





Dazatynib (Sprycel[®]) w leczeniu dorosłych pacjentów
z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem
Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub
nietolerancji wcześniejszej terapii
– **analiza kliniczna**





© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Instytut Arcana Sp. z o.o.
30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy *Bristol-Myers Squibb*

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZY	7
2. INDEKS SKRÓTÓW.....	8
3. STRESZCZENIE	11
4. METODYKA	20
5. KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ	23
6. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ PIERWOTNYCH.....	26
6.1. Dazatynib 140 mg QD, w ALL Ph+, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.....	26
6.1.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	26
6.1.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	28
6.1.3. Charakterystyka interwencji.....	29
6.1.4. Punkty końcowe	31
6.1.5. Skuteczność.....	33
6.1.5.1. Odpowiedź na leczenie.....	33
6.1.5.2. Czas do odpowiedzi i trwania odpowiedzi	34
6.1.5.3. Analiza przeżycia	35
6.1.6. Bezpieczeństwo	35
6.2. Dazatynib 70 mg BID, w ALL Ph+, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.....	37
6.2.1. Włączone badania.....	37
6.2.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	40
6.2.3. Charakterystyka interwencji.....	43
6.2.4. Punkty końcowe	47
6.2.5. Skuteczność.....	54
6.2.5.1. Odpowiedź na leczenie.....	54
6.2.5.2. Czas do odpowiedzi i trwania odpowiedzi	56
6.2.5.3. Analiza przeżycia	57
6.2.6. Bezpieczeństwo	57
6.3. Chemioterapia w schemacie FLAM w leczeniu pacjentów dorosłych z ALL Ph+, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii	61
6.3.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	61
6.3.2. Charakterystyka badań włączonych.....	61
6.3.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	63
6.3.4. Charakterystyka interwencji.....	66
6.3.5. Skuteczność kliniczna	67

6.3.5.1.	Remisja całkowita	69
6.3.5.2.	Remisja częściowa	69
6.3.5.3.	Brak odpowiedzi na leczenie	69
6.3.5.4.	Przeżycie całkowite 2-letnie.....	70
6.3.5.5.	Przeżycie bez objawów choroby.....	70
6.3.5.6.	Przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych	70
6.3.6.	Bezpieczeństwo	71
6.3.6.1.	Zgony	71
6.3.6.2.	Zdarzenia niepożądane	72
7.	DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	73
7.1.	Cel	73
7.2.	Definiowanie problemu decyzyjnego i zakres analizy	73
7.3.	Wybór i uzasadnienie uwzględnionych w analizie zdarzeń niepożądanych.....	73
7.4.	Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane na podstawie baz danych dotyczących bezpieczeństwa	77
7.5.	Okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR)[29].....	77
7.6.	Analiza bezpieczeństwa stosowania dazatynibu w oparciu o badania nie spełniające kryteriów włączenia do analizy głównej.....	82
7.6.1.	Badanie retrospektywne <i>Kobayashi 2011</i>	82
7.6.1.1.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów	83
7.6.1.2.	Charakterystyka interwencji	84
7.6.1.3.	Zdarzenia niepożądane	84
7.6.1.4.	Przerwanie tymczasowe leczenia, utrata pacjentów z badania, modyfikacja dawki związana z AEs	85
7.6.1.5.	Analiza przypadków klinicznych.....	86
8.	WNIOSKI.....	87
8.1.	Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa.....	92
9.	OGRANICZENIA	94
10.	DYSKUSJA	97
10.1.	Wyszukiwanie.....	97
10.2.	Wybór komparatora	97
10.3.	Wiarygodność zewnętrzna	100
10.4.	Wiarygodność wewnętrzna	102
10.5.	Dyskusja z przeglądami	103
10.6.	Dodatkowe dane dotyczące skuteczności	104
10.6.1.	Dazatynib 100 mg QD + HyperCVAD, w ALL Ph+, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.....	104

10.6.1.1.	Wyniki wyszukiwania publikacji	104
10.6.1.2.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów	105
10.6.1.3.	Charakterystyka interwencji	107
10.6.1.4.	Punkty końcowe	107
10.6.1.5.	Skuteczność	109
10.6.1.5.1	Odpowiedź na leczenie	109
10.6.1.5.2	Czas do wystąpienia odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi	109
10.6.1.5.3	Analiza przeżycia	110
10.6.2.	Dazatynib leczeniu ALL Ph+ z zajęciem OUN	110
10.6.2.1.	Wyniki wyszukiwania publikacji	110
10.6.2.2.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów	111
10.6.2.3.	Charakterystyka interwencji	112
10.6.2.4.	Punkty końcowe	112
10.6.2.5.	Skuteczność	113
10.6.2.5.1	Odpowiedź na leczenie	113
10.6.2.5.2	Czas trwania odpowiedzi	113
11.	ZAŁĄCZNIKI	114
11.1.	Strategia wyszukiwania: oceniana interwencja (dazatynib)	114
11.2.	Strategia wyszukiwania: komparator (FLAM)	119
11.3.	Badania nieopublikowane i w toku	129
11.4.	Diagram wyszukiwania publikacji	135
11.5.	Opis skali <i>Jadad</i>	137
11.5.1.	Ocena wiarygodności badania RCT	138
11.6.	Formularze ekstrakcji danych	139
12.	PIŚMIENNICTWO	143
12.1.	Publikacje włączone do analizy	143
12.2.	Publikacje wyłączone z analizy	146
13.	SPIS TABEL	158
14.	SPIS WYKRESÓW	161

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZY

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDAKTOWANE]	Analitik	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Opracowanie strategii wyszukiwania ✓ Przeszukiwanie baz danych ✓ Selekcja badań do analizy ✓ Metodyka ✓ Ekstrakcja danych ✓ Streszczenie ✓ Wnioski ✓ Dyskusja ✓ Ograniczenia
[REDAKTOWANE]	Analitik	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Opracowanie strategii wyszukiwania ✓ Przeszukiwanie baz danych ✓ Selekcja badań do analizy ✓ Ekstrakcja danych ✓ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa ✓ Ocena wiarygodności ✓ Streszczenie ✓ Wnioski ✓ Dyskusja ✓ Ograniczenia
[REDAKTOWANE]	Konsultant merytoryczny	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDAKTOWANE]	Ekspert	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8
30-732 Kraków

Ekspert kliniczny: konsultacje w ramach analizy

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDAKTOWANE]	Ekspert medyczny	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Wsparcie merytoryczne

Data zakończenia analizy: czerwiec 2014 r.

2. INDEKS SKRÓTÓW

AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
ALL	ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>acute lymphoblastic leukemia</i>)
ALL Ph+	ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia (ang. <i>Ph-positive acute lymphoblastic leukemia</i>)
AML	ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myelogenous leukemia</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AP/BC-CML	Przewlekła białaczka w fazie akceleracji/kryzy blastycznej (ang. <i>chronic myeloid leukemia in accelerated phase/blast crisis</i>)
Ara-C	arabinozyd cytozyny, cytarabina
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
BCR-ABL	gen fuzyjny powstały z fragmentu bcr (ang. <i>breakpoint cluster region</i>) chromosomu 22 i genu abl (protoonkogen na chromosomie 9)
bd	brak danych
BID	Dwa razy dziennie (łac. <i>bis in die</i>)
CCyR	Całkowita odpowiedź cytogenetyczna (ang. <i>complete cytogenetic response</i>)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CHR	Całkowita odpowiedź hematologiczna (ang. <i>complete hematologic response</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CML	Przewlekła białaczka szpikowa (ang. <i>chronic myeloid leukemia</i>)
CP-CML	Przewlekła białaczka w fazie przewlekłej (ang. <i>chronic myeloid leukemia in chronic phase</i>)
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
CRD	<i>Centre for Review and Dissemination</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DAZ	dazatynib
DFS	przeżycie bez objawów choroby (ang., <i>disease free survival</i>)
EBM	medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. <i>Evidence Based Medicine</i>)

ECOG (skala)	skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMTREE	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FIS-HAM	Odmiana chemioterapii w schemacie FLAM (ang. <i>fludarabine, intermittent sequential high-dose cytosine arabinoside, and mitoxantrone</i>)
FLAM	schemat chemioterapii: fludarabina/cytarabina/mitoksantron
G-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i>)
HSCT	przeszczepienie komórek hematopoetycznych (ang. <i>Hematopoietic stem cell transplantation</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health and Technology Assessment</i>)
HyperCVAD	Cyklofosfamid/winkrystyna/doksorubicyna/deksametazon
ITT	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>intention-to-treat</i>)
LBL	chłoniak limfoblastyczny (ang. <i>lymphoblastic lymphoma</i>)
MaHR	Duża odpowiedź hematologiczna (ang. <i>major hematologic response</i>)
MCyR	Duża odpowiedź cytogenetyczna (ang. <i>major cytogenetic response</i>)
MD	różnica wartości średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
mg	miligram
MiHR	Mniejsza odpowiedź hematologiczna (ang. <i>minor hematologic response</i>)
N	liczba pacjentów w grupie
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
nd	nie dotyczy
NEL	Brak objawów białaczki (ang. <i>no evidence of leukemia</i>)
NR	brak odpowiedzi (ang. <i>no response</i>)
OHR	Sumaryczna odpowiedź hematologiczna na leczenie (ang. <i>overall hematologic response</i>)

OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PALG	Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (ang. <i>Polish Adult Leukemia Group</i>)
PCyR	Częściowa odpowiedź cytogenetyczna (ang. <i>partial cytogenetic response</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PICOS	populacja (ang. <i>population</i>), interwencja (ang. <i>intervention</i>), komparatory (ang. <i>comparators</i>), wyniki efektów zdrowotnych (ang. <i>outcomes</i>), typ badania (ang. <i>study</i>)
PR	odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
PSUR	Okresowy raport o bezpieczeństwie (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
pts	pacjenci
QD	Raz dziennie (łac. <i>quaque die</i>)
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
r.ż.	rok życia
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WBC	liczba białych krwinek (ang. <i>white blood cells</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

3. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem opracowania jest odpowiedź na pytanie czy stosowanie dazatynibu (Sprycel®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii jest skuteczniejsze i posiada „lepszy” profil

bezpieczeństwa w porównaniu z chemioterapią w schemacie FLAM (fludarabina/cytarabina/mitoksantron)?

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Bristol-Myers Squibb*.

Metodyka analizy efektywności klinicznej

Ocenę efektywności klinicznej analizowanego preparatu przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's*

Handbook) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych. Analiza i prezentacja wyników badań klinicznych dokonana została zgodnie z zasadami EBM (*evidence based medicine*).

Dazatynib 140 mg QD, w ALL Ph+, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 1 prospektywne badanie kliniczne, w którym stosowano dazatynib w monoterapii, w dawce 140 mg raz dziennie (DAZ 140 mg QD), w populacji dorosłych pacjentów z ALL Ph+ w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii: *Lilly 2010* – wielośrodkowe badanie z randomizacją III fazy, porównujące dwa sposoby dawkowania DAZ (140 mg QD vs 70 mg BID).

Badanie *Lilly 2010* przeprowadzono w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa DAZ 140 mg QD do DAZ 70 mg BID u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie akceleracji lub kryzy blastycznej albo ostrą białaczkę limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia. Randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją na rozpoznanie, co umożliwiło wiarygodną analizę wyników oddzielnie dla każdej z wyodrębnionych jednostek chorobowych. W niniejszym przeglądzie uwzględniono wyłącznie wyniki uzyskane w poszukiwanej populacji chorych, tj. ALL Ph+.

W badaniu klinicznym *Lilly 2010* w ramieniu DAZ 140 mg QD chorzy otrzymywali dazatynib doustnie, w dawce 140 mg raz na dobę. Leczenie było kontynuowane do wystąpienia progresji, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania leczenia

decyzją pacjenta lub badacza. Zwiększenie dawki DAZ do 180 mg QD było dozwolone w następujących przypadkach: (1) wzrost odsetka komórek blastycznych stwierdzonego w dwóch kolejnych ocenach hematologicznych, przeprowadzonych w odstępie co najmniej tygodniowym; (2) brak sumarycznej odpowiedzi hematologicznej (OHR) w ciągu 1 miesiąca od rozpoczęcia leczenia; (3) brak dużej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR) po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia; (4) brak całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR) po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia; (5) utrata sumarycznej odpowiedzi cytogenetycznej (OHR) uzyskanej w wyniku leczenia DAZ. Stopniowe zmniejszenie dawki DAZ, do 100, a następnie do 80 mg QD było dozwolone, jeżeli u pacjenta wystąpiła toksyczność niehematologiczna 2 stopnia lub bezwzględna liczba neutrofilów $<500/\text{mm}^3$ i/lub liczba płytek $<10\,000/\text{mm}^3$ przez >6 miesięcy oraz komórkowość szpiku kostnego $<10\%$, z $<5\%$ komórek blastycznych.

W badaniu *Lilly 2010* uzyskano następujące wyniki (w okresie obserwacji 2 lata) : (1) potwierdzona odpowiedź hematologiczna: MaHR u 38% pacjentów, OHR u 48%, CHR u 33%, NEL u 5%, MiHR u 10%; (2) odpowiedź hematologiczna ogółem: MaHR u 55%,

OHR u 65%, CHR u 50%, NEL u 5%, MiHR u 10%, NR u 35%; (3) odpowiedź cytogenetyczna: MCyR u 70%, CCyR u 50%, PCyR u 20%, inna CyR u 8%; (4) mediana czasu do odpowiedzi hematologicznej: 1,2 miesiący (dla populacji ITT); (5) mediana czasu do odpowiedzi cytogenetycznej: czas do MCyR 1 miesiąc; (6) czas trwania MaHR: 4,6 miesiący; czas trwania MCyR: 4,1 miesiący; czas trwania CCyR: 4,3 miesiący.

Analiza przeżycia w próbie klinicznej *Lilly 2010* dała następujące wyniki: (1) mediana czasu przeżycia całkowitego: 6,5 miesiący; (2) mediana czasu przeżycia bez progresji choroby: 4,0 miesiący.

Dazatynib 70 mg BID, w ALL Ph+, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 3 prospektywne badania kliniczne, w których stosowano DAZ w monoterapii, w dawce 70 mg 2 razy dziennie, w populacji dorosłych pacjentów z ALL Ph+ w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii: (1) *Lilly 2010* – badanie z randomizacją III fazy, porównujące dwa sposoby dawkowania DAZ (140 mg QD vs 70 mg BID); (2) *START-L* – jednoramienne badanie II fazy, w którym stosowano DAZ 70 mg BID; (3) *Sakamaki 2009* – jednoramienne badanie I/II fazy, w którym stosowano DAZ 70 mg BID (populacja azjatycka).

