktyka.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	brak
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	NIE	W ramieniu bez imatyn bu u pacjentów > 55 lat dazatynib może być wg modelu stosowany w dalszej linii leczenia po progresji w trakcie stosowania dazatynibu w podtrzymaniu. Powoduje to naliczanie dodatkowych kosztów leczenia dazatynibem w przypadku kiedy u pacjenta nastąpiła progresja w trakcie stosowania dazatyn bu. Dodatkowo przedstawione przez wnioskodawcę oszacowania kosztów stosowania leków Glivec i Sprycel są oparte na danych dot. refundacji tych leków we wskazaniu innym niż wnioskowane.

## Ocena modelu wnioskodawcy wg analityków Agencji

### 1. Dodatkowe efekty zdrowotne

W tabeli powyżej wskazano, iż w AK wskazuje się większą skuteczność imatynibu względem chemioterapii w zakresie przeżycia całkowitego, nie jest natomiast wskazywana korzyść w zakresie jakości życia. Należy jednak zauważyć, że wyniki analizy są zbliżone w zakresie różnic LY i QALY co wynika z podejścia wnioskodawcy odnośnie przypisywania wyższych użyteczności jedynie pacjentom „zdrowym” (tj. po alloHSCT, bez progresji). Takie założenie powoduje, iż nie jest uzyskiwany dodatkowy efekt w postaci poprawy jakości życia wynikający z samego tylko stosowania imatynibu (w porównaniu do grupy bez imatynibu), jako poprawa względnych wskaźników zadowolenia pacjenta, co jest w opinii analityków Agencji zgodne z wynikami analizy klinicznej wnioskodawcy.

### 2. Nieuwzględnienie wszystkich kosztów

### 3. Leczenie dazatynibem

W tabeli powyżej wskazano, iż w ramieniu bez imatynibu u pacjentów > 55 lat dazatynib może być wg modelu stosowany w dalszej linii leczenia po progresji w trakcie stosowania dazatynibu w podtrzymaniu, co powoduje naliczanie dodatkowych kosztów leczenia dazatynibem w przypadku kiedy u pacjenta nastąpiła progresja w trakcie stosowania dazatynibu.

### 4. Koszty stosowania leków Glivec i Sprycel

Przedstawione w ramach analizy przez wnioskodawcę oszacowania kosztów stosowania leków Glivec i Sprycel są oparte na danych dot. refundacji tych leków we wskazaniu innym niż wnioskowane. Wnioskodawca nie podjął próby uzyskania lepszych danych od płatnika publicznego.

### 5. Koszty leku Meaxin

W analizie przyjęto koszty leku Meaxin zgodnie z cenami zawartymi we wniosku o objęcie refundacją. Tak oszacowane koszty są de facto kosztami które uwzględniają wszystkich płatników (płatnika publicznego, świadczeniodawcę, świadczeniobiorcę). W związku z faktem, iż obecnie na wykazie leków refundowanych istnieje grupa limitowa zawierająca preparaty generyczne imatynibu (w tym Meaxin), koszty ponoszone przez NFZ (tj. koszty ponoszone na refundację) będą najprawdopodobniej niższe (dla leku Meaxin) od oszacowanych przez wnioskodawcę. Wynika to z faktu nieuwzględnienia przez wnioskodawcę w obliczeniach limitu finansowania w grupie limitowej.

Powyższe należy mieć na uwadze, również przy interpretacji przedstawionych przez wnioskodawcę cen progowych. W przypadku uwzględnienia w obliczeniach wnioskodawcy limitu finansowania, przy obecnym limicie w grupie (wyznaczonym przez lek Nibix), nie będą istniały ceny progowe dla leku Meaxin w żadnym z przedstawionych porównań.

### 6. Struktura modelu – ASCT

Wnioskodawca określił strukturę modelu w oparciu o PALG ALL6, przy uwzględnieniu kilku uproszczeń. Należy tu zauważyć, iż jedynym uwzględnionym w analizie przeszczepem był przeszczep allogeniczny, podczas gdy w PALG ALL6 wskazano, iż „przy braku zgodnego w zakresie HLA dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego, można rozważyć auto-HSCT z leczeniem podtrzymującym za pomocą TKI”.

W związku z powyższymi wątpliwościami, nieuwzględnienie w modelu wnioskodawcy ASCT jest, w opinii analityków Agencji, podejściem uzasadnionym.

#### 7. Analiza kliniczna – dostępne dane

W analizie ekonomicznej oparto się na danych odnalezionych w przeglądzie przeprowadzonym w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy. Wszelkie ograniczenia w/w przeglądu (tj. niejasne kryteria selekcji badań do przeglądu) wpływają jednocześnie na jakość danych, a więc również na jakość oszacowań w ramach analizy ekonomicznej.

#### 4.4. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.4.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 32. Wyniki AE na podstawie modelu wnioskodawcy



#### Uwagi analityków Agencji

Wnioskodawca w AE wskazuje, iż „przeprowadzona analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości stosowania IMA+CHEM nad stosowaniem samej CHEM.” Wnioskowanie to w opinii analityków Agencji należy uznać za poprawne. W przeprowadzonym przeglądzie (w AK) wnioskodawca zidentyfikował dwa badania z randomizacją – Biondi 2012 oraz Ottmann 2007. W badaniu Biondi 2012 nie osiągnięto istotności statystycznej dla pierwszorzędnego punktu końcowego ze względu na problemy z zebraniem odpowiedniej ilości uczestników (“the study is not powered to fully address the primary study aim”), natomiast badanie Ottmann 2007 zgodnie z kryteriami selekcji do przeglądu w ogóle nie powinno być przez wnioskodawcę włączone, ze względu na niewłaściwą interwencję, tj. imatinib w monoterapii, nie zaś w skojarzeniu z chemioterapią (“response to induction was significantly superior in the front-line imatinib (IND<sup>IM</sup>) arm as compared with chemotherapy induction”).