Poza chorymi z rozpoznaniem ALL Ph+ badania obejmowały również pacjentów z innymi rozpoznaniami (CML Ph+), ale w każdym z nich odrębnej analizie poddano wyniki dla poszukiwanej jednostki chorobowej. We wszystkich powyższych badaniach populację stanowili pacjenci wykazujący oporność lub nietolerancję imatynibu. W niniejszym przeglądzie uwzględniono wyłącznie wyniki uzyskane we właściwej populacji chorych (ALL Ph+, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii).

W badaniu *Lilly 2010* w ramieniu DAZ 70 mg BID chorzy otrzymywali dazatynib doustnie, w dawce 70 mg dwa razy na dobę. Leczenie było kontynuowane do wystąpienia progresji, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania leczenia decyzją pacjenta lub badacza. Publikacja opisuje wyniki obserwacji trwającej co najmniej 2 lata.

Najczęściej notowanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z zastosowanym leczeniem były: cytopenie (niedokrwistość u wszystkich chorych, leukocytopenia u 85%, małopłytkowość u 85% i neutropenia u 92%), a wśród zdarzeń niepożądanych niehematologicznych: retencja płynów ogółem u 30% pacjentów, biegunka u 35%, nudności (28%) i wymioty (20%), wysięk opłucnowy (18%), obrzęk powierzchowny (18%) i zakażenie (18%). W przypadku cytopenii, większość przypadków miała ciężki przebieg (3 lub 4 stopień). Pozostałe zdarzenia niepożądane w większości były w stopniu innym niż ciężki (1-2 stopnia).

W próbie klinicznej *START-L* pacjenci otrzymywali dazatynib doustnie w dawce 70 mg dwa razy na dobę. Leczenie było kontynuowane do wystąpienia progresji, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody pacjenta na udział w badaniu lub wycofania leczenia zgodną decyzją pacjenta i badacza. Publikacja opisuje wyniki obserwacji trwającej co najmniej 8 miesięcy.

W badaniu *Sakamaki 2009* chorym podawano dazatynib doustnie w dawce: (1) w czasie I fazy badania: 50, 70 lub 90 mg (pojedyncza dawka) 2 razy na dobę, (2) w II fazie badanie: dawka początkowa 70 mg BID. Okres trwania badania wyniósł 12 tygodni (w przypadku pacjentów z ALL Ph+).

We wszystkich próbach klinicznych dopuszczalne były zmiany dawkowania, jeśli stan zdrowia pacjenta tego wymagał (np. progresja choroby, brak odpowiedzi na leczenie, zdarzenia niepożądane).

W badaniu *Lilly 2010* (w ramieniu 70 mg BID) uzyskano następujące wyniki: (1) potwierdzona odpowiedź hematologiczna: MaHR u 32% pacjentów, OHR u 41%, CHR u 25%, NEL u 7%, MiHR u 9%; (2) odpowiedź hematologiczna ogółem: MaHR u 43%, OHR u 52%, CHR u 38%, NEL u 9%, MiHR u 9%, NR u 48%; (3) odpowiedź cytogenetyczna: MCyR u 52%, CCyR u 39%, PCyR u 14%, inna CyR u 7%; (3) mediana czasu do uzyskania odpowiedzi: czas do MaHR 1 miesiąc, czas do MCyR 1 miesiąc; (4) mediana czasu trwania odpowiedzi: MaHR 11,5 m-cy, MCyR 4,4 m-cy, CCyR 5,5 m-cy.

Analiza przeżycia w badaniu *Lilly 2010* (dla ramienia DAZ 70 mg BID) dała następujące wyniki: (1) mediana czasu przeżycia całkowitego: 9,1 miesiący; (2) mediana czasu przeżycia bez progresji choroby: 3,1 miesiący.

W badaniu *START-L* uzyskano następujące wyniki: (1) potwierdzona odpowiedź hematologiczna: MaHR u 42% pacjentów, OHR u 50%, CHR u 33%, NEL u 8%, MiHR u 8%, NR u 50%; (3) odpowiedź cytogenetyczna: CCyR u 58%, inna CyR u 3%; (3) mediana czasu do uzyskania odpowiedzi: czas do MaHR 1,8 m-cy; (4) czasu trwania odpowiedzi: MaHR od 1,9-8,7 m-cy (brak danych o medianie).

Analiza przeżycia w badaniu *START-L* dała następujące wyniki: (1) mediana czasu przeżycia bez progresji choroby: 3,3 miesiący.

W badaniu *Sakamaki 2009* uzyskano następujące wyniki: (1) potwierdzona odpowiedź hematologiczna: MaHR u 38% pacjentów, CHR u 8%, NEL u 31%, MiHR u 31%; (2) odpowiedź cytogenetyczna: MCyR

u 54%, CCyR u 46%, PCyR u 8%; (3) mediana czasu do uzyskania odpowiedzi: czas do MaHR ~1,9 m-cy,

W badaniu *Sakamaki 2009* nie przeprowadzono analizy przeżycia dla pacjentów z ALL Ph+.

Najczęściej notowanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z zastosowanym leczeniem były: cytopenie (niedokrwistość, leukocytopenia, małopłytkowość i neutropenia), a wśród zdarzeń niepożądanych niehematologicznych: retencja płynów w organizmie do 40%, duszność u ~20% pacjentów (*Lilly 2010*), obrzęk uogólniony u < 30% (*Sakamaki 2009*, *START-L*), bóle kończyn i stawów <20%, bóle głowy <40%, złe samopoczucie u 30% (*Sakamaki 2009*) oraz wysięk opłucnowy u ponad 20%, biegunka (~30%), nudności (~20%), gorączka (~25%) i rumień (~30%) (*Lilly 2010*, *START-L*, *Sakamaki 2009*). W przypadku cytopenii, większość przypadków miała ciężki przebieg (3. lub 4. stopień). Pozostałe zdarzenia niepożądane w większości były w stopniu innym niż ciężki (1-2 stopnia).

Chemioterapia w schemacie FLAM w leczeniu pacjentów dorosłych z ALL Ph+, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono: jedno badanie kliniczne II fazy, bez randomizacji oraz grupy kontrolnej (*Giebel 2006*) spełniające kryteria włączenia do przeglądu oceniającego efektywność kliniczną schematu FLAM (fludarabina/cytarabina/mitoksantron) w leczeniu pacjentów dorosłych z ALL Ph+, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii oraz dwa prospektywne badania kliniczne, bez randomizacji oraz grupy kontrolnej (*Koller 1999*, *Kern 2001*) oceniające analizowany schemat chemioterapii w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną ogółem (brak informacji o immunofenotypie i obecności chromosomu Philadelphia).

Wszyscy pacjenci włączeni do badania *Giebel 2006* (50 pts w tym 14 z ALL Ph+) zostali poddani leczeniu z wykorzystaniem schematu FLAM, w ramach którego podawano: fludarabinę (15 mg/m²), cytarabinę (100 mg/m²) oraz mitoksantron (10 mg/m²).

Wszyscy pacjenci (26 pts) zakwalifikowani do próby klinicznej *Kern 2001* objęci zostali leczeniem według

schematu: FIS-HAM, stanowiącego odmianę FLAM, w ramach którego podawano: fludarabinę (15 mg/m²), cytarabinę (750 mg/m²) oraz mitoksantron (10 mg/m²).

Do badania *Koller 1999* włączono 55 dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną postacią ostrej białaczki (w tym 12 chorych z ALL) lub fazą blastyczną przewlekłej białaczki szpikowej. Wszyscy pacjenci zostali poddani leczeniu z wykorzystaniem schematu FLAM, w ramach którego podawano: fludarabinę (30 mg/m²), cytarabinę (1000 mg/m²) oraz mitoksantron w dawkach (40 lub 50 lub 60 mg/m²).

Dane zaczerpnięte z badania *Giebel 2006* wskazują, iż stosowanie leczenia schematu FLAM prowadzi w ciągu 15-miesięcznego okresu *follow-up* do uzyskania remisji (odpowiedzi) całkowitej u 57% pacjentów, w populacji chorych z ALL Ph+. Remisję całkowitą w populacji pacjentów z ALL ogółem odnotowano u 53% pacjentów. W badaniach *Kern 2001* oraz *Koller 1999* uzyskano (po odpowiednio: 18-dniowym i 14-dniowym okresie

leczenia) w populacji pacjentów ALL ogółem następujące odsetki wystąpienia remisji całkowitej: odpowiednio 50% oraz 33%. Dodatkowo w badaniu *Kern 2001* u 10% pacjentów odnotowano wystąpienie remisji częściowej a u 10% chorych objętych chemioterapią w schemacie FLAM - brak odpowiedzi na leczenie.

W badaniu *Giebel 2006* prawdopodobieństwo przeżycia 2 lat wynosiło 12%, natomiast szansa przeżycia bez objawów choroby wynosiła 15%. Należy mieć na uwadze, że wyniki dotyczące przeżycia u pacjentów leczonych chemioterapią w schemacie FLAM dotyczą populacji chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną ogółem (brak wyodrębnienia immunofentypu Ph+). Rokowanie takich pacjentów jest lepsze niż chorych z obecnością chromosomu Philadelphia. U 8 pacjentów (16%) wystąpił zgon w trakcie trwania badania (u 6 z nich z powodu zakażeń septycznych, u 2 przyczyną zgonu były powikłania kardiologiczne).

W pozostałych dwóch badaniach (*Kern 2001*, *Koller 1999*) nie przeprowadzono analizy przeżycia włączonych pacjentów.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, iż podawanie w postaci doustnej produktu leczniczego Sprycel® dorosłym pacjentom z ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Philadelphia, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii, można uznać za terapię umiarkowanie bezpieczną oraz u znacznej części pacjentów dobrze tolerowaną.

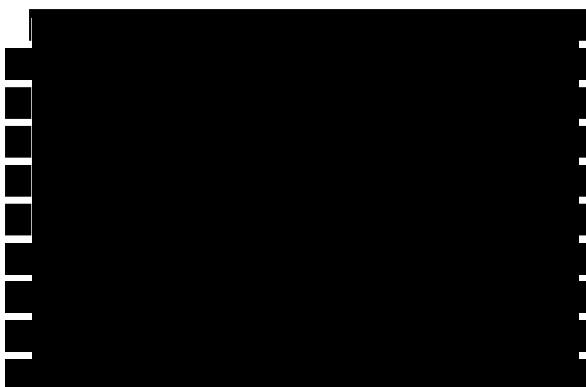
Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla preparatu Sprycel® do bardzo często występujących zdarzeń niepożądanych ($\geq 1/10$) notowanych w czasie leczenia zalicza się: zakażenia (w tym bakteryjne, wirusowe, grzybicze, niespecyficzne), ból głowy, krwotok, wysięk w jamie opłucnej, duszność, kaszel, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha), wysypkę skórą, bóle kostno-mięśniowe, retencję płynów, zmęczenie, obrzęk powierzchniowy i gorączkę.

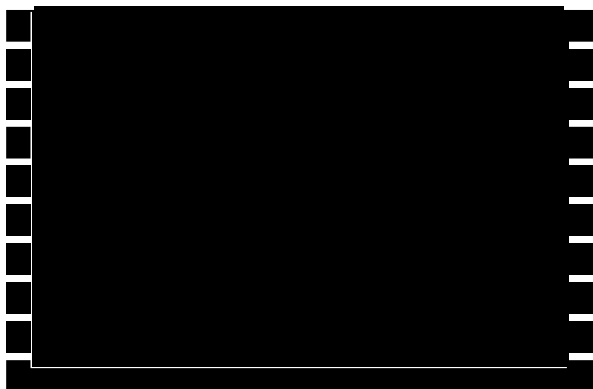
Informacje odnalezione na stronach internetowych instytucji zajmujących się monitorowaniem

Najczęściej notowanymi zdarzeniami niepożądanymi były infekcje (w tym u 46% pts w stopniu 3. lub 4.), nudności/wymioty (u 70% chorych, w tym większość w stopniu 1 i 2.), zapalenie błony śluzowej (poniżej 50%), krwawienia (46%), a także gorączka związana z leczeniem (<30%), zaburzenia w obrębie wątroby (20%), biegunka (24%), ból związany z leczeniem (20%) oraz zaburzenia rytmu serca (<20%). Wszystkie ciężkie niehematologiczne zdarzenia niepożądane poza ww. infekcjami występowały u $\leq 10\%$ pacjentów.

Podsumowując, niniejszy przegląd oparto na dostępnych nierandomizowanych próbach klinicznych, której wyniki wskazują na to, iż oceniany schemat (FLAM podawany w populacji dorosłych pacjentów) charakteryzuje się: dobrą skutecznością w populacji pacjentów z ALL Ph+ oraz ALL ogółem (odsetek remisji całkowitej). Analizowany schemat charakteryzuje się umiarkowanie dobrym profilem bezpieczeństwa.

bezpieczeństwa stosowania leków (URPL, EMA, FDA) potwierdziły dane zaczerpnięte z Charakterystyki Produktu Leczniczego dla preparatu Sprycel®. Ponadto odnalezione raporty sporządzone przez FDA dotyczące zdarzeń niepożądanych notowanych po wprowadzeniu dazatynibu na rynek medyczny, wskazują iż możliwe jest również wystąpienie takich zdarzeń niepożądanych jak: mielosupresja (stanowi przyczynę wycofania z leczenia u około 5% pacjentów), zaburzenia pracy serca (u poniżej 6%) oraz rzadkie przypadki nadciśnienia tętniczego płucnego.





Mając na uwadze powyższe, **pozytywny stosunek korzyści do ryzyka dla dazatynibu w ALL Ph+ pozostaje niezmienny.**

W odnalezionej próbie klinicznej (Kobayashi 2011), która nie spełniała kryteriów włączenia do analizy głównej (liczba pacjentów <5, retrospektywny charakter analizy), najczęściej notowanymi AEs były: zdarzenia niepożądane hematologiczne (w tym małopłytkowość, anemia i neutropenia). Wśród zdarzeń niepożądanych niehematologicznych

zanotowano zaburzenia w obrębie wątroby. Wystąpienie zdarzeń niepożądanych hematologicznych stanowiło przyczynę tymczasowo przerwania terapii u 75% chorych. Żaden z pacjentów nie został wycofany z leczenia z powodu AEs. Zmniejszenie dawki konieczne było u połowy chorych.