**W związku z powyższym w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Wnioskodawca przedstawił w swoich analizach obliczenia zgodnie z wymaganiami rozporządzenia ws. wymagań minimalnych tj. wyliczenia cen progowych z wartości współczynników CUR.

#### 4.4.2. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

##### Jednokierunkowa analiza wrażliwości



Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



#### 4.4.3. Obliczenia własne agencji



---

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia w związku z refundacją imatynibu (Meaxin) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (ALL Ph(+)).

#### Populacja

[Redacted]

#### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

#### Horyzont czasowy

Według wnioskodawcy analizę przeprowadzono w „2-letnim horyzoncie czasowym (2014-2015-2016)”

#### Kluczowe założenia

W analizie rozważono następujące scenariusze:

- scenariusz aktualny – [Redacted]
- scenariusz nowy – [Redacted]

[Redacted]

#### Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono jedynie koszty leków zawierających imatynib (Glivec, Meaxin).

Tabela 35. Ceny jednostkowe preparatów zawierających imatynib w analizie wnioskodawcy

Nazwa	Dawka [mg]	Opakowanie [tabl.]	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]
Glivec	100	60	4 155,56	4 488,00	4 757,28
	400	30	8 311,11	8 976,00	9 514,56
Meaxin	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

#### Ograniczenia według wnioskodawcy

Brak.

<sup>1</sup> Kowalczyk 2011

<sup>2</sup> Biondi 2012

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia wykorzystanych w obliczeniach wartości. W związku z powyższym nie jest jasne w jaki sposób wnioskodawca oszacował populację docelową.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK / NIE	Według wnioskodawcy analizę przeprowadzono w „2-letnim horyzoncie czasowym (2014-2015-2016)”. Wskazywane wyniki odnoszą się do lat 2014-2016, jednakże ze względu na przyjęte w analizie założenia nie można stwierdzić, iż wskazywane oszacowania rzeczywiście dotyczą tego okresu (patrz również uwagi pod tabelą).
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	NIE	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK / NIE	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK / nd	Produkt leczniczy Meaxin nie jest aktualnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu.

Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	brak
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	nd	W chwili obecnej na wykazie leków refundowanych istnieje grupa limitowa zawierająca produkt leczniczy Meaxin (oraz inne produkty lecznicze zawierające substancję czynną imatyn b).
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK / NIE	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	NIE	Wnioskodawca w swoich obliczeniach uwzględnił koszty leczenia wykraczające poza horyzont czasowy analizy (tj. lata 2014-2016).
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	NIE	Wnioskodawca w nieprawidłowy sposób szacuje koszty terapii lekiem Glivec – niezależnie od szacowania kosztów leku na podstawie danych dot. niewłaściwego wskazania, oszacowania wnioskodawcy opierają się na nieprawidłowo wyekstrahowanych danych dotyczących ceny hurtowej tego leku.

### **Dodatkowe uwagi analityków Agencji**

#### 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

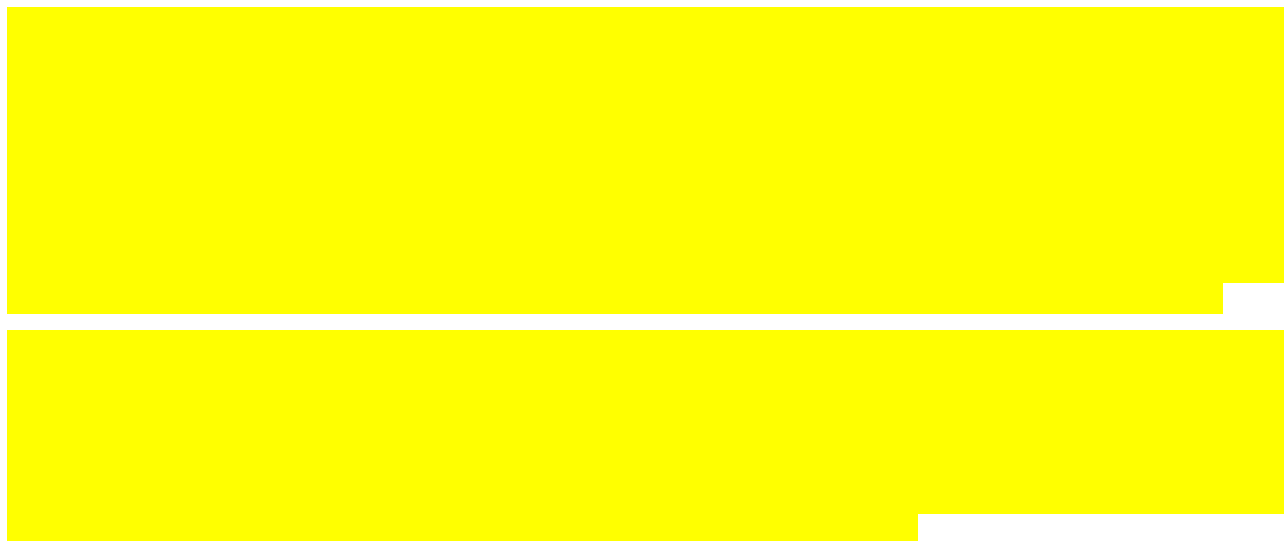
[Redacted content]

#### 2. Oszacowania populacji wnioskowanej



Wnioskodawca nie opisał w stopniu umożliwiającym weryfikację przeprowadzonych przez siebie obliczeń szacujących populację wnioskowaną. Niezależnie od powyższego końcowe oszacowania wnioskodawcy (tj. ok. 50 pacjentów/rok) są zbliżone (choć niższe) do danych przekazanych przez NFZ.