Uwzględniona w dodatkowej analizie bezpieczeństwa stosowania dazatynibu w populacji ALL Ph+, seria przypadków (Caocci 2012) wykazała, iż większość zdarzeń niepożądanych (zdarzenia niepożądane hematologiczne, wysięk z opłucnej, biegunka) była stopniu innym niż ciężki (1 lub 2.).

Wobec przedstawionych powyżej informacji, produkt leczniczy Sprycel® stosowany w populacji dorosłych pacjentów ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii można uznać za interwencję medyczną umiarkowanie bezpieczną oraz w większości przypadków dobrze tolerowaną terapię.

Wnioski

Zgodnie z aktualnymi polskimi zaleceniami postępowania klinicznego popartymi opinią eksperta medycznego **obecnie w warunkach polskich brak jest innych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii, aniżeli dazatynib.**

Mając na uwadze wymogi przeprowadzania oceny efektywności technologii medycznych, precyzowane przez wytyczne AOTM, analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Ponadto obowiązujące regulacje prawne wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych.

Istotnym jest, iż **dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych związane jest z istotnymi ograniczeniami, do których należy niewątpliwie trudność wykazania aktywnego komparatora, ponieważ często oceniany lek stanowi jedyną terapię rekomendowaną w rozpatrywanym wskazaniu.** Osoby z ALL Ph+, które doświadczyły oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii nie mają obecnie, poza dazatynibem, dostępu do innej terapii pozwalającej na uzyskanie całkowitej remisji, umożliwiającej przeprowadzenie przeszczepu komórek macierzystych. W związku z powyższym, metoda leczenia (dazatynib), dająca szansę na lepszą przyszłość pacjentów ze źle rokującą postacią ALL, którą niewątpliwie jest obecność immunofenotypu z obecnością chromosomu Philadelphia, powinna nadal stanowić standardową terapią refundowaną z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego w przypadku hipotetycznego braku dostępu do dazatynibu, jako alternatywną opcję terapeutyczną wymienić należy: farmakoterapię niestandardową z użyciem innego

inhibitora II generacji – **nilotynibu**. Zgodnie z *Rekomendacją Prezesa AOTM nr 19/2014 w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie nilotynibu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.0, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej*, rekomendowane jest usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie nilotynibu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.0 (ALL).

Dodatkowymi przesłankami wedle, których nilotynib nie może być rozpatrywany jako alternatywna opcja terapeutyczna dla dazatynibu są konsekwencje powyższej rekomendacji w zakresie jego finansowania. W związku z zapisami w Projekcie Ustawy o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw (projekt z dnia 18 września 2013 r.) można przyjąć, że negatywna rekomendacja Prezesa Agencji dotycząca finansowania ze świadczeń publicznych nilotynibu u chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną¹ stanowić będzie podstawę do wydawania odmowy udzielenia zgody na objęcie świadczeniobiorcy programem dostępu, w związku z czym nie jest zasadne rozważanie nilotynibu jako technologii opcjonalnej. Co więcej substancja ta nie jest zarejestrowana w analizowanym wskazaniu. Nilotynib wskazany jest bowiem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z chromosomem Philadelphia.

Adekwatną opcją terapeutyczną stanowiącą w hipotetycznej sytuacji braku dostępności do dazatynibu alternatywę w leczeniu pacjentów z ALL Ph+ jest, w oparciu o opinię eksperta medycznego, **chemioterapia w schemacie FLAM (fludarabina, cytarabina, mitoksantron)**. Ocena statusu finansowania ww. substancji czynnych (przeprowadzona w ramach Analizy problemu decyzyjnego) wchodzących w skład chemioterapii

w schemacie FLAM wykazała iż, jest on podawany bezpłatnie w analizowanym wskazaniu (Ostra białaczka limfoblastyczna C91.0). Należy tutaj podkreślić, iż alternatywny schemat leczenia („standard of care”) obejmuje lek – mitoksantron – dostępny w Polsce na drodze importu docelowego, co stanowi ograniczenie do stosowania tej alternatywnej technologii.

W związku z powyższym: **Celem przeglądu była odpowiedź na pytanie: czy dazatynib (Sprycel®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Philadelphia, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii jest bardziej skuteczny i posiada „lepszy” profil bezpieczeństwa w porównaniu z chemioterapią w schemacie FLAM?**

Ze względu na fakt, iż nie odnaleziono badań umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego oraz pośredniego efektywności klinicznej dazatynibu z opcją terapeutyczną (przez wspólną grupę referencyjną), która w hipotetycznej sytuacji braku dostępu do dazatynibu mogłaby go zastąpić w analizowanym wskazaniu, zdecydowano o przygotowaniu przeglądów systematycznych oddzielnie dla dazatynibu oraz chemioterapii w schemacie FLAM.

Porównując wyniki skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji z chemioterapią w schemacie FLAM należy mieć na uwadze, iż ich bezpośrednie zestawianie może prowadzić do wysnucia mylnych wniosków, ze względu m.in. na różnice w charakterystyce populacji włączonych do analizowanych prób klinicznych oceniających DAZ oraz schemat FLAM.

W próbach klinicznych, w których interwencją był dazatynib (*Lilly 2010, START-L, Sakamaki 2009*), populacja zdefiniowana została jako nietolerująca lub oporna na wcześniejsze leczenie imatynibem. Natomiast chorzy zakwalifikowani do włączonych do niniejszej analizy badań, w których opcją leczenia była chemioterapia w schemacie FLAM (*Giebel 2006, Kern 2001, Koller 1999*) stanowią grupę pacjentów cechujących się nietolerancją lub opornością na inne schematy chemioterapii. Terapia FLAM, w praktyce klinicznej, stosowana była w analizowanej populacji pacjentów w tzw. „erze przed imatynibem”. Imatynib

¹ Stanowisko Rady Przejrzystości oraz Rekomendacja Prezesa Agencji dostępne są na stronie internetowej Agencji Oceny Technologii Medycznych <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-2013/zlecenie-282-2013>

jako prekursor inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI), zarejestrowany został na terenie Unii Europejskiej w 2001, stanowiąc przełom w leczeniu pacjentów z białaczkami (również o ostrym przebiegu). Po wprowadzeniu inhibitorów kinazy tyrozynowej do kanonu leczenia ALL Ph+ doszło do radykalnej zmiany podejścia do terapii przeciwbiałaczkowych, umożliwiając jednocześnie poprawę rokowania nawet w ciężkich przypadkach ALL (w tym wśród chorych z Ph+). Wysoce selektywne działanie inhibitorów TKIs, które potęguje ich skuteczność oraz minimalizuje ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, prowadzi w praktyce klinicznej do zauważalnej tendencji odchodzenia od klasycznych chemioterapeutyków w analizowanej populacji. Inhibitor kinazy tyrozynowej II generacji (dazatynib) stanowi w populacji pacjentów z nietolerancją lub opornością na wcześniejsze leczenie terapię ratunkową, będąc zarazem jedyną opcją leczenia.

Dokonując porównania efektywności DAZ i FLAM należy także pamiętać, iż czynnikiem, który również może wpłynąć na interpretację zestawionych wyników mogą być różnice metodologiczne (m.in. definicje punktów końcowych, czas trwania terapii, okres *follow-up*).

W przypadku prób klinicznych oceniających efektywność dazatynibu, dokonano podziału na poszczególne typy odpowiedzi (hematologiczna – HR, ang. *hematologic response*; cytogenetyczna – CyR, ang. *cytogenetic response*) a w ramach typów wyróżniono dodatkowo odpowiedź: najlepszą/dużą (MaHR, MCyR), całkowitą (CHR, CCyR), sumaryczną (OHR), brak objawów białaczki (NEL), mniejszą (MiHR), brak odpowiedzi (NR, brak CyR), częściową (PCyR) oraz czas do wystąpienia odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi. Autorzy badań, w których interwencją był schemat FLAM, zastosowali bardziej ogólny podział punktów końcowych w postaci: remisji (odpowiedzi) całkowitej dla pacjentów z ALL Ph+ (i ogółem z ALL), remisji częściowej oraz braku odpowiedzi na leczenie. Odsetki uzyskanych odpowiedzi na leczenie dla dazatynibu są zbliżone do wyników w populacji pacjentów, którym podawano chemioterapię w schemacie FLAM (odpowiednio: ~40-70% vs ~33-57%), przy czym należy mieć na uwadze, iż stan zdrowia pacjentów leczonych DAZ jest poważniejszy (nietolerancja/oporność na TKI

pierwszej generacji), a część efektów leczenia schematem FLAM, które zaprezentowano w niniejszej analizie dotyczyło populacji ALL ogółem, której rokowanie jest lepsze niż ALL Ph+.

W badaniach *Giebel 2006*, *Kern 2001*, *Koller 1999* nie oceniano czasu do wystąpienia odpowiedzi oraz czasu trwania odpowiedzi.

W przypadku dazatynibu czas do MaHR u pacjentów z ALL Ph+, zawierał się w przedziale od ~1-1,9 miesiący (1,2 miesiąca dla dawkowania DAZ 140 mg QD). Czas trwania MaHR oceniono na: ~1,9-11,5 miesiący (4,6 miesiąca dla DAZ 140 mg QD). Czas do wystąpienia MCyR wynosił natomiast 1 miesiąc. Czas trwania MCyR oraz CCyR oszacowano na: odpowiednio 4,1-4,4 miesiąca oraz 4,3-5,5 miesiąca (przy czym nieznacznie wyższe wartości uzyskano w badaniach, w których DAZ dawkowano 70 mg 2 razy na dobę).

Analizę przeżycia oparto o następujące punkty końcowe: czas przeżycia całkowitego (OS) i czas przeżycia bez progresji choroby (PFS: *Lilly 2010*, *START-L*), prawdopodobieństwo przeżycia bez objawów choroby (DFS: *Giebel 2006*) oraz prawdopodobieństwo przeżycia 2 lat (*Giebel 2006*). W związku z różnym sposobem przedstawienia ww. punktów końcowych nie należy porównywać skuteczności interwencji ocenianej oraz chemioterapii w schemacie FLAM w oparciu o parametry służące do estymacji długości przeżycia. Należy je interpretować oddzielnie w sposób następujący: mediana czasu PFS wynosiła 3,1 i 4 miesiący (przy czym pacjenci przeżywają dłużej bez progresji choroby stosując dawkowanie DAZ 140 mg w pojedynczej dawce dobowej). Mediana czasu OS wynosiła 6,5 miesiący (140 mg QD) lub 9,1 miesiący (70 mg BID). W badaniu *Giebel 2006* prawdopodobieństwo przeżycia 2 lat wynosiło 12%, natomiast szansa przeżycia bez objawów choroby wynosiła 15%. Należy mieć na uwadze, że wyniki dotyczące przeżycia u pacjentów leczonych chemioterapią w schemacie FLAM dotyczą populacji chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną ogółem (brak wyodrębnienie immunofentypu Ph+). Rokowanie takich pacjentów jest lepsze aniżeli chorych z obecnością chromosomu Philadelphia.

Najczęściej notowanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z zastosowanym leczeniem w postaci DAZ

140 mg QD (*Lilly 2010*) były: cytopenie (niedokrwistość: u wszystkich pacjentów), leukocytopenia: 85%, małopłytkowość: 92% i neutropenia: 85%), a wśród zdarzeń niepożądanych niehematologicznych: biegunka (35%), retencja płynów ogółem (30%), nudności (28%) i wymioty (20%), wysięk opłucnowy, obrzęk powierzchnowy i zakażenie (po 18%). W przypadku cytopenii, większość przypadków miała ciężki przebieg (3 lub 4 stopień). Pozostałe zdarzenia niepożądane w większości były w stopniu innym niż ciężki.

Wśród najczęściej notowanych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w postaci DAZ 70 mg BID (*Lilly 2010, START-L, Sakamaki 2009*) były: cytopenie (niedokrwistość: 98%, leukocytopenia: 81%, małopłytkowość: 88% i neutropenia: 79%), a wśród zdarzeń niepożądanych niehematologicznych: retencja płynów w organizmie (do ponad 40%), duszność (23%), obrzęk uogólniony (do ~30%), bóle kończyn i stawów (do ~20%), bóle głowy (do ~40%), złe samopoczucie (30%) oraz wysięk opłucnowy (~20-30%), biegunka (~30%), nudności (ponad 20%), gorączka (do >30%) i rumień (do 30%). W przypadku cytopenii, większość przypadków miała ciężki przebieg (3. lub 4. stopień). Pozostałe zdarzenia niepożądane w większości były w stopniu innym niż ciężki (1-2 stopnia).

Większość ciężkich niehematologicznych zdarzeń niepożądanych odnotowanych wśród pacjentów leczonych schematem FLAM (poza infekcjami, których częstość wyniosła 46%) występowało z częstością ≤10%. Najczęściej notowanymi zdarzeniami niepożadanymi ogółem (stopnie 1-4) były nudności/wymioty (70%), zapalenie błony śluzowej (48%), krwawienie (46%), infekcje (34%), gorączka związana z leczeniem (28%), biegunka (24%) oraz zaburzenia w obrębie wątroby i ból związany z leczeniem (po 20%).

Wyniki bezpieczeństwa wskazują, iż stosowanie dazatynibu wiąże się z dużym ryzykiem wystąpienia hematologicznych zdarzeń niepożądanych (w tym wysokiego stopnia). W przypadku stosowania chemioterapii w schemacie FLAM groźne w skutkach mogą być ciężkie infekcje bakteryjne lub grzybiczne, których wystąpienie odnotowano u prawie połowy chorych. Podawanie dazatynibu zwiększa

prawdopodobieństwo pojawienia się retencji płynów w organizmie, obrzęków oraz zdarzeń niepożądanych o charakterze ogólnoustrojowym. Pacjenci leczeni schematem FLAM częściej doświadczają takich zdarzeń niepożądanych jak: nudności i wymioty, zapalenie błon śluzowych, krwawienia i infekcje.

Zarówno dazatynib jak i chemioterapię w schemacie FLAM można zaliczyć do umiarkowanie bezpiecznych metod leczenia pacjentów z ALL Ph+ oraz w większości przypadków są one dobrze tolerowanymi opcjami terapeutycznymi.

W uwzględnionym w rozdziale Dodatkowe dane dotyczące skuteczności prospektywnym jednoramiennym badaniu II fazy (*Benjamini 2014*), oceniającym efektywność podawania dazatynibu (w dawce 100 mg QD) ze schematem HyperCVAD w analizowanej populacji, wykazano wysoką skuteczność takiej terapii skojarzonej. Prawie 70% pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź hematologiczną, ponad 90% całkowitą odpowiedź cytogenetyczną, a blisko połowa całkowitą odpowiedź molekularną. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi (u pacjentów, u których wystąpiła) wynosił 24 dni, a mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła prawie 8,8 miesięcy. Analiza przyżycia wykazała, iż 26% z ALL Ph+ przeżyło okres 3 lat. Czas przeżycia całkowitego wyniósł 9 miesięcy.

Jedyną dostępną próbą kliniczną oceniającą skuteczność dazatynibu w subpopulacji pacjentów z ALL Ph+, w przypadku oporności lub nietolerancji na wcześniejszą terapię (imatynib), z zajęтым ośrodkowym układem nerwowym (w której dazatynib stanowi obecnie jedyną opcję leczenia) była seria przypadków *Porkka 2008*. Terapia dazatynibem w dawce 140 mg QD lub 70 mg BID prowadziła do uzyskania odpowiedzi na leczenie u 4 na 10 pacjentów (całkowita odpowiedź u 1 na 10 pacjentów, co piąty chory uzyskał częściową odpowiedź na leczenie, a 1 na 10 bardzo dobrą odpowiedź częściową). Wśród chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie, czas w którym się utrzymywała mieścił się w przedziale od 3 do 26 miesięcy.

Dazatynib zarówno w dawce 140 mg QD jak i 70 mg BID jest opcją skuteczną, zwiększa szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie (hematologicznych i cytogenetycznych),

wydłuża czas trwania odpowiedzi oraz czas przeżycia bez progresji choroby, umożliwiając przeprowadzenie przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, poprawiając tym samym jakość życia chorych oraz dając szanse na dłuższe przeżycie.

Istotnym elementem terapii z zastosowaniem dazatynibu jest jego profil bezpieczeństwa, który przez większość pacjentów jest dobrze tolerowany natomiast jego poziom uznaje się za akceptowalny.

Należy także podkreślić, iż sposób podania porównywanych interwencji ma wpływ na bezpieczeństwo ich stosowania. Chemioterapię w schemacie FLAM podaje się w formie długotrwałych infuzji, podczas których pacjent przebywa w szpitalu w czasie trwania cyklu (średnia długość hospitalizacji wynosi 35 dni; Giebel 2006 [17]). Dazatynib natomiast ma postać doustną (tabletki powlekane). Wybór podania leku drogą doustną (jako najbardziej fizjologiczną), poprawia komfort i jakość życia chorych objętych leczeniem onkologicznym. Warunkiem poprawy jakości życia chorych jest bowiem takie postępowanie, aby maksymalnie zmniejszyć dokuczliwość objawów towarzyszących ciężkiej chorobie oraz w razie możliwości ograniczyć częstość sytuacji niekomfortowych, jakimi są z pewnością codzienne infuzje leków i związany z nimi pobyt w szpitalu. Co więcej terapia doustna

dazatynibem poprzez zwolnienie z konieczności zakładania stałego dostępu żylnego pozwala na uniknięcie związanego z tym ryzyka powikłań infekcyjnych oraz zatorowo-zakrzepowych, cechując się jednocześnie korzystnym profilem toksyczności.

Dla specyficznej grupy chorych, jaką są źle rokujący pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia, którzy doświadczyli nietolerancji lub oporności na wcześniejsze terapie, dazatynib, jako lek o charakterze terapii ratunkowej, wpisuje się w ustanowione priorytety zdrowotne zmniejszania przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych (szczególnie chorób rzadkich), stanowiąc dla takich pacjentów jedyną opcję leczenia.

Mimo iż do wyników powyższej analizy należy podejść z ostrożnością z uwagi na niską wiarygodność włączonych badań oraz ograniczenia dotyczące sposobu prezentacji wyników przez autorów włączonych badań to należy wziąć pod uwagę, iż problem zdrowotny, którego dotyczy analiza jest chorobą ultraradką (charakteryzującą się dużą śmiertelnością w krótkim czasie) i przeprowadzenie dużych badań klinicznych, szczególnie w schemacie RCT, jest utrudnione czy wręcz niemożliwe. Zatem wnioskowanie na podstawie wyników dostępnych badań wydaje się uzasadnione.

4. METODYKA

Cel

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dazatynibu (produkt leczniczy Sprycel®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. *acute lymphoblastic leukaemia* - ALL) z chromosomem Philadelphia (Ph+), w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.

Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [2] oraz zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce [3].

Prezentowana analiza kliniczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego, która została przedstawiona w odrębnym dokumencie.

Analiza kliniczna obejmuje następujące elementy:

1. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych:

- sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
- konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
- przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
- systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.

2. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.

3. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.

4. Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.

5. Analiza jakościowa:

- narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;

- wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności.
6. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [5].
 7. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.

Wyszukiwanie

Strategię wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i EMTREE (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące elektroniczne bazy danych: *Medline* (przez *PubMed*), *Cochrane Library*, *EMBASE* (embase.com), *CRD* (*Center for Reviews and Dissemination*), *ASCO Annual Meeting and Other Specialty Meeting Abstracts* (<http://jco.ascopubs.org/search>) i *Blood Annual Meeting Abstracts* (<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/search/>). Przeszukano również rejestry badań klinicznych (*ClinicalTrials.gov* i *ISRCTN*), strony zagranicznych agencji HTA, towarzystw naukowych w dziedzinie onkologii i hematologii oraz listy referencyjne odnalezionych badań wtórnych.

Wyszukiwanie dla dazytyribu przeprowadzono w dniach 10. (*PubMed*, *Cochrane Library*), 11. (*CRD*, *ClinicalTrials.gov*) oraz 14. (pozostałe wymienione bazy) kwietnia 2014 roku, natomiast dla komparatora w dniach 15. (*PubMed*, *Cochrane Library*, *EMBASE*) oraz 16. (pozostałe wymienione bazy) maja 2014 roku. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły indeksowane w bazach do dnia kwerendy („*present*”). W trakcie ostaniej aktualizacji wyszukiwania, dokonanej w dniu 2 czerwca 2014 roku, nie zidentyfikowano nowych danych pierwotnych spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej.

Przeprowadzone kwerendy szczegółowo przedstawiono w Załączniku (Strategia wyszukiwania: oceniana interwencja i Strategia wyszukiwania: komparator (FLAM)).

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo, poprzez wstępną analizę tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji, a następnie selekcję pełnych tekstów publikacji, w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia. Selekcja została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków (A.P i W.M.), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami.

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w załączniku, w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM [5].

Ekstrakcja danych

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych do przeglądu systematycznego zostało wykonane przy pomocy ujednoczonych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku (Formularze ekstrakcji danych).

Ocena wiarygodności

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych poziom dowodów naukowych wszystkich badań włączonych do analizy klinicznej oceniono zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, zawartą w Wytycznych AOTM [2].

Badanie z randomizacją (RCT) włączone do przeglądu oceniano ponadto z zastosowaniem skali oceny jakości wg Jadad [7], a badania obserwacyjne kohortowe i kliniczno-kontrolne – z pomocą kwestionariusza NOS (*Newcastle-Ottawa Scale*) [8]. Do oceny badań z niższego poziomu wiarygodności nie stosowano skal punktowych. Ze względu na fakt, iż ww. kwestionariusz jest nieadekwatny do oceny badań włączonych do niniejszego przeglądu ocena jakości danych pochodzących z włączonych do przeglądu badań (z wyjątkiem RCT) została przedstawiona jedynie w sposób opisowy.

5. KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

- **Populacja (P):** dorośli (≥18 lat) chorzy na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) z obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Philadelphia (Ph+), u których stwierdzono oporność lub nietolerancję wcześniejszej terapii²;

- **Interwencja (I):**

dazatynib stosowany doustnie:

- w dawce 140 mg raz na dobę (DAZ 140 QD) doustnie (w monoterapii) [schemat dawkowania zgodny z wnioskowanym programem lekowym],
- w dawce 70 mg dwa razy na dobę (DAZ 70 BID; w monoterapii) [zgodne z wnioskowanym programem lekowym (140 mg na dobę)],
- w innej dawce, w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią [dane dodatkowe];

- **Komparator (C):** chemioterapia w schemacie FLAM (fludarabina, cytarabina i mitoksantron);

W przypadku nie odnalezienia badań z wybranym komparatorem do analizy włączano badania, w których w co najmniej jednym ramieniu stosowano ocenianą interwencję lub powyższy komparator.

- **Punkty końcowe (P):**

- Odpowiedź na leczenie:
 - ✓ Odpowiedź hematologiczna (potwierdzona: MaHR, OHR, CHR, MiHR; ogółem: MaHR, OHR, CHR, NEL, MiHR, NR);
 - ✓ Odpowiedź cytogenetyczna (MCyR, CCyR, PCyR, mniejsza CyR, minimalna CyR);
- Czas do odpowiedzi (MaHR, MCyR, CCyR) i czas trwania odpowiedzi (MaHR, MCyR, CCyR);
- Analiza przeżycia:
 - ✓ Czas przeżycia wolnego od progresji (PFS);
 - ✓ Czas przeżycia całkowitego (OS);
- Bezpieczeństwo:
 - ✓ Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leku (ogółem i stopnia 3. lub 4.).

- **Typ badania (S):**

- badania z randomizacją (RCT),

² Sytuacje kliniczne, w których stwierdza się oporność lub nietolerancję wcześniejszej terapii u dorosłych pacjentów z ALL Ph+ definiowano zgodnie ze szczegółowymi zapisami wnioskowanego programu lekowego (1. Kryteria kwalifikacji do leczenia dazatynibem)

- badania z grupą kontrolną bez randomizacji,
- badania, w których ocenianą interwencję zastosowano u >5 pacjentów z populacji docelowej,

W przypadku nie odnalezienia badań, w których grupę kontrolną stanowił wybrany komparator do analizy włączano również prospektywne badania jednoramienne.

➤ **Inne:**

- publikacja pełnotekstowa w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim,
- doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe (bardziej aktualne) wyniki wcześniej opublikowanych badań, spełniających kryteria włączenia;

➤ **Kryteria wykluczenia:**

- niewłaściwa populacja: leczenie I linii, pacjenci nowo zdiagnozowani, populacja pediatryczna, brak informacji o oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii, mieszana populacja (brak możliwości wyodrębnienia wyników uzyskanych w populacji docelowej);
- niewłaściwa interwencja: mieszana interwencja (brak możliwości wyodrębnienia wyników, uzyskanych w wyniku zastosowania ocenianej interwencji), inna niż doustna droga podania dazatynibu;
- niewłaściwe punkty końcowe: badanie I fazy, oceniające wyłącznie farmakokinetykę i farmakodynamikę leku;
- niewłaściwa metodyka badania: opis przypadku, opracowania wtórne, inne opracowania nie stanowiące pierwotnych raportów z badań;
- inne: badania niepublikowane (wyłącznie doniesienia konferencyjne).

Do poszerzonej analizy bezpieczeństwa włączono:

- badania niespełniające predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy głównej, jednakże dostarczające istotne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania dazatynibu;
- informacje o profilu bezpieczeństwa z ChPL;
- dane z ostatniego raportu PSUR;
- informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne (URPL, EMA, FDA).

Odrębnie opisano badania wtórne będące przeglądami systematycznymi zdefiniowanymi w oparciu o kryteria Cook [10], które spełniają kryteria włączenia do analizowanego problemu decyzyjnego w zakresie populacji i interwencji oraz badania przeprowadzone w populacji chorych, u których doszło do nawrotu ALL Ph+ w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN)³. Dodatkowym kryterium, które przyjęto w trakcie selekcji odnalezionych przeglądów systematycznych był rok wydania publikacji (wykluczono przeglądy starsze niż z 2010 roku).

³ Nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego badań pierwotnych

Informacje na temat poszerzenia kryteriów włączenia ze względu na nieodnalezienie badań spełniających pierwotne kryteria selekcji

Ze względu na stwierdzony w wyniku systematycznego wyszukiwania brak opublikowanych badań, porównujących wnioskowaną interwencję do refundowanej technologii opcjonalnej (chemioterapii w schemacie FLAM), u pacjentów z ALL Ph+ w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii podjęto, zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań (tj. w celu przedstawienia porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną) [3], decyzję o przedstawieniu w przeglądzie systematycznym pierwotnych badań bez grup kontrolnych oraz z innymi (niewłaściwymi) grupami kontrolnymi, w których w co najmniej 1 ramieniu badania zastosowano ocenianą interwencję lub wybrany komparator u >5 pacjentów – w celu przedstawienia zestawienia wyników dla ocenianej interwencji i komparatora lub przeprowadzenia (o ile będzie to możliwe⁴) porównania pośredniego przez wspólny komparator.

W tym celu przeprowadzono dodatkowe, odrębne wyszukiwanie badań dla wybranego komparatora. Stwierdzono, że dla schematu FLAM dostępne są wyłącznie badania jednoramienne, w których wyniki w większości (z wyjątkiem badania *Giebel 2006*) zostały przedstawione w łącznej populacji chorych z ALL w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii (bez wyodrębnienia wyników dla chorych z chromosomem Philadelphia). Wobec konieczności spełnienia wymagań minimalnych, w szczególności przedstawienia porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, kryteria włączenia do przeglądu dla FLAM poszerzono o badania, których wyniki przedstawiono w populacji z ALL w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii, bez wyodrębnienia wyników dla chorych z chromosomem Philadelphia (w tym >5 pacjentów leczonych FLAM).

⁴ Warunkiem przeprowadzenia ilościowego porównania pośredniego przez wspólny komparator jest odnalezienie badań ze wspólną grupą kontrolną dla interwencji ocenianej i komparatora oraz stwierdzenie akceptowalnej heterogeniczności tych badań

6. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ PIERWOTNYCH

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 6 badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego badań pierwotnych:

- 3 badania oceniające dazatynib, w następujących schematach dawkowania:
 - DAZ 140 mg QD w monoterapii [dawkowanie zgodne z wnioskowanym programem lekowym] – 1 badanie (*Lilly 2010*),
 - DAZ 70 mg BID w monoterapii [dawkowanie zgodne z wnioskowanym programem lekowym] – 3 badania (*Lilly 2010, START-L, Sakamaki 2009*),
- 3 badania oceniające chemioterapię w schemacie FLAM: *Giebel 2006* (pacjenci z ALL Ph+ i ALL ogółem), *Kern 2001* (pacjenci z ALL ogółem), *Koller 1999* (pacjenci z ALL ogółem).