3. Wyniki analizy wpływu na budżet



5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 37. Oszacowania populacji

Populacja	Liczba osób
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	[redacted]
<b>Populacja docelowa</b> wskazana we wniosku	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku	[redacted]



[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

### 5.3.2. Obliczenia własne agencji

W związku z niejednoznacznym opisem założeń i wyników analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, zdecydowano się przeprowadzić obliczenia własne w celu wykazania wydatków inkrementalnych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

[Redacted]

Obliczenia własne oparto o dane uzyskane z NFZ. Przedmiotowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Kluczowe założenia:

- Przyjęto, iż wielkość populacji w kolejnych latach nie ulegnie zmianie i będzie odpowiadała ilości unikalnych numerów PESEL z roku 2013 według danych NFZ.
- Przyjęto, iż jedynym lekiem generycznym refundowanym we wnioskowanym wskazaniu będzie lek Meaxin. Koszt za mg leku Meaxin oszacowano w oparciu o dane z wniosku refundacyjnego.
- Koszt refundacji leku przez NFZ oszacowano w oparciu o aktualny limit finansowania w grupie limitowej 1064.1, Imatynib -2 (wyznaczany przez lek Nibix).

[Redacted]

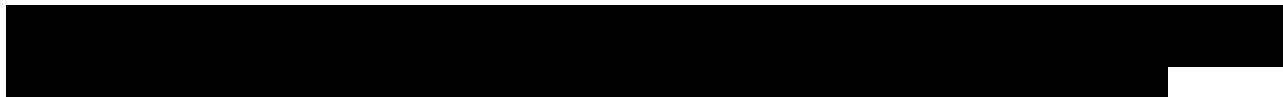


[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[Redacted]



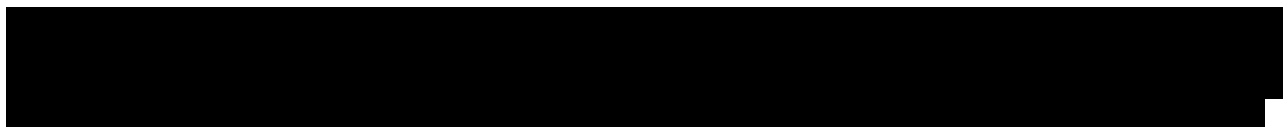
[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



## 6. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie przedłożono.

## 7. Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii

Odnaleziono 7 rekomendacji dotyczących refundacji imatynibu w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Filadelfia (patrz tabela poniżej).

Tabela 46. Rekomendacje refundacyjne dla imatynibu w leczeniu ALL PH(+)

Organizacja, rok	Populacja	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2013	Dorośli pacjenci oraz dzieci, z nowo rozpoznaną ALL Ph(+) w połączeniu z chemioterapią.	Negatywna	AWMSG nie rekomenduje refundowania imatynibu z powodu braku przedłożenia przez wnioskodawcę wymaganych dokumentów.
SMC 2013	Dzieci z nowo rozpoznaną ALL Ph(+) w połączeniu z chemioterapią.	Negatywna	SMC nie rekomenduje refundowania imatynibu z powodu braku przedłożenia przez wnioskodawcę wymaganych dokumentów.
SMC 2007	Dorośli z nowo rozpoznaną ALL Ph(+) w połączeniu z chemioterapią.	Negatywna	SMC nie rekomenduje refundowania imatynibu z powodu braku przedłożenia przez wnioskodawcę wymaganych dokumentów.
SMC 2007	Dorośli pacjenci z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+) w monoterapii.	Negatywna	SMC nie rekomenduje refundowania imatynibu z powodu braku przedłożenia przez wnioskodawcę wymaganych dokumentów.
PBAC 2007	Dorośli pacjenci z nowo rozpoznaną ALL Ph(+) w połączeniu z chemioterapią.	Pozytywna	<p>PBAC zarekomendował wprowadzenie imatynibu na listę Section 100 (Leki i wyroby medyczne dostępne na specjalnych warunkach) Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS), w połączeniu z chemioterapią w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznaną ALL Ph(+). Rekomendację wydano na podstawie akceptowalnego współczynnika efektywności kosztów, w porównaniu z samą chemioterapią.</p> <p>Uwagi PBAC do rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PBAC rekomenduje włączenie imatynibu na listę refundacyjną w leczeniu wyłącznie nowo zdiagnozowanych pacjentów z ALL Ph(+).</li> <li>• Po etapie wstępnego leczenia, dalsza terapia imatynibem powinna być uwarunkowana osiągnięciem całkowitej odpowiedzi (CR) na leczenie.</li> <li>• Imatynib nie powinien być objęty refundacją w przypadku pacjentów po przeszczepie komórek macierzystych.</li> <li>• Wobec pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu komórek macierzystych, całkowity czas leczenia imatynibem nie powinien przekraczać 2 lat.</li> </ul>
	Dorośli pacjenci z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+) w monoterapii.	Negatywna	PBAC nie rekomenduje refundowania imatynibu w leczeniu pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+) w monoterapii. Wniosek odrzucono na podstawie niepewnego oraz niedopuszczalnie wysokiego współczynnika efektywności kosztów.

<b>HAS 2007</b>	Dorośli pacjenci z nowo rozpoznaną ALL Ph (+) w połączeniu z chemioterapią.	Pozytywna	HAS zarekomendował umieszczenie imatynibu na liście leków refundowanych oraz leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach i usługach publicznych, dla wnioskowanych wskazań. W przypadku leczenia pacjentów z nowo rozpoznaną ALL Ph(+) imatynibem w połączeniu z chemioterapią wzięto pod uwagę istotny wzrost korzyści [ a major Improvement in Actual Benefit (IAB level I)] pod względem skuteczności w porównaniu do leczenia wyłącznie chemioterapią.
	Dorośli pacjenci z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+) w monoterapii.	Pozytywna	HAS zarekomendował umieszczenie imatynibu na liście leków refundowanych oraz leków dopuszczonych do stosowania w szpitalach i usługach publicznych, dla wnioskowanych wskazań. W przypadku leczenia pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+) imatynibem w monoterapii, wzięto pod uwagę znaczny wzrost korzyści [ a significant Improvement in Actual Benefit (IAB level II)] pod względem skuteczności w porównaniu do standardowego leczenia.
<b>CED 2011</b>	Dorośli pacjenci z nowo rozpoznaną ALL Ph (+).	Pozytywna	CED rekomenduje refundację imatynibu w ramach Exceptional Access Program (EAP) w leczeniu pacjentów z ALL Ph(+) spełniających określone kryteria (pacjenci, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu komórek macierzystych). W rekomendacji CED zaznaczył, że mimo niepewności dotyczącej efektywności kosztowej imatynibu, zaleca się jego finansowanie w ramach EAP, wobec niekorzystnego rokowania oraz ograniczonych opcji leczenia.

## 8. Opinie ekspertów

Tabela 47. Opinie polskich ekspertów

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p><b>Prof. dr hab. Jerzy Kowalczyk</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej</p>	<p>„W ostatnio opubl kowanych badaniach wykazano, że dołączenie imatynibu do intensywnej chemioterapii u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Filadelfia (ALL Ph+) powoduje znaczącą poprawę wyników leczenia. W niektórych badaniach wykazano, że dzieci leczone chemioterapią z imatynibem mają ponad dwukrotnie lepsze czasy przeżycia wolnego od wydarzeń (EFS), niż grupa kontrolna. Ponadto nie stwierdzono różnic w uzyskanych efektach terapeutycznych w stosunku do pacjentów, którzy byli leczeni chemioterapią i następnie transplantacją krwiotwórczych komórek macierzystych. W związku z tym zastosowanie imatynibu w skojarzeniu z chemioterapią pozwala na uzyskanie wysokiego odsetka wyleczeń bez zwiększania ryzyka toksyczności, ciężkich powikłań i obniżenia jakości życia leczonych pacjentów. Stosowanie imatynibu pozwala też na rezygnację z transplantacji komórek macierzystych u tych pacjentów, którzy nie mają dodatkowych czynników zlego rokowania oprócz chromosomu Filadelfia (rearażacji BCR/ABL).”</p>	<p>„Jedynym argumentem, który można brać pod uwagę, jest koszt preparatu. Należy podkreślić, że w przeciwieństwie do przewlekłej białaczki szpikowej, w ostrej białaczce limfoblastycznej ALL Ph+ u dzieci nie może być rozważana monoterapia imatynibem, a jedynie w połączeniu z chemioterapią. Koszt takiego leczenia w cyklu programu terapeutycznego ALL Ph+ można dopiero porównywać z kosztem chemioterapii + transplantacja od dawcy niespokrewnionego”</p>	<p>„Uważam, że możliwość stosowania imatynibu w połączeniu z chemioterapią powinna być zapewniona w ramach środków publicznych w odniesieniu do wszystkich dzieci z rozpoznaniem ALL Ph+. Metoda ta daje znacznie większe szanse wyleczenia przy równocześnie mniejszym ryzyku wystąpienia różnorodnych powikłań, które wiążą się z alternatywnym leczeniem z zastosowaniem przeszczepienia komórek krwiotwórczych.”</p>
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Kazimierz Kuliczkowski</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii</p>	<p>„Tak, choroba jest nowotworem i leczenie imatynibem było finansowane ze środków publicznych”</p>	<p>bd</p>	<p>„Białaczka limfo blastyczna Ph+ od wielu lat jest leczona imatynibem finansowanym ze środków publicznych i nie widzę powodu aby była finansowana ze środków prywatnych”</p>







## 10. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 11.03.2014r., znak MZ-PLR-460-19924-4/MP/14, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- **Meaxin, Imatinibum, tabl. powl., 100 mg, 60 tab., kod EAN: 5909991053895,**
- **Meaxin, Imatinibum, tabl. powl., 400 mg, 30 tab., kod EAN: 5909991053963,**

Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego, leki mają być finansowane we wskazaniu: [REDACTED]

### Problem zdrowotny

Ostre białaczki limfoblastyczne (ALL, ang. acute lymphoblastic leukemia) stanowią heterogenną pod względem cech morfologicznych, immunologicznych, cytogenetycznych i molekularnych grupę złośliwych nowotworowych chorób krwi, które charakteryzują się klonalną proliferacją komórek progenitorowych pochodzących z linii limfocytów B lub T w szpiku kostnym, krwi i innych organach.

Podtyp ostrej białaczki szpikowej z chromosomem Philadelphia (ALL Ph+) powstaje na skutek translokacji na długich ramionach chromosomów 9 i 22, t(9; 22)(q34; q11). W jej wyniku powstaje fuzyjny gen BCR-ABL, który koduje kinazę tyrozynową. Stała obecność białka fuzyjnego w cytoplazmie imituje sygnał do rozmnażania komórki. Chromosom Ph występuje tylko w ALL z komórek prekursorowych B (pre-B ALL) i najczęściej w komórkach o podtypie immunologicznym common, na których występuje ekspresja antygenu CD10.

W Polsce białaczkę rozpoznaje się co roku w liczbie około 35 chorych/mln dzieci. W innych krajach Europy wskaźnik ten wynosi około 44/mln dzieci. ALL jest najczęstszą postacią białaczki u dzieci – stanowi około 75-80% rozpoznań. W porównaniu z całą populacją znacznie większą predyspozycję do wystąpienia białaczki stwierdza się u dzieci z różnymi zespołami chromosomowymi, w tym przede wszystkim z trisomią chromosomu 21. (zespół Downa), w ataksji, teleangiektazji, niedokrwistości aplastycznej Fanconiego.

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

### Wnioskowana technologia

Meaxin, Imatinibum, tabl. powl., 100 mg, 60 tab., kod EAN: 5909991053895

Meaxin, Imatinibum, tabl. powl., 400 mg, 30 tab., kod EAN: 5909991053963

Kod ATC: L01XE01, tabletki doustne, substancja czynna Imatynib

Imatynib jest małą cząsteczką inhibitora kinazy białkowo-tyrozynowej, która silnie hamuje aktywność kinazy tyrozynowej (KT) Bcr-Abl oraz wielu receptorów kinaz tyrozynowych:

- czynnika wzrostu komórek macierzystych (SCF) kodowanego przez protoonkogen c-Kit;
- domeny dyskoidynowej (DDR1 i DDR2);
- czynnika stymulującego kolonie (CSF-1R);
- alfa i beta płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR-alfa i PDGFR-beta).