Wobec braku badań porównawczych ze wspólnym komparatorem dla ocenianej interwencji i wybranego komparatora nie przeprowadzono ilościowego porównania pośredniego.

Przeglądy badań dla poszczególnych interwencji przedstawiono w odrębnych rozdziałach. Badania oceniające DAZ w monoterapii przedstawiono z podziałem na: DAZ 140 mg lub 70 mg BID.

Dodatkowo odnaleziono 1 badanie, w którym DAZ 100 mg QD podawano w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie HyperCVAD (DAZ+HyperCVAD) (*Benjamini 2014*). Wyniki tej próby klinicznej przedstawiono w rozdziale: Dodatkowe dane dotyczące skuteczności.

6.1. Dazatynib 140 mg QD, w ALL Ph+, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii

6.1.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 1 prospektywne badanie kliniczne, w którym stosowano dazatynib w monoterapii, w dawce 140 mg raz dziennie (DAZ 140 QD), w populacji dorosłych pacjentów z ALL Ph+ w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii: *Lilly 2010* (NCT00123487, CA180-035) – wielośrodkowe badanie z randomizacją III fazy, porównujące dwa sposoby dawkowania DAZ (140 mg QD vs 70 mg BID) [11].

Badanie *Lilly 2010* przeprowadzono w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa DAZ 140 mg QD do DAZ 70 mg BID u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie akceleracji lub kryzy blastycznej albo ostrą białaczkę limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia. Poza chorymi z rozpoznaniem ALL Ph+ badanie obejmowało zatem również pacjentów z innymi rozpoznaniami, ale randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją na rozpoznanie, co umożliwiło wiarygodną analizę wyników odrębnie dla każdej z wyodrębnionych jednostek chorobowych. W niniejszym przeglądzie uwzględniono wyłącznie wyniki uzyskane w poszukiwanej populacji chorych, tj. ALL Ph+.

W zidentyfikowanej publikacji opisano wyniki leczenia w okresie obserwacji co najmniej 2 lat.

Zestawienie elementów metodyki oraz wyniki oceny wiarygodności badań włączonych do analizy przedstawia tabela poniżej.

Tabela 1.
Charakterystyka badania; DAZ 140 QD (Lilly 2010)

Badanie		Lilly 2010
Ocena w skali Jadad		3/5
Podtyp wg AOTM		IIA
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe (44 ośrodki), międzynarodowe
Metodyka	typ badania	RCT, faza III
	randomizacja	Zastosowano, blokowa (<i>permuted block</i>) ze stratyfikacją; warstwy: rozpoznanie (CML-AP, CML-BP, ALL Ph+) i status wcześniejszej terapii (oporność na imatynib, nietolerancja imatynibu)
	zaślepienie	Nie (<i>open-label</i>)
	hipoteza badawcza	Nie opisano hipotezy; z opisu metod statystycznych wynika, że zaplanowano statystyczny test różnicy DAZ 140 mg QD vs 70 mg BID* dla wybranych parametrów bezpieczeństwa, a statystyki dla PFS i OS przeprowadzono <i>post hoc</i> , wyłącznie w celach opisowych.
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> - Odpowiedź hematologiczna (potwierdzona: MaHR, OHR, CHR, MiHR; ogółem: MaHR**, OHR, CHR, NEL, MiHR, NR) - Odpowiedź cytogenetyczna (MCyR, CCyR, PCyR, mniejsza CyR, minimalna Cyr) - Czas do odpowiedzi (MaHR, MCyR, CCyR) i czas trwania odpowiedzi (MaHR, MCyR, CCyR - u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź) • Analiza przeżycia: <ul style="list-style-type: none"> - Czas przeżycia wolnego od progresji (PFS) - Czas przeżycia całkowitego (OS) • Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> - Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leku (ogółem) - Zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia wg CTCAE, wersja 3.0
Analiza ITT		Zachowana, analizę przeprowadzono w oparciu o populację pacjentów zakwalifikowanych do grup wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem.
Utrata pacjentów z badania		Łącznie 38 (95%) w grupie DAZ 140 QD, w tym: 28 z powodu progresji choroby, 2 z powodu toksyczności DAZ, 3 z powodu AEs niezwiązanych z zastosowanym leczeniem, 5 z innych przyczyn
Źródła finansowania		<i>Bristol-Myers Squibb</i>
Publikacje do badania		Publikacja <i>Lilly 2010</i> [11]
Komentarz		W publikacji przedstawiono wyniki dla 2-letniego okresu obserwacji.

* W analizie klinicznej nie przedstawiano wyników dotyczących różnicy pomiędzy DAZ 140 QD a DAZ 70 BID, ponieważ interwencja DAZ 70 BID nie została zdefiniowana jako komparator dla interwencji wnioskowanej (DAZ 140 QD)

** I-rzędowy punkt końcowy skuteczności w badaniu

W ocenie wiarygodności w skali Jadad badanie *Lilly 2010* uzyskało 3 punkty na 5 (ocena została obniżona z powodu braku podwójnego zaślepienia). Analizę wyników przeprowadzono zgodnie

z regułą ITT: wszyscy pacjenci przydzieleni do grupy DAZ 140 QD otrzymali leczenie i zostali włączeni do analizy statystycznej wyników.

6.1.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W publikacji włączonej do przeglądu [11] opisano wyniki dla dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ALL Ph+. Wszyscy chorzy włączeni do badania wykazywali oporność lub nietolerancję wcześniejszej terapii - imatynibu.

Kryteria selekcji pacjentów do badania *Lilly 2010* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Kryteria selekcji pacjentów; DAZ 140 QD (*Lilly 2010*)

Kryteria	<i>Lilly 2010</i>
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia; Pierwotna lub nabyta oporność hematologiczna na imatynib lub nietolerancja imatynibu* <p>Oporność na imatynib definiowano jako progresję choroby lub brak odpowiedzi na leczenie imatynibem w dawce ≥ 600 mg/dzień (lub 400 -600 mg/dzień jeśli pacjent nie tolerował dawek ≥ 600 mg/dzień) po minimum 4 tyg. terapii. Nawrót blastów podczas terapii był traktowany jako progresja choroby.</p> <p>Nietolerancję imatynibu stwierdzano w sytuacji wystąpienia tolerancji dawek poniżej 400 mg/dzień lub toksyczności prawdopodobnie związanej z imatynibem w dawce 400 mg/dzień lub niższych niż te, które stanowiły przyczynę przerwania leczenia.</p>
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Nie podano

*Autorzy badania *Lilly 2010* powołują się na definicje oporności i nietolerancji imatynibu podane w publikacji *Ottmann 2007* (badanie START-L) [12].

Szczegółową charakterystykę pacjentów z ALL Ph+, leczonych DAZ w dawce 140 QD (N=40), objętych badaniem *Lilly 2010* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów; DAZ 140 QD (*Lilly 2010*)

Parametr	<i>Lilly 2010</i>	
	DAZ 140 mg QD	
Liczebność populacji	40	
Wiek, mediana lat (zakres)	51,8 (17-73)	
Mężczyźni, n (%)	18 (45)	
Mutacja BCR-ABL, n/ogółem (%)	17/31 (55)	
Czas trwania choroby w miesiącach, mediana (zakres)	11,5 (7,6-49,8)	
Status względem imatynibu, n (%)	oporność pierwotna	4 (10)
	oporność nabyta	30 (75)

Parametr		Lilly 2010
		DAZ 140 mg QD
	nietolerancja	6 (15)
Wcześniejsze terapie inne niż imatynib, n (%)	przeszczerpienie komórek macierzystych (SCT)	12 (30)
	radioterapia	11 (28)
	chemioterapia	38 (95)
	interferon- α	3 (8)
Sprawność w skali ECOG	0	16 (40)
	1	14 (35)
	2	10 (25)
Liczba białych krwinek	Mediana (zakres) $\times 10^{-3}/\text{mm}^3$	10,4 (1-189)
	$\geq 20\ 000/\text{mm}^3$, n (%)	10 (25)
Liczba płytek krwi	Mediana (zakres)	119 (6-425)
	$>100\ 000/\text{mm}^3$, n (%)	19 (48)
Komórki blastyczne w krwi obwodowej	Mediana (zakres), %	54 (0-100)
	$\geq 15\%$, n (%)	15 (38)
Komórki blastyczne w szpiku	Mediana (zakres), %	56 (0-100)
	Białaczka pozaszpikowa	7 (18)
	Liczba zajętych narządów†	10

†U niektórych pacjentów >1

6.1.3. Charakterystyka interwencji

W ramieniu DAZ 140 QD chorzy otrzymywali dazatynib doustnie, w dawce 140 mg raz na dobę. Leczenie było kontynuowane do wystąpienia progresji, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania leczenia decyzją pacjenta lub badacza. Publikacja [11] opisuje wyniki obserwacji trwającej co najmniej 2 lata.

Kluczowe elementy ocenianej interwencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4.
Charakterystyka interwencji; DAZ 140 QD (Lilly 2010)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Droga podania	Czas trwania interwencji
Lilly 2010	DAZ 140 QD	Dazatynib 140 mg raz dziennie Dozwolone modyfikacje dawki: zwiększenie do 180 mg QD w przypadku niewystarczającej odpowiedzi i zmniejszenie do 100 mg QD, a następnie do 80 mg QD z powodu toksyczności	Doustnie	Do progresji, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania leczenia decyzją pacjenta lub badacza

Zwiększenie dawki DAZ do 180 mg QD było dozwolone w następujących przypadkach:

- wzrost odsetka komórek blastycznych stwierdzonego w dwóch kolejnych ocenach hematologicznych, przeprowadzonych w odstępie co najmniej tygodniowym,
- brak sumarycznej odpowiedzi hematologicznej (OHR) w ciągu 1 miesiąca od rozpoczęcia leczenia,
- brak dużej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR) po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia,
- brak całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR) po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia,
- utrata sumarycznej odpowiedzi cytogenetycznej (OHR) uzyskanej w wyniku leczenia DAZ.

Stopniowe zmniejszenie dawki DAZ, do 100, a następnie do 80 mg QD było dozwolone, jeżeli u pacjenta wystąpiła toksyczność niehematologiczna ≥ 2 stopnia lub bezwzględna liczba neutrofilów $< 500/\text{mm}^3$ i/lub liczba płytek $< 10\ 000/\text{mm}^3$ przez > 6 miesięcy oraz komórkowość szpiku kostnego $< 10\%$, z $< 5\%$ komórek blastycznych.

Leczenie DAZ przerywano, jeżeli u chorego stwierdzono bezwzględną liczbę neutrofilów $< 500/\text{mm}^3$ i/lub liczbę płytek $< 10\ 000/\text{mm}^3$ przez > 6 miesięcy oraz komórkowość szpiku kostnego $> 10\%$, z $> 5\%$ komórek blastycznych, jak również w przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi posocznicy.

Po podaniu ostatniej dawki pacjentów obserwowano przez kolejnych 30 dni lub do ustąpienia objawów nadmiernej toksyczności (jeżeli trwało to dłużej). Wizyty kontrolne miały miejsce co najmniej 4 tygodnie, do czasu ustąpienia wszystkich objawów toksyczności leczenia zastosowanego w badaniu (powrót do stanu wyjściowego lub toksyczność 1 stopnia), stabilizacji stanu chorego lub uznania toksyczności za nieodwracalną.

W badaniu nie było dozwolone stosowanie innych terapii niż leczenie dazatynibem, z wyjątkiem hydroksymocznika, w przypadku podwyższonej liczby białych krwinek. Ponadto dozwolone było stosowanie czynników stymulujących wzrost kolonii i rekombinowanej erytropoetyny (decyzja badacza). Dozwolone było przetoczenie płytek krwi (w przypadku wystąpienia wskazań).

W okresie obserwacji ≥ 2 lat mediana dziennych dawek u pacjentów w grupie e DAZ 140 QD wyniosła 140 mg, a mediana czasu leczenia: 3,4 miesiące. Mediana czasu leczenia była dłuższa u chorych, u których uzyskano MaHR (5,9 mies., zakres: 2,9 – 11,1 mies.). U 4 (10%) chorych

wystąpiła konieczność zmniejszenia dawki, w większości przypadków z powodu toksyczności niehematologicznej (8%). Leczenie przerwano, najczęściej z powodu toksyczności hematologicznej, u 13 (33%) chorych. Dawkę DAZ zwiększono u 12 (30%) pacjentów (przyczyny: wzrost odsetka komórek blastycznych u 13% i utrata odpowiedzi hematologicznej u 18% osób).

6.1.4. Punkty końcowe

Skuteczność DAZ 140 QD w badaniu *Lilly 2010* oceniano na podstawie odpowiedzi hematologicznej (pierwszorzędowy punkt końcowy: duża odpowiedź hematologiczna) i cytogenetycznej. Opisano również przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS).

Odpowiedzi hematologiczne oceniano na podstawie całkowitej liczby krwinek u wszystkich chorych w ciągu 72 godzin od rozpoczęcia leczenia, cotygodniowo w tygodniach 1-6, w tyg. 8. i 12., a następnie co miesiąc. Odpowiedź hematologiczną uznawano za potwierdzoną, jeżeli przyjęte kryteria definicyjne były spełnione konsekwentnie, przez co najmniej 28 dni. Dwie kolejne oceny wskazujące na brak odpowiedzi w tym okresie interpretowano jako brak odpowiedzi hematologicznej, natomiast pojedyncza ocena wskazująca na brak odpowiedzi nie wykluczała możliwości stwierdzenia odpowiedzi. Odpowiedzi nie spełniające definicji (patrz: Tabela 5) żadnej z określonych rodzajów odpowiedzi rejestrowano jako niepotwierdzoną odpowiedź hematologiczną.

Odpowiedź cytogenetyczną oceniano w materiale z biopsji, wykonywanej przez pierwsze 3 miesiące co miesiąc, a następnie w odstępach 3-miesięcznych. Do dokonania oceny wymagano analizy co najmniej 20 komórek w etapie metafazy.