Imatynib może również hamować procesy komórkowe, w aktywacji których pośredniczą wymienione receptory kinaz.

Zarejestrowane wskazania do stosowania:

- leczenie dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (ang. Chronic Myeloid Leukaemia - CML) z chromosomem Philadelphia (bcr-abl, Ph+), którzy nie kwalifikują się do zabiegu transplantacji szpiku jako leczenia pierwszego rzutu;
- leczenie dzieci i młodzieży z CML Ph+ w fazie przewlekłej, gdy leczenie interferonem alfa jest nieskuteczne, w fazie akceleracji choroby lub w przebiegu przełomu blastycznego;

- leczenie dorosłych z CML Ph+ w przebiegu przełomu blastycznego;
- leczenie dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+ ALL) w skojarzeniu z chemioterapią;
- leczenie dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie Ph+ ALL w monoterapii;
- leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi/mieloproliferacyjnymi (ang. myelodysplastic/myeloproliferate - MDS/MPD) związanymi z rearanzacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. platelet-derived growth factor receptor - PDGFR);
- leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym zespołem hipereozynofilowym (ang. Hypereosinophilic Syndrome - HES) i (lub) przewlekłą białaczką eozynofilową (ang. Chronic Eosinophilic Leukemia - CEL) z rearanzacją FIP1L1-PDGFR $\alpha$ ;
- leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzowatymi włókniakomięsakami skóry (ang. dermatofibrosarcoma protuberans - DFSP) oraz dorosłych pacjentów z nawracającymi i (lub) z przerzutami DFSP, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego.

### Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi oraz stanowiskiem ekspertów w leczeniu ALL Ph+ powinien być stosowany imatynib w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią.

W Polsce aktualnie stosuje się program oznaczony akronimem PALG ALL6. Postępowanie ma charakter radykalny i typowo obejmuje 4 fazy. Pierwszą jest przedleczenie (zalecany prednizon) z intencją wstępnej redukcji masy nowotworu i zapobieżenia wystąpieniu zespołu lizy guza. Po niej następuje leczenie indukujące z intencją uzyskania całkowitej remisji (CR), optymalnie z poziomem MRD poniżej 10–3. Zalecany schemat chemioterapii jest nieco inny u osób młodszych < 55. r.ż., u których zgodnie z algorytmem powinno się stosować prednizon, winkrystynę i daunorubicynę, z kolei u pacjentów > 55. r.ż. deksametazon oraz winkrystynę. Celem konsolidacji jest utrwalenie CR i dalsza redukcja MRD. Po niej następuje trwające 2 lata leczenie podtrzymujące, które może być skojarzone z autologicznym lub allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych.

### Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego włączono 15 publikacji, w tym: 12 badań klinicznych dotyczących leczenia ALL Ph+ oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IMT w schemacie dodanym do CHT w porównaniu z CHT w leczeniu pacjentów z nowo zdiagnozowaną ALL Ph(+), z których 2 stanowiły randomizowane próby kliniczne (badania Ottmann 2007 oraz Biondi 2012), pozostałe były badaniami obserwacyjnymi oraz 3 jednoramienne badania obserwacyjne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IMT u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL Ph+.

#### Nowo zdiagnozowana ALL Ph(+)

Odpowiedź na leczenie była oceniana w 9 badaniach, w których wzięło udział łącznie 1 218 pacjentów. Wyniki RR istotnie statystycznie uzyskano w 5: Delannoy 2006, Ottmann 2007, Thomas 2004 (dla schematu VAD + IMT), Fielding 2013 i de Labarthe 2007. W populacji dorosłych pacjentów w badaniu Fielding 2013 odsetek pacjentów uzyskujących CR z wykorzystaniem schematu IMT + CHT w fazie indukcji wynosił 77% i był istotnie statystycznie wyższy (RR =1,16 (95% CI: 1,03; 1,30), w porównaniu z historyczną grupą kontrolną otrzymującą w tej fazie CHT bez IMT (67%). W populacji dorosłych pacjentów w badaniach Fielding 2013 oraz de Labarthe 2007 odsetek pacjentów uzyskujących CR z wykorzystaniem schematu IMT + CHT w fazie konsolidacji wynosił 92% do 96% i był istotnie statystycznie wyższy (Fielding 2013 RR=1,12 (95% CI: 1,04; 1,20); de Labarthe 2007 RR=1,35 (95% CI: 1,21; 1,51), w porównaniu z historyczną grupą kontrolną otrzymującą w tej fazie CHT bez IMT (71% do 82%). W populacji pacjentów w wieku >55 lat istotny statystycznie wynik uzyskano w randomizowanym badaniu Ottmann 2007 gdzie IMT stosowany w monoterapii w fazie indukcji w porównaniu z CHT, zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania CR (96,3% vs 50,0%; RR=1,93 (95% CI: 1,30; 2,85)). W badaniu Delannoy 2006 zaobserwowano, że w grupie stosującej IMT w skojarzeniu ze steroidem naprzemiennie z CHT w fazie konsolidacji odsetek pacjentów z CR był istotnie statystycznie wyższy w porównaniu z grupą otrzymującą CHT (83% i 33%); RR=2,50 (95% CI: 1,04; 6,01). W populacji pacjentów dziecięcych nie uzyskano wyników istotnych statystycznie. Wszyscy pacjenci leczeni schematem IMT + CHT uzyskiwali CR.