Zdarzenia niepożądane oceniano co tydzień w pierwszych 8. tygodniach leczenia, a następnie co 2 tygodnie i klasyfikowano zgodnie z kryteriami CTCAE, wersja 3.0. W publikacji opisano zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym lekiem (*Drug-related adverse events*) – ogółem oraz 3. lub 4. stopnia nasilenia.

Szczegółowe zestawienie punktów końcowych i ich definicji, przyjętych w badaniu *Lilly 2010* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (*Lilly 2010*)

Badanie	Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawieni a wyników w publikacji
<i>Lilly 2010</i>	Odpowiedź hematologiczna		
	Duża odpowiedź hematologiczna (MaHR)	Uzyskanie całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR) lub brak objawów białaczki (NEL)	n, % (95% CI)
	Sumaryczna odpowiedź hematologiczna (OHR)	Uzyskanie CHR, NEL lub mniejszej odpowiedzi hematologicznej (MiHR).	n, % (95% CI)
	Całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR)*	<ul style="list-style-type: none"> • Liczba białych krwinek \leq górnej granicy normy w ośrodku • Bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1000/\text{mm}^3$ • Płytki $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ 	n, %

Badanie	Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w publikacji
		<ul style="list-style-type: none"> • Brak komórek blastycznych lub promielocytów we krwi obwodowej • Komórki blastyczne w szpiku $\leq 5\%$ • $< 5\%$ mielocytów i metamielocytów we krwi obwodowej • Bazofile we krwi obwodowej $< 20\%$ • Brak zajęcia narządów lub tkanek pozaszpikowych (w tym hepatomegalii lub splenomegalii) 	
	Brak objawów białaczki (NEL)*	<ul style="list-style-type: none"> • Liczba białych krwinek \leq górnej granicy normy • Brak komórek blastycznych lub promielocytów we krwi obwodowej • Komórki blastyczne w szpiku $\leq 5\%$ • $< 5\%$ mielocytów i metamielocytów we krwi obwodowej • Brak zajęcia narządów lub tkanek pozaszpikowych (w tym hepatomegalii lub splenomegalii) • Bazofile we krwi obwodowej $< 20\%$ i ≥ 1 z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> - liczba płytek $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$ i $> 100\ 000/\text{mm}^3$ - całkowita liczba neutrofilów $> 500/\text{mm}^3$ i $< 1000/\text{mm}^3$ 	n, %
	Mniejsza odpowiedź hematologiczna (MiHR)*	<ul style="list-style-type: none"> • $< 15\%$ komórek blastycznych w szpiku kostnym i krwi obwodowej • $< 30\%$ komórek blastycznych i promielocytów w szpiku i $< 30\%$ komórek blastycznych i promielocytów we krwi obwodowej • $< 20\%$ bazofilów we krwi obwodowej • Brak zajęcia narządów lub tkanek pozaszpikowych, poza śledzioną i wątrobą 	n, %
	Czas do MaHR	<i>Nie podano szczegółowej definicji.</i> Szacowano metodą Kaplana-Meiera	mediana (95% CI)
	Czas trwania MaHR	Czas od pierwszego dnia, w którym zostały spełnione kryteria odpowiedzi do dnia przerwania leczenia z powodu progresji choroby lub zgonu. Szacowano metodą Kaplana-Meiera	mediana (95% CI)
	Brak odpowiedzi hematologicznej (NR)	Bezwzględna liczba neutrofilów $< 500/\text{mm}^3$ lub płytek krwi $< 20\ 000/\text{mm}^3$	n, %
Odpowiedź cytogenetyczna			
	Duża odpowiedź cytogenetyczna (MCyR)	Uzyskanie całkowitej (CCyR) lub częściowej (PCyR) odpowiedzi cytogenetycznej	n, % (95% CI)
	Całkowita odpowiedź cytogenetyczna (CCyR)	0% metafaz Ph+	n, %
	Częściowa odpowiedź cytogenetyczna (PCyR)	$> 0-35\%$ metafaz Ph+	n, %
	Mniejsza odpowiedź cytogenetyczna (Mniejsza CyR)	$> 35-65\%$ metafaz Ph+	n, %
	Minimalna odpowiedź cytogenetyczna (Minimalna CyR)	$> 65-95\%$ metafaz Ph+	n, %
	Czas do MCyR	<i>Nie podano szczegółowej definicji.</i> Szacowano metodą Kaplana-Meiera	mediana (95% CI)

Badanie	Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w publikacji
	Czas trwania MCyR	<i>Nie podano szczegółowej definicji.</i> Szacowano metodą Kaplana-Meiera	mediana (95% CI)
	Brak odpowiedzi cytogenetycznej (Brak CyR)	>95-100% metafaz Ph+	n, %
	Analiza przeżycia		
	Przeżycie wolne od progresji (PFS)	Czas, jaki upłynął od randomizacji do progresji choroby, zgonu lub przerwania leczenia z powodu progresji. Progresję stwierdzano, jeżeli po rozpoczęciu leczenia maksymalną dawką DAZ zostało spełnione ≥ 1 z następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> W ciągu 2 kolejnych tygodni nie zostały spełnione kryteria najlepszej potwierdzonej OHR W ciągu 4 tygodni nie nastąpiło zmniejszenie poziomu komórek blastycznych we krwi obwodowej lub szpiku kostnym względem stanu wyjściowego W ciągu 2 tygodni nastąpił $\geq 50\%$ wzrost liczby komórek blastycznych we krwi obwodowej Nastąpił zgon bez wcześniejszego stwierdzenia progresji choroby. Szacowano metodą Kaplana-Meiera	mediana (95% CI)
	Przeżycie całkowite (OS)	Czas, jaki upłynął od randomizacji do zgonu. Szacowano metodą Kaplana-Meiera	mediana (95% CI)

*Definicja wg publikacji *Ottmann 2007* (badanie *START-L*) [12], na którą powołują się autorzy badania *Lilly 2010*

6.1.5. Skuteczność

6.1.5.1. Odpowiedź na leczenie

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowany punkt końcowy (odpowiedź na leczenie) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6.

Liczba i odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie w okresie obserwacji ≥ 2 lat, z podziałem na rodzaje odpowiedzi; DAZ 140 QD (*Lilly 2010*)

Punkt końcowy	ITT N=40		Subpopulacja: oporność na imatynib N=34		Subpopulacja: brak tolerancji imatynibu N=6		
	n	% (95% CI)†	n	% (95% CI)†	n	% (95% CI)†	
Odpowiedź hematologiczna							
Potwierdzone ^	MaHR	15	38 (23; 54)	9	27 (13; 44)	6	100 (54; 100)
	OHR	19	48 (32; 64)	13	39 (22; 56)	6	100 (54; 100)
	CHR	13	33	8	24	5	83
	NEL	2	5	1	3	1	17

Punkt końcowy	ITT N=40		Subpopulacja: oporność na imatynib N=34		Subpopulacja: brak tolerancji imatynibu N=6		
	n	% (95% CI)†	n	% (95% CI)†	n	% (95% CI)†	
MiHR	4	10	4	12	0	0	
Ogółem ^^	MaHR	22	55	16	47	6	100
	OHR	26	65	20	59	6	100
	CHR	20	50	15	44	5	83
	NEL	2	5	1	3	1	17
	MiHR	4	10	4	12	0	0
	NR	14	35	14	41	0	0
	Odpowiedź cytogenetyczna						
MCyR	28	70 (54; 83)	22	65 (47; 80)	6	100 (54; 100)	
CCyR	20	50	15	44	5	83	
PCyR	8	20	7	21	1	17	
Inna CyR*	3	8	3	9	0	0	
Brak oceny**	9	23	9	27	0	0	

† 95% CI – jeśli podano w publikacji

^ Najlepsza odpowiedź hematologiczna utrzymująca się przez co najmniej 28 kolejnych dni

^^ Najlepsza odpowiedź hematologiczna odnotowana w trakcie terapii

* Z uwzględnieniem mniejszej i minimalnej CyR

** Pacjenci, u których nie przeprowadzono właściwej oceny cytogenetycznej w ramach badania

6.1.5.2. Czas do odpowiedzi i trwania odpowiedzi

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowane punkty końcowe (czas do odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7.
Mediana do wystąpienia odpowiedzi na leczenie oraz czasu trwania odpowiedzi, z podziałem na rodzaje odpowiedzi; DAZ 140 QD (Lilly 2010)

Punkt końcowy	Grupa	N	Mediana (95% CI) [mies.]
Odpowiedź hematologiczna			
Czas do MaHR	ITT	40	1,2 (0,9; 1,8)
Czas trwania MaHR	Pacjenci, u których wystąpiła MaHR	15	4,6 (3,7; 6,9)

Odpowiedź cytogenetyczna			
Czas do MCyR	ITT	40	1,0 (1,0; 1,3)
Czas trwania MCyR	Pacjenci, u których wystąpiła MCyR	28	4,1 (2,0; 4,6)
Czas do CCyR	ITT	40	b.d.
Czas trwania CCyR	Pacjenci, u których wystąpiła CCyR	20	4,3 (3,7; 6,9)

6.1.5.3. Analiza przeżycia

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowane punkty końcowe (przeżycie bez progresji choroby i przeżycie całkowite) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Mediana czasu przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji choroby DAZ 140 QD (Lilly 2010)

Punkt końcowy	Grupa	N	Mediana (95% CI) [mies.]
Czas PFS	ITT	40	4,0 (2,9; 5,6)
Czas OS	ITT	40	6,5 (4,6; 9,8)

Najczęściej (30% pacjentów) stwierdzaną przyczyną progresji choroby w grupie pacjentów leczonych dazatynibem w dawce 140 mg raz na dobę była utrata odpowiedzi hematologicznej.

6.1.6. Bezpieczeństwo

W badaniu *Lilly 2010* ocenie poddano częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem. Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 9.
Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem DAZ; DAZ 140 QD (Lilly 2010)

Punkt końcowy	Bez względu na stopień N=40	3/4 stopnia N=40
	n (%)	n (%)
Cytopenia		
Niedokrwistość	39 (100)	14 (35)
Leukocytopenia	33 (85)	21 (53)
Neutropenia	33 (85)	26 (67)

Małopłytkowość		36 (92)	28 (72)
Retencja płynów			
Retencja płynów ogółem		12 (30)	1 (3)
Wysięk opłucnowy		7 (18)	1 (3)
Obrzęk powierzchowny		7 (18)	0
Inne zdarzenia związane z retencją płynów	Ogółem	1 (3)	0
	Wodobrzusze	0	0
	Obrzęk uogólniony	1 (3)	0
	Wysięk osierdziowy	1 (3)	0
	Obrzęk płuc	0	0
Inne zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u $\geq 10\%$ pacjentów*			
Biegunka		14 (35)	2 (5)
Nudności		11 (28)	1 (3)
Wymioty		8 (20)	0
Zakażenie		7 (18)	3 (8)
Krwotok	Ogółem	6 (15)	2 (5)
	Krwawienie z przewodu pokarmowego	2 (5)	2 (5)
	Krwawienie w ośrodkowym układzie nerwowym	0	0
	Inne	4 (10)	0
Gorączka		6 (15)	0
Gorączka neutropeniczna		5 (13)	5 (13)
Bóle kostno-mięśniowe		5 (13)	0
Duszność		4 (10)	1 (3)
Zmęczenie		4 (10)	0
Zapalenie żołądka		4 (10)	1 (3)
Bóle głowy		4 (10)	0
Anoreksja		3 (8)	0
Rumień		2 (5)	0

*W dowolnej grupie badania, tj. DAZ 140 QD lub DAZ 70 BID

Najczęściej notowanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z zastosowanym leczeniem były: cytopenie (niedokrwistość, leukocytopenia, małopłytkowość i neutropenia), a wśród zdarzeń niepożądanych niehematologicznych: retencja płynów ogółem, biegunka, nudności i wymioty, wysięk opłucnowy, obrzęk powierzchowny i zakażenie. W przypadku cytopenii, większość przypadków miała ciężki przebieg (3 lub 4 stopień). Pozostałe zdarzenia niepożądane w większości były w 1. i 2. stopniu.

6.2. Dazatynib 70 mg BID, w ALL Ph+, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii

6.2.1. Włączone badania

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 3 prospektywne badania kliniczne, w których stosowano DAZ w monoterapii, w dawce 70 mg 2 razy dziennie, w populacji dorosłych pacjentów z ALL Ph+ w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii:

- *Lilly 2010* (NCT00123487, CA180-035) – badanie z randomizacją III fazy, porównujące dwa sposoby dawkowania DAZ (140 mg QD vs 70 mg BID) [11];
- *START-L* (NCT00101595, CA180-015) – jednoramienne badanie II fazy, w którym stosowano DAZ 70 mg BID [12-15];
- *Sakamaki 2009* – jednoramienne badanie I/II fazy, w którym stosowano DAZ 70 mg BID (populacja azjatycka) [16].

Poza chorymi z rozpoznaniem ALL Ph+ badania obejmowały również pacjentów z innymi rozpoznaniami (przewlekła białaczka szpikowa z chromosomem Philadelphia), ale w każdym z nich odrębnej analizie poddano wyniki dla poszukiwanej jednostki chorobowej. We wszystkich powyższych badaniach populację stanowili pacjenci wykazujący oporność lub nietolerancję imatynibu. W niniejszym przeglądzie uwzględniono wyłącznie wyniki uzyskane we właściwej populacji chorych (ALL Ph+, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii).

Zestawienie elementów metodyki oraz wyniki oceny wiarygodności badań włączonych do analizy przedstawia tabela poniżej.