Czas przeżycia wolnego od choroby był oceniany w 4 badaniach w których wzięło udział łącznie 230 pacjentów. Mediana przeżycia wolnego od choroby dla schematów IMT + CHT wynosiła od 13,7 do 20,1 miesiąca, natomiast dla schematów CHT od 4,2 do 14,5 miesiąca. W populacji dorosłych pacjentów w badaniu Bassan 2010 u chorych otrzymujących IMT+CHT mediana DFS była istotnie statystycznie

dłuższa w porównaniu z grupą kontrolną (18 mies. vs 9,6 mies.;  $p = 0,044$ ). W populacji pacjentów w wieku >55 lat w badaniu Delannoy 2006 mediana RFS w grupie IMT + CHT była istotnie statystycznie dłuższa niż w ramieniu CHT (20,1 mies. vs 4,2 mies.;  $p = 0,0003$ ).

Czas trwania remisji był oceniany w badaniu Ottmann 2007. W populacji pacjentów w wieku > 55 lat stosujących IMT począwszy od fazy indukcji, czas trwania remisji był nieco krótszy w porównaniu z grupą pacjentów stosujących IMT od konsolidacji, lecz różnica nie była istotna statystycznie.

Przeżycie całkowite było oceniane w 4 badaniach w których wzięło udział łącznie 230 pacjentów. W populacji pacjentów dorosłych w badaniu Bassan 2010 mediana OS u pacjentów otrzymujących IMT + CHT była istotnie statystycznie większa w porównaniu z grupą kontrolną (37,2 vs 13,2 mies.;  $p = 0,009$ ). W badaniu Ribera 2010 mediana OS w grupie IMT + CHT wyniosła 20,4 mies., natomiast nie podano wyniku dla grupy stosującej CHT. W populacji pacjentów w wieku > 55 lat, w badaniu Delannoy 2006 mediana OS wśród pacjentów otrzymujących IMT+CHT wynosiła 23,2 mies. w porównaniu z 11,2 mies. w ramieniu CHT, a obserwowana różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie ( $p = 0,004$ ). W badaniu Ottmann 2007 u pacjentów stosujących IMT od fazy indukcji mediana OS była większa niż w grupie otrzymującej w tej fazie CHT (23,5 vs 12,3 mies.), jednak różnica nie była istotna statystycznie.

Nawracająca lub oporna na leczenie ALL Ph(+)

Odpowiedź na leczenie była oceniana w 3 badaniach w których wzięło udział łącznie 143 pacjentów. We włączonych badaniach całkowitą odpowiedź (CR) uzyskało od 19% do 30% pacjentów przyjmujących IMT, z kolei całkowitą odpowiedź ocenianą w szpiku kostnym (CMR) od 10% do 33% chorych. Częściową odpowiedź odnotowano u od 9% do 31% pacjentów. Całkowita odpowiedź cytogenetyczna (CCR) wystąpiła po 24 tygodniach terapii u 17% pacjentów z badania Ottmann 2002.

Przeżycie wolne od choroby było oceniane w badaniu Wassmann 2005 w którym wzięło udział 27 pacjentów. W podgrupie pacjentów uzyskujących odpowiedź molekularną na wczesnym etapie leczenia IMT mediana DFS wyniosła 28,6 miesiąca, natomiast u pacjentów z wcześniej stwierdzoną obecnością choroby resztkowej 3,6 miesiąca.

Czas do progresji był oceniany w 3 badaniach w których wzięło udział łącznie 143 pacjentów. Mediana czasu do progresji u pacjentów stosujących IMT w badaniach Ottmann 2002, Wassmann 2004 i Wassmann 2005 wynosiła od 2 do 2,3 miesiąca. W badaniu Wassman 2005 w podgrupie pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź molekularną na wczesnym etapie leczenia IMT mediana TTP wyniosła 28,6 miesięcy, z kolei u pacjentów, u których stwierdzono obecność choroby resztkowej, mediana TTP wyniosła 3,6 miesiąca.

Medianę przeżycia całkowitego oceniano w badaniach Ottmann 2002 oraz Wassmann 2004, w których wzięło udział łącznie 116 pacjentów. Mediana OS u pacjentów stosujących IMT wyniosła od 4,9 do 6,2 miesiąca.

### **Analiza bezpieczeństwa**

Pacjenci z nowo zdiagnozowaną ALL Ph(+)

W badaniu Ottmann 2007 w trakcie randomizowanej fazy indukcji ciężkie (3 i 4 stopnia w skali WHO) niehematologiczne zdarzenia niepożądane występowały statystycznie istotnie rzadziej w grupie leczonej IMT (u 39% pacjentów) niż CHT (u 86% pacjentów;  $p=0,005$ ), a całkowita liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosiła odpowiednio 12 w grupie IMT i 46 w grupie CHT ( $p=0,0001$ ). Zdarzenia niepożądane w trakcie indukcji IMT w większości nie były powiązane z stosowanym leczeniem. W grupie stosującej CHT występowało więcej zakażeń.

W badaniu Biondi 2012 nie wykazano istotnych statystycznie różnic w występowaniu najczęstszych ciężkich zdarzeń niepożądanych między pediatrycznymi (1-18 lat) pacjentami niskiego ryzyka leczonymi IMT+CHT oraz CHT.

W badaniu Rives 2011 przedstawiono szczegółowe wyniki dotyczące występowania ciężkich (3 i 4 stopnia nasilenia) zdarzeń niepożądanych dla pediatrycznej (1-18 lat) populacji leczonej schematem SHOP 99 (intensywna CHT) i SHOP 05 (intensywna CHT+IMT). IMT był podawany od 15 dnia fazy indukcji oraz w trakcie fazy konsolidacji. IMT w stosowanej dawce 260 mg/m<sup>2</sup> był dobrze tolerowany, a większość występujących zdarzeń niepożądanych była związana z stosowaną intensywną CHT. W kohorcie leczonej schematem CHT+IMT w porównaniu do kohorty CHT, częściej w fazie indukcji występowały nudności, a w trakcie fazy konsolidacji częściej występowało zapalenie błony śluzowej. Różnice nie były istotne statystycznie.

W badaniu Burke 2009 przedstawiono informacje na temat kardiotoxyczności, która wystąpiła w nasileniu stopnia 2-4 (kryteria NCI CTC v3.0) u 10 z 32 pacjentów biorących udział w badaniu: 3 z 15 w grupie stosującej IMT i 7 z 17 w grupie leczonej bez IMT. Zdarzenia o nasileniu 3-4 stopnia wystąpiły u 3 (22%) pacjentów leczonych IMT i u 2 (17%) z grupy bez IMT.

W badaniu Ribera 2010 raportowano zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia nasilenia w podziale na fazę leczenia. Najczęściej występowały zaburzenia hematologiczne. Neutropenia w 4 stopniu występowała u 77%–100% pacjentów w fazie indukcji oraz u 34%–62% chorych w trakcie konsolidacji. Trombocytopenia w 4 stopniu występowała u 25%–78% pacjentów w fazie indukcji i u 38% chorych w trakcie konsolidacji.

W pozostałych badaniach przedstawiono jedynie wyniki dla pacjentów leczonych schematem IMT + CHT. Raportowano występowanie następujących zdarzeń niepożądanych w 3 i/lub 4 stopniu:

- infekcje (m.in. bakteryjne, grzybicze, wirusowe, posocznica, zapalenie płuc czy infekcje związane z cewnikiem);
- zaburzenia układu krążenia (arytmia, kardiotoxyczność, nadciśnienie tętnicze, zakrzepica żył głębokich, zatrzymanie płynów);
- zaburzenia neurologiczne i nerwowo-mięśniowe (ból głowy, ból kości, ból mięśni, neuropatia obwodowa, zmęczenie, złamania);
- zaburzenia w układzie pokarmowym (biegunka, krwotok, niedrożność, nudności, wymioty, refluks, zaparcia, zapalenie błon śluzowych, zapalenie jamy ustnej);
- zaburzenia w funkcjonowaniu wątroby (wzrost aktywności enzymów wątrobowych, wzrost poziomu bilirubiny);
- brak równowagi elektrolitycznej;
- hipofibrynogemia;
- wysięk do opłucnej.

Pacjenci z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph(+)

Z włączonych do analizy klinicznej badań tylko w Ottomann 2002 raportowano dane odnośnie wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, które odnotowano u 16% chorych stosujących IMT. W trakcie terapii występowały następujące zdarzenia niepożądane:

- hematologiczne w stopniu 3. i/lub 4. wg kryteriów NCI/NIH:
  - neutropenia;
  - leukocytopenia;
  - trombocytopenia;
  - anemia;
- niehematologiczne w stopniu 3. i/lub 4:
  - nudności;
  - obrzęk kończyny dolnej;
  - obrzęk wokół oczu, wysypka;
  - wzrost aktywności enzymów wątrobowych;
  - wzrost poziomu bilirubiny.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności imatynibu (Meaxin) stosowanego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL).

[Redacted text]

[Redacted text]

Wnioskodawca w AE wskazuje, iż „przeprowadzona analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości stosowania IMA+CHEM nad stosowaniem samej CHEM.” Wnioskowanie to w opinii analityków Agencji należy uznać za poprawne. W związku z tym zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

[Redacted]

[Redacted]

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia w związku z refundacją imatynibu (Meaxin) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (ALL Ph(+)).

[Redacted]

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ.

Wnioskodawca nie opisał w stopniu umożliwiającym weryfikację przeprowadzonych przez siebie obliczeń szacujących populację wnioskowaną. Niezależnie od powyższego końcowe oszacowania wnioskodawcy (tj. ok. 50 pacjentów/rok) są zbliżone (choć niższe) do danych przekazanych przez NFZ.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

W związku z niejednoznacznym opisem założeń i wyników analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, zdecydowano się przeprowadzić obliczenia własne w celu wykazania wydatków inkrementalnych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

---



### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono łącznie 7 rekomendacji refundacyjnych: 2 pozytywne – CED 2011 (dorośli pacjenci z nowo rozpoznaną ALL Ph+), HAS 2007 (dorośli pacjenci z nowo rozpoznaną ALL Ph+ w połączeniu z chemioterapią i dorośli pacjenci z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph+ w monoterapii), 4 negatywnych – AWMSG 2013 (dorośli pacjenci oraz dzieci, z nowo rozpoznaną ALL Ph+ w połączeniu z chemioterapią), SMC 2013 (dzieci z nowo rozpoznaną ALL Ph+ w połączeniu z chemioterapią), SMC 2007 (dorośli z nowo rozpoznaną ALL Ph+ w połączeniu z chemioterapią), SMC 2007 (dorośli pacjenci z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph+ w monoterapii). W PBAC 2007 znajduje się zarówno rekomendacja pozytywna (dla populacji dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ALL Ph+ w połączeniu z chemioterapią), jak i negatywna (dla populacji dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL Ph+ w monoterapii).

## 11. Źródła

### Piśmiennictwo

#### Problem decyzyjny

- Gajewski 2013      Szczeklik A. Choroby wewnętrzne stan wiedzy na rok 2013, Medycyna Praktyczna, Kraków 2013;
- Hołowiecki 2011    Hołowiecki J. Hematologia kliniczna, Wydawnictwo Lekarskie PZWL;
- Gibel 2011         Gibel S. Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfo blastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia, Hematologia 2011, tom 2, nr 1, s 33-41;
- Krzakowski 2013    Krzakowski M. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Via Medica;
- Seferyńska 2007    Seferyńska I. Epidemiologia zachorowań na ostre białaczki u ludzi dorosłych w Polsce w latach 2004-2006, Borgis - Postępy Nauk Medycznych 7-8/2007, s. 268-275;

#### Rekomendacje kliniczne

- PUO 2013         Krzakowski M. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Via Medica;
- NCCN 2013        Alvarnas J.C., Acute Lymphoblastic Leukemia Version 2.2013, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology;
- PBCN 2011        Clark F. Guideline for the Management of Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL) in Adults, Pan Birmingham NHS Cancer Network;