Dazatynib (Sprycel®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii – analiza kliniczna

Tabela 10.
Charakterystyka badań; DAZ 70 BID (Lilly 2010, START-L, Sakamaki 2009)

Badanie		Lilly 2010	START-L	Sakamaki 2009
Ocena w skali Jadad		3/5	n.d.	n.d.
Podtyp wg AOTM		IIA	IVC	IVC
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe (44 ośrodki), międzynarodowe	Wieloośrodkowe (18 ośrodków), międzynarodowe	Wieloośrodkowe (Japonia)
Metodyka	typ badania	RCT, III fazy	Prospektywne, jednoramienne badanie II fazy	Prospektywne fazy I i II
	randomizacja	Zastosowano, blokowa (<i>permuted block</i>) ze stratyfikacją; warstwy: rozpoznanie (CML-AP, CML-BP, ALL Ph+) i status wcześniejszej terapii (oporność na imatynib, nietolerancja imatynibu)	nd	nd
	zaślepienie	Nie (<i>open-label</i>)	Nie (<i>open-label</i>)	Nie (<i>open-label</i>)
	hipoteza badawcza	Nie opisano hipotezy; z opisu metod statystycznych wynika, że zaplanowano statystyczny test różnicy DAZ 140 mg QD vs 70 mg BID* dla wybranych parametrów bezpieczeństwa, a statystyki dla PFS i OS przeprowadzono <i>post hoc</i> , wyłącznie w celach opisowych	Nie dotyczy (badanie opisowe, brak grupy kontrolnej)	Nie dotyczy (badanie opisowe, brak grupy kontrolnej)
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź hematologiczna (potwierdzona: MaHR, OHR, CHR, MiHR; ogółem: MaHR**, OHR, CHR, NEL, MiHR, NR) Odpowiedź cytogenetyczna (MCyR, CCyR, PCyR, mniejsza CyR, minimalna CyR, brak CyR) Czas do odpowiedzi (MaHR, MCyR, CCyR) i czas trwania odpowiedzi (MaHR, MCyR, CCyR - u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź) Analiza przeżycia: <ul style="list-style-type: none"> Czas przeżycia wolnego od progresji (PFS) 	<ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź hematologiczna (potwierdzona: MaHR, OHR, CHR, MiHR; ogółem: MaHR**, OHR**, CHR, NEL, MiHR, NR) Odpowiedź cytogenetyczna (MCyR, CCyR, PCyR, mniejsza CyR, minimalna CyR, brak CyR) Czas do odpowiedzi (MaHR, CCyR) i czas trwania odpowiedzi (MaHR, CCyR - u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź) Analiza przeżycia: <ul style="list-style-type: none"> Czas przeżycia wolnego od progresji (PFS) Przeżycie całkowite Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane związane ze 	<ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź hematologiczna** (potwierdzona: MaHR, CHR, MiHR, NEL) Odpowiedź cytogenetyczna (MCyR, CCyR, PCyR, mniejsza CyR, minimalna CyR) Czas do odpowiedzi (MaHR) Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leku (ogółem) Zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia wg CTCAE, wersja 3.0

Dazatynib (Sprycel®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii – analiza kliniczna

	<ul style="list-style-type: none"> - Czas przeżycia całkowitego (OS) • Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> - Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leku (ogółem) - Zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia wg CTCAE, wersja 3.0 	<p>stosowaniem leku (ogółem)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia wg CTCAE, wersja 3.0 	
Analiza ITT	Zachowana, analizę przeprowadzono w oparciu o populację pacjentów zakwalifikowanych do grup wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem	Nie zachowana, uwzględniono wyniki pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku	nd
Utrata pacjentów z badania	łącznie 41 (93%) w grupie DAZ 70 mg BID, w tym: 33 z powodu progresji choroby, 2 z powodu toksyczności DAZ, 6 z innych przyczyn	<p>W okresie obserwacji ≥ 8 mies (N=36) łącznie 27 (75%) pacjentów, w tym: 17 z powodu progresji choroby, 4 – zgon, 2 z powodu toksyczności leczenia, 3 zostało poddanych SCT, 1 z powodu pogorszenia stanu zdrowia (bez progresji choroby).</p> <p>Po 12 i 24 mies. obserwacji (N=46) w badaniu pozostało, odpowiednio, 11% i 2% pacjentów, przy czym w przypadku 52% i 57% leczenie przerwano z powodu progresji choroby. W okresie obserwacji ≥ 2 lat (N=46) u 9% przerwano leczenie z powodu toksyczności.</p>	1 pacjent podczas fazy I i 9 pacjentów (w tym 7 z ALL Ph+) podczas fazy II z powodu: niewystarczającej odpowiedzi na leczenie (6 pts) oraz zdarzeń niepożądanych (4 pts)
Źródła finansowania	<i>Bristol-Myers Squibb</i>	<i>Bristol-Myers Squibb</i>	<i>Bristol-Myers K.K.</i>
Publikacje do badania	Publikacja [11]	Publikacja [12] oraz późniejsze doniesienia konferencyjne [13-15]	Publikacja [16]
Komentarz	W publikacji przedstawiono wyniki dla 2-letniego okresu obserwacji.	<p>W publikacji [12] (2007 r.) przedstawiono wyniki <i>interim</i> dla co najmniej 8-miesięcznego okresu obserwacji (pacjenci włączeni w okresie 01-05.2005; N=36). W doniesieniach konferencyjnych z 2007 i 2008 r. przedstawiono wyniki dla większej liczby pacjentów (włączeni w okresie 01-07.2005; N=46): w co najmniej rocznym okresie obserwacji [13,14] i w co najmniej 2-letnim okresie obserwacji [15].</p> <p>W niniejszym przeglądzie uwzględniono wyniki publikacji pełnotekstowej [12] oraz wyniki z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (≥ 2 lat) [15].</p>	W publikacji przedstawiono wyniki dla 12-tygodniowego okresu obserwacji.

* W analizie klinicznej nie przedstawiano wyników dotyczących różnicy pomiędzy DAZ 140 QD a DAZ 70 BID, ponieważ interwencja DAZ 70 BID nie została zdefiniowana jako komparator dla interwencji wnioskowanej (DAZ 140 QD)

** I-rzędowy punkt końcowy

Przeprowadzona ocena heterogeniczności klinicznej w odniesieniu do populacji pacjentów zakwalifikowanych do analizowanych prób klinicznych oraz okresu leczenia i obserwacji wykazała niejednorodność w zakresie porównywanych parametrów. Analizowano również różnice pomiędzy badaniami pod względem metodologicznym, również stwierdzając heterogeniczność. W związku z powyższym nie przeprowadzono agregacji wyników, które przedstawiono dla każdego badania oddzielnie.

6.2.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań *Lilly 2010*, *START-L* i *Sakamaki 2009* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11.
Kryteria selekcji pacjentów; DAZ 70 BID (*Lilly 2010*, *START-L*, *Sakamaki 2009*)

	<i>Lilly 2010</i>	<i>START-L</i>	<i>Sakamaki 2009</i>
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia Pierwotna lub nabyta oporność hematologiczna na imatynib lub nietolerancja imatynibu* <p>Oporność na imatynib definiowano jako progresję choroby lub brak odpowiedzi na leczenie imatynibem w dawce ≥ 600 mg/dzień (lub 400-600 mg/dzień jeśli pacjent nie tolerował dawek ≥ 600 mg/dzień) po minimum 4 tyg. terapii. Nawrót blastów podczas terapii był traktowany jako progresja choroby.</p> <p>Nietolerancję imatynibu stwierdzano w sytuacji wystąpienia tolerancji dawek poniżej 400 mg/dzień lub toksyczności prawdopodobnie związanej z imatynibem w dawce 400 mg/dzień lub niższych niż te, które stanowiły przyczynę przerwania leczenia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat Ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia (lub genem BCR-ABL) Oporność lub nietolerancja imatynibu <ul style="list-style-type: none"> Wcześniejsze leczenie standardową chemioterapią jako indukcja lub konsolidacja Prawidłowa czynność wątroby i nerek Sprawność w skali ECOG: ≤ 2 <p>Oporność na imatynib definiowano jako progresję choroby lub brak odpowiedzi na leczenie imatynibem w dawce ≥ 600 mg/dzień (lub 400-600 mg/dzień jeśli pacjent nie tolerował dawek ≥ 600 mg/dzień) po minimum 4 tyg. terapii. Nawrót blastów podczas terapii był traktowany jako progresja choroby.</p> <p>Nietolerancję imatynibu stwierdzano w sytuacji wystąpienia tolerancji dawek poniżej 400 mg/dzień lub toksyczności prawdopodobnie związanej z imatynibem w dawce 400 mg/dzień lub niższych niż te, które stanowiły przyczynę przerwania leczenia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Wiek 20-75 lat Ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia <i>lub</i> przewlekła białaczka szpikowa w fazie CP (<i>chronic phase</i>), AP/BC (<i>accelerated phase/blast crisis</i>) Oporność lub nietolerancja imatynibu lub innego wcześniejszego leczenia (w przypadku ALL Ph+) <p>Oporność pacjentów z ALL Ph+ definiowano jako brak odpowiedzi CHR w ciągu co najmniej 2 tygodni po rozpoczęcia leczenia lub progresji choroby od czasu wystąpienia CHR.</p> <p>Nietolerancję na wcześniejszą terapię definiowano jako wystąpienie toksyczności niehematologicznej w stopniu 3. lub wyższym, toksyczności hematologicznej stopniu 4., które utrzymywały się przez ponad 7 dni lub jeśli leczenie nie mogło być podane z innych przyczyn.</p>

Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Nie podano 	<ul style="list-style-type: none"> Wcześniejsze leczenie dazatynibem Leczenie imatynibem do 7 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu Poważna lub niekontrolowana choroba kardiologiczna Poważne krwawienie nierzwiązane z ALL Ph+ w wywiadzie 	<ul style="list-style-type: none"> Nie podano
-----------------------------	--	--	--

*Autorzy badania *Lilly 2010* powołują się na definicje oporności i nietolerancji imatynibu podane w publikacji *Ottmann 2007* (badanie START-L) [12].

Do badania *Lilly 2010* w ramieniu DAZ 70 BID włączono 44 pacjentów obu płci (22 mężczyzn i 22 kobiety) z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia, u których zdiagnozowano oporność lub nietolerancję na wcześniej zastosowane leczenie. W momencie rozpoczęcia badania pacjenci mieli 15-80 lat. 25% chorych przeszło wcześniej przeszczep komórek macierzystych, 96% było leczonych wcześniej chemioterapią. W większości przypadków (ponad 78%) notowano oporność na imatynib, pozostali charakteryzowali się nietolerancją na ten inhibitor TKI.

Do próby klinicznej *START-L* zakwalifikowano 46 chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Philadelphia, u których zdiagnozowano oporność (ponad 90%) lub nietolerancję na imatynib u pozostałych pacjentów. Do badania włączono pacjentów obu płci (ponad 60% stanowili mężczyźni) w wieku 15-85 lat.

Do badania *Sakamaki 2009* włączono 54 pacjentów, w tym 13 z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia, 18 z przewlekłą białaczką szpikową w fazie CP (I faza badania), 12 z CP-CML (II faza) oraz 11 z AP/BC-CML. W niniejszej analizie uwzględniono wyniki dotyczące populacji ALL Ph+. U prawie 70% chorych z tym immunfenotypem białaczki obserwowano oporność na wcześniejsze leczenie (w tym imatynibem), u pozostałych zanotowano nietolerancję na wcześniejszą terapię. 65% pacjentów stanowili mężczyźni. Zakwalifikowani do badania pacjenci mieścili się przedziale wiekowym 29-70 lat.

Szczegółową charakterystykę pacjentów z ALL Ph+ włączonych do analizowanych prób klinicznych (*Lilly 2010*, *START-L*, *Sakamaki 2009*) przedstawiono w tabeli poniżej

Tabela 12.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów; DAZ 70 BID (*Lilly 2010*, *START-L*, *Sakamaki 2009*)

Parametr	<i>Lilly 2010</i>	<i>START-L</i> ††	<i>Sakamaki 2009</i>
	DAZ 70 BID	DAZ 70 BID	DAZ 70 BID^
Liczebność populacji	44	36*/46**	13
Wiek, mediana lat (zakres)	51,0 (15-80)	46 (15-85)/ 48 (b.d.)**	64 (29-70)
Mężczyźni, n (%)	22 (50)	23 (64)	35 (65)^^
Mutacja BCR-ABL, n/ogółem (%)	18/34 (53)	25/32 (78)/ 36‡ (78)**	4 (31)
Czas trwania choroby w miesiącach, mediana (zakres)	19,1 (4,6-181,9)	20 (3-97)/ 18 (3-163)**	13 (2-76)‡

Parametr		Lilly 2010	START-L††	Sakamaki 2009
		DAZ 70 BID	DAZ 70 BID	DAZ 70 BID [^]
Status względem imatynibu, n (%)	oporność pierwotna	3 (7)	34 (94)/ 44 (96)**	9 (69)
	oporność nabyta	31 (71)		
	nietolerancja	10 (23)	2 (6)	4 (31)
Wcześniejsze terapie inne niż imatynib, n (%)	przeszczepienie komórek macierzystych (SCT)	11 (25)	15 (42)/ 17 [‡] (37)**	3 (27)
	radioterapia	12 (27)	bd	bd
	chemioterapia	42 (96)	32 (89)	13 (100)
	interferon	3 (7)	3 (8)	0
Sprawność (ECOG)	0	14 (32)	≤2	bd
	1	20 (45)		
	2	10 (23)		
Liczba białych krwinek	Mediana (zakres) x10 ³ /mm ³	9,4 (1-126)	7,0 (0,7-211,0)	bd
	≥ 20 000/mm ³ , n (%)	13 (30)	11 (31)	
Liczba płytek krwi	Mediana (zakres)	73 (5-297)	53.5 (8,0-360,0)	bd
	>100 000/mm ³ , n (%)	28 (63)	11 (31) [‡]	
Komórki blastyczne w krwi obwodowej	Mediana (zakres), %	41 (0-92)	32 (0,0-100)	bd
	≥15%, n (%)	19 (43)	bd	
	≥30%, n (%)	bd	11 (31)	
Komórki blastyczne w szpiku, mediana (zakres), %		77 (0-100)	69 (0,0-100)	bd
Białaczka pozaszpikowa, n (%)		7 (18)	11 (31)	bd
Zajęcie OUN, n (%)		bd	5 (14)	bd
Liczba zajętych narządów [†]		7	bd	bd

[†]U niektórych pacjentów >1

^{††}Charakterystyka pacjentów opisanych w publikacji pełnotekstowej (N=36) [12], o ile nie zaznaczono inaczej

* Populacja pacjentów włączonych do badanie w okresie 01-05.2005, opisana w publikacji pełnotekstowej [12]

** Populacja pacjentów włączonych do badanie w okresie 01-07.2005, opisana w abstrakcie konferencyjnym [15]

[‡] Obliczono na podstawie innych danych zawartych w publikacji

[^]przedstawiono charakterystykę pacjentów z ALL Ph+

^{^^}dla ogółu populacji (ALL PH+, CP-CML i AP/BC-CML)

6.2.3. Charakterystyka interwencji

W badaniu *Lilly 2010* w ramieniu DAZ 70 BID chorzy otrzymywali dazatynib doustnie, w dawce 70 mg dwa razy na dobę. Leczenie było kontynuowane do wystąpienia progresji, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania leczenia decyzją pacjenta lub badacza. Publikacja [11] opisuje wyniki obserwacji trwającej co najmniej 2 lata.