#### Badania pierwotne

- Bassan 2010        Bassan R, Rossi G, Pogliani EM, i in. Chemotherapy-Phased Imatinib Pulses Improve Long-Term Outcome of Adult Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Northern Italy Leukemia Group Protocol 09/00. Journal of Clinical Oncology. 2010; 28(22):3644–3652;
- Biondi 2012        Biondi A, Schrappe M, De Lorenzo P, i in. Imatinib after induction for treatment of children and adolescents with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL): a randomised, open-label, intergroup study. The lancet oncology. 2012; 13(9):936–945;
- Burke 2009a        Burke MJ, Trotz B, Luo X, i in. Allo-hematopoietic cell transplantation for Ph chromosome-positive ALL: impact of imatinib on relapse and survival. Bone Marrow Transplantation. 2009; 43(2):107–113;
- Burke 2009b        Burke MJ, Cao Q, Trotz B, i in. Allogeneic hematopoietic cell transplantation (allogeneic HCT) for treatment of pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (ALL). Pediatric blood & cancer. 2009; 53(7):1289–1294;
- de Labarthe 2007    De Labarthe A, Rousselot P, Huguet-Rigal F, i in. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. Blood. 2007; 109(4):1408–1413;
- Delannoy 2006    Delannoy A, Delabesse E, Lhéritier V, i in. Imatinib and methylprednisolone alternated with chemotherapy improve the outcome of elderly patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAALL AFR09 study. Leukemia. 2006; 20(9):1526–1532;
- Fielding 2013      Fielding AK, Rowe JM, Buck G, i in. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2013;
- Ottmann 2002      Ottmann OG, Druker BJ, Sawyers CL, i in. A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemias. Blood. 2002; 100(6):1965–1971;
- Ottmann 2007      Ottmann OG, Wassmann B, Pfeifer H, i in. Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). Cancer. 2007; 109(10):2068–2076;
- Ribera 2010        Ribera J-M, Oriol A, Gonzalez M, i in. Concurrent intensive chemotherapy and imatinib before and after stem cell transplantation in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Final results of the CSTIBES02 trial. Haematologica. 2010; 95(1):87–95;
- Rives 2011         Rives S, Estella J, Gómez P, i in. Intermediate dose of imatinib in combination with chemotherapy followed by allogeneic stem cell transplantation improves early outcome in paediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (ALL): results of the Spanish Cooperative Group SHOP studies ALL-94, ALL-99 and ALL-2005. British journal of haematology. 2011;

154(5):600–611;

- Schultz 2009 Schultz KR, Bowman WP, Aledo A, i in. Improved early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a children's oncology group study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009; 27(31):5175–5181;
- Thomas 2004 Thomas DA, Faderl S, Cortes J, i in. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood*. 2004; 103(12):4396–4407;
- Wassmann 2004 Wassmann B, Pfeifer H, Scheuring UJ, i in. Early prediction of response in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL) treated with imatinib. *Blood*. 2004; 103(4):1495–1498;
- Wassmann 2005 Wassmann B, Pfeifer H, Stadler M, i in. Early molecular response to posttransplantation imatinib determines outcome in MRD+ Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood*. 2005; 106(2):458–463;

### **Przeeglady systematyczne**

- Walker 2008 Walker I, The Use of Imatinib Mesylate (Gleevec™) in Patients with Philadelphia Chromosome-positive Acute Lymphoblastic Leukemia, CED-CCO Special Advice Report 10 ARCHIVED 2012;

### **Analizy ekonomiczne**

- Carpiuc 2007 Carpiuc KT, Stephens JM, Botteman MF, i in. A review of the clinical and economic outcomes of imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2007; 8(16):2775–2787.

### **Rekomendacje refundacyjne**

- AWMSG 2013 All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), Imatinib (Glivec®), Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. October 2013;
- SMC 2013 Scottish Medicines Consortium, imatinib (Glivec ®) 100 mg / 400 mg film coated tablets (No: 923/13), 06 September 2013;
- SMC 2007a Scottish Medicines Consortium, imatinib (Glivec) (No. 426/07), 9 November 2007;
- SMC 2007b Scottish Medicines Consortium, imatinib (Glivec) (No. 427/07), 9 November 2007;
- PBAC 2007 Public Summary Document, Imatinib mesylate, tablet, 100 mg and 400 mg (base), Glivec, July 2007;
- HAS 2007 Transparency Committee Opinion, GLIVEC 100 mg, capsule B/120 capsules (CIP: 358 493-5); GLIVEC 100 mg, capsule B/180 capsules (CIP: 358 494-1); GLIVEC 100 mg, scored film-coated tablet B/60 tablets (CIP: 362 247-5); GLIVEC 400 mg, scored film-coated tablet B/30 tablets (CIP : 362 249-8), 14 February 2007;
- CED 2011 Committee to Evaluate Drugs (CED), Recommendations and Reasons "Imatinib for acute lymphoblastic leukemia (ALL)", January 2011;

### **Inne**

- Bachanova 2013 Bachanova V, Marks DI, Zhang MJ, i in. Ph+ ALL patients in first complete remission have similar survival after reduced intensity and myeloablative allogeneic transplantation: impact of tyrosine kinase inhibitor and minimal residual disease. *Leukemia*. 2014 Mar;28(3):658-65
- Kowalczyk 2011 Kowalczyk J. Ostra białaczka limfoblastyczna. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2011 r. *Via medica*
- ChPL Meaxin Charakterystyka Produktu Leczniczego Meaxin (30.10.2013).



## 12. Załączniki

Zał. 1. IMATYNIB (MEAXIN) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia. Analiza kliniczna. [REDACTED]

[REDACTED], Kraków – styczeń 2014, wersja 1.0

Zał. 2. IMATYNIB (MEAXIN) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia. Analiza ekonomiczna. [REDACTED]

[REDACTED], Kraków – styczeń 2014, wersja 1.0

Zał. 3. IMATYNIB (MEAXIN) w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia. Analiza wpływu na system zdrowia. [REDACTED], Kraków – marzec 2014