W próbie klinicznej *START-L* pacjenci otrzymywali dazatynib doustnie w dawce 70 mg dwa razy na dobę. Leczenie było kontynuowane do wystąpienia progresji, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody pacjenta na udział w badaniu lub wycofania leczenia zgodną decyzją pacjenta i badacza. Publikacja [12] opisuje wyniki obserwacji trwającej co najmniej 8 miesięcy.

W badaniu *Sakamaki 2009* chorym podawano dazatynib doustnie w dawce: (1) w czasie I fazy badania: 50, 70 lub 90 mg (pojedyncza dawka) 2 razy na dobę, (2) w II fazie badanie: dawka początkowa 70 mg BID. Okres badania wynosił 12 tygodni (w przypadku pacjentów z ALL Ph+).

Kluczowe elementy ocenianej interwencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13.
Charakterystyka interwencji; DAZ 70 BID (*Lilly 2010*, *START-L*, *Sakamaki 2009*)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Droga podania	Czas trwania interwencji
Lilly 2010	DAZ 70 BID	Dazatynib 70 mg 2 razy dziennie Dozwolone modyfikacje dawki: zwiększenie do 90 mg BID w przypadku niewystarczającej odpowiedzi i zmniejszenie do 50 mg BID, a następnie do 40 mg BID z powodu toksyczności	Doustnie	Do progresji, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania leczenia decyzją pacjenta lub badacza
START-L	DAZ 70 BID	Dazatynib 70 mg 2 razy dziennie Dozwolone modyfikacje dawki (po 1, 4-tygodniowym cyklu): zwiększenie do 100 mg BID w przypadku niewystarczającej odpowiedzi i zmniejszenie do 50 mg BID, a następnie do 40 mg BID z powodu toksyczności	Doustnie	Do progresji, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody pacjenta na udział w badaniu lub wycofania leczenia zgodną decyzją pacjenta i badacza
Sakamaki 2009	DAZ 70 BID	W czasie I fazy badania, dazatynib podawano dwa razy dziennie w dawkach 50, 70 lub 90 mg (pojedyncza dawka). Dawką początkową w II fazie badania było 70 mg BID	Doustnie	Faza I – 24 tygodnie. Faza II – 12 tygodni (dla ALL Ph+)

Szczegółowe zasady eskalacji dawki, redukcji dawki oraz przerywania leczenia oraz inne zasady leczenia określone protokołami badań włączonych do oceny DAZ 70 BID zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14.
Zasady zmiany dawki i przerywania leczenia; DAZ 70 BID (Lilly 2010, START-L, Sakamaki 2009)

Zmiana	Lilly 2010	START-L	Sakamaki 2009
Zwiększenie dawki DAZ	<p>Zwiększenie dawki DAZ do 90 mg BID było dozwolone w następujących przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> wzrost odsetka komórek blastycznych stwierdzonego w dwóch kolejnych ocenach hematologicznych, przeprowadzonych w odstępie co najmniej tygodniowym; brak sumarycznej odpowiedzi hematologicznej (OHR) w ciągu 1 miesiąca od rozpoczęcia leczenia; brak dużej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR) po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia; brak całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR) po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia; utrata sumarycznej odpowiedzi cytogenetycznej (OHR) uzyskanej w wyniku leczenia DAZ. 	<p>Zwiększenie dawki DAZ do 100 mg BID było dozwolone w następujących przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> wzrost odsetka komórek blastycznych stwierdzonego w dwóch kolejnych ocenach hematologicznych, przeprowadzonych w odstępie co najmniej tygodniowym; brak całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR) w ciągu 1 miesiąca od rozpoczęcia leczenia; brak całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR) po ≥ 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia; utrata odpowiedzi na leczenie DAZ. 	<p>Zwiększenie dawki DAZ dozwolone było w następujących przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> progresja choroby; wzrost odsetka blastów we krwi obwodowej, który odnotowano ≥ 1 tygodnia wcześniej; nie osiągnięto CHR mimo ≥ 4 tygodni leczenia
Zmniejszenie dawki DAZ	<p>Stopniowe zmniejszenie dawki DAZ, do 50, a następnie do 40 mg BID było dozwolone, jeżeli u pacjenta wystąpiła toksyczność niehematologiczna ≥ 2 stopnia lub bezwzględna liczba neutrofilów $< 500/\text{mm}^3$ i/lub liczba płytek $< 10\ 000/\text{mm}^3$ przez > 6 miesięcy oraz komórkowość szpiku kostnego $< 10\%$, z $< 5\%$ komórek blastycznych.</p>	<p>Stopniowe zmniejszenie dawki DAZ, do 50, a następnie do 40 mg BID lub przerwanie leczenia rozważano w przypadku wystąpienia toksyczności, stopniowanej wg kryteriów NCI CTC, wg następujących zasad:</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku wystąpienia niehematologicznego zdarzenia niepożądanego 2-4 st. o możliwym związku z DAZ leczenie przerywano do czasu powrotu do stanu wyjściowego lub nasilenia w st. 1. W przypadku pierwszego wystąpienia zdarzenia 2 st. DAZ powtórnie rozpoczynano w tej samej dawce; powtórzenia się tego samego zdarzenia – zmniejszano o jeden poziom; wystąpienia każdego kolejnego zdarzenia – zmniejszano 	<p>W fazie I badania zmniejszanie dawki DAZ następowało w przypadku wystąpienia toksyczności w postaci: (1) ≥ 3 stopień niehematologicznych zdarzeń niepożądanych, (2) 3-4 stopień wydłużenia odcinka QTc, (3) 4. stopień neutropenii w ciągu ostatnich ≥ 7 dni, (4) 4. stopień małopłytkowości, krwotoki wymagające przetoczeń płytek krwi i (5) inne toksyczności wymagające zmniejszenia dawki.</p> <p>W fazie II badania zwiększenie dawki DAZ następowało w sytuacji: (1) ≥ 2 stopień niehematologicznych AEs, (2) 4. stopień neutropenii jeśli gęstość komórek szpiku kostnego i odsetek blastów były sprawdzane ≥ 15 dni po rozpoczęciu leczenia</p>

<p>Przerwanie leczenia</p>	<p>Leczenie DAZ przerywano, jeżeli u chorego stwierdzono bezwzględna liczbę neutrofilów $<500/\text{mm}^3$ i/lub liczbę płytek $<10\ 000/\text{mm}^3$ przez >6 miesięcy oraz komórkowość szpiku kostnego $>10\%$, z $>5\%$ komórek blastycznych, jak również w przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi posocznicy.</p>	<p>o kolejny poziom;</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku wystąpienia zdarzenia niepożądanego 3 st. dawkę DAZ zredukowano o 1 poziom po pierwszym wystąpieniu i o 2. poziom po powtórzeniu się zdarzenia (kolejne zdarzenia 2 lub 3 stopnia – kontynuacja leczenia do decyzji badacza i sponsora); • Wystąpienie toksyczności niehematologicznej 4 st. lub toksyczności narządowej ≥ 3 st. związanej z DAZ lub $\text{QTc} \geq 530$ ms. powodowało trwałe przerwanie leczenia; • Zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia w związku z toksycznością hematologiczną rozpatrywano w oparciu o komórkowość szpiku i obecność lub brak obecności komórek blastycznych, po 14 dniach leczenia, wyłącznie w przypadku wystąpienia neutropenii 4 st. (bezwzględna liczba neutrofilów $<500/\text{mm}^3$). Leczenie wznawiano w tej samej dawce po wystąpieniu pierwszego, a obniżano o 1. poziom po kolejnym wystąpieniu zdarzenia (przy 4. wystąpieniu neutropenii 4 st. decyzja o dalszym zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia była podejmowana przez badacza lub sponsora). Wymagano wznowienia leczenia w okresie 21 dni od rozpoczęcia przerwy w podawaniu leku. 	<p>Wystąpienie toksyczności w postaci: (1) ≥ 3 stopień niehematologicznych zdarzeń niepożądanych, (2) 3-4 stopień wydłużenia odcinka QTc, (3) 4. Stopień neutropenii w ciągu ostatnich ≥ 7 dni, (4) 4. stopień małopłytkowości, krwotoki wymagające przetoczeń płytek krwi i (5) inne toksyczności wymagające zaprzestania leczenia.</p>
<p>Monitorowanie</p>	<p>Po podaniu ostatniej dawki pacjentów obserwowano przez kolejnych 30 dni lub do ustąpienia objawów nadmiernej toksyczności (jeżeli trwało to dłużej). Wizyty kontrolne miały miejsce co co najmniej 4 tygodnie, do czasu ustąpienia wszystkich objawów toksyczności leczenia zastosowanego w badaniu (powrót do stanu wyjściowego lub toksyczność 1 stopnia), stabilizacji stanu chorego lub uznania toksyczności za nieodwracalną.</p>	<p>Po podaniu ostatniej dawki pacjentów obserwowano przez kolejnych 30 dni lub do ustąpienia objawów nadmiernej toksyczności (jeżeli trwało to dłużej). Wizyty kontrolne miały miejsce co co najmniej 4 tygodnie, do czasu ustąpienia wszystkich objawów toksyczności leczenia zastosowanego w badaniu (powrót do stanu wyjściowego lub toksyczność 1 stopnia), stabilizacji stanu chorego lub uznania toksyczności za nieodwracalną.</p>	<p>Po zakończeniu obserwacji (12 tygodni w przypadku pacjentów z ALL Ph+) planowana była kontynuacja leczenia w postaci fazy <i>extension</i>.</p>

Inne leki/ terapię	<p>Nie było dozwolone stosowanie innych terapii niż leczenie dazatynibem, z wyjątkiem hydroksymocznika, w przypadku podwyższonej liczby białych krwinek.</p> <p>Dozwolone było stosowanie czynników stymulujących wzrost kolonii i rekombinowanej erytropoetyny (decyzja badacza).</p> <p>Dozwolone było przetoczenie płytek krwi (w przypadku wystąpienia wskazań).</p>	<p>Nie było dozwolone stosowanie innych terapii niż leczenie dazatynibem, z wyjątkiem anagrelidu (przy liczbie płytek $\geq 700\ 000/\text{mm}^3$) i hydroksymocznika (maks. 2 tyg., przy liczbie białych krwinek $> 50\ 000/\text{mm}^3$).</p> <p>Dozwolone było stosowanie czynników stymulujących wzrost kolonii i rekombinowanej erytropoetyny (decyzja badacza).</p> <p>U chorych z zajęciem OUN dozwolone było stosowanie chemioterapii dokałowo (ARA-C, metotreksat lub deksametazon).</p>	<p>Nie było dozwolone stosowanie innych leków przeciwnowotworowych niż terapia dazytnibem, z wyjątkiem krótkiego okresu (≤ 14 dni) podawania hydroksykarbamidu u pacjentów, u których liczba białych krwinek wynosiła $> 50000/\text{mm}^3$.</p>
-------------------------------	--	--	--

Poniżej w tabeli zestawiono informacje o przeciętnych dawkach i czasie trwania leczenia, w okresie obserwacji badań.

Tabela 15.
Charakterystyka interwencji w okresie obserwacji badań; DAZ 70 BID (Lilly 2010, START-L, Sakamaki 2009)

Parametr	Lilly 2010	START-L	Sakamaki 2009
Okres obserwacji	≥ 2 lat	≥ 8 mies.†/ ≥ 2 lat††	12 tygodni
Dzienna dawka, mediana (zakres) [mg]	138 (b.d.)	b.d.	96,20 (46,5-179,5) w fazie I* 99,05 (44,7-141,8) w fazie II*
Czas leczenia, mediana (zakres) [mies.]	2,5 (b.d.)	3,2 (0,2-11,0)	11 tygodni (b.d)
Zwiększenie dawki, n (%)	13 (30)	b.d.	1 [^] (8**)
Zmniejszenie dawki, n (%)	10 (23)	b.d.	5 (38**)
Przerwanie podawania leku, n (%)	15 (34)	b.d.	7 ^{^^} (54)**

†wyniki opublikowane

††wyniki z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (opisane wyłącznie w abstrakcie konferencyjnym)

*dane dla ogółu pacjentów włączonych do badania (ALL Ph+, CP-CML, AP/BC-CML)

**obliczone na podstawie dostępnych danych; dotyczy II fazy badania

[^]z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie

^{^^}z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie i/lub zdarzeń niepożądanych

6.2.4. Punkty końcowe

Skuteczność DAZ 70 BID w badaniu *Lilly 2010* oceniano na podstawie odpowiedzi hematologicznej (pierwszorzędowy punkt końcowy: duża odpowiedź hematologiczna) i cytogenetycznej. Opisano również przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS).

Odpowiedzi hematologiczne oceniano na podstawie całkowitej liczby krwinek u wszystkich chorych w ciągu 72 godzin od rozpoczęcia leczenia, cotygodniowo w tygodniach 1-6, w tyg. 8. i 12., a następnie co miesiąc. Odpowiedź hematologiczną uznawano za potwierdzoną, jeżeli przyjęte kryteria definicyjne były spełnione konsekwentnie, przez co najmniej 28 dni. Dwie kolejne oceny wskazujące na brak odpowiedzi w tym okresie interpretowano jako brak odpowiedzi hematologicznej, natomiast pojedyncza ocena wskazująca na brak odpowiedzi nie wykluczała możliwości stwierdzenia odpowiedzi. Odpowiedzi nie spełniające definicji (patrz: Tabela 5) żadnej z określonych rodzajów odpowiedzi rejestrowano jako niepotwierdzoną odpowiedź hematologiczną.

Odpowiedź cytogenetyczną oceniano w materiale z biopsji, wykonywanej przez pierwsze 3 miesiące co miesiąc, a następnie w odstępach 3-miesięcznych. Do dokonania oceny wymagano analizy co najmniej 20 komórek w etapie metafazy.

Zdarzenia niepożądane oceniano co tydzień w pierwszych 8. tygodniach leczenia, a następnie co 2 tygodnie i klasyfikowano zgodnie z kryteriami CTCAE, wersja 3.0. W publikacji opisano zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym lekiem (*Drug-related adverse events*) – ogółem oraz 3 lub 4 stopnia nasilenia.

Skuteczność DAZ 70 BID w badaniu *START-L* oceniano na podstawie odpowiedzi hematologicznej (pierwszorzędowe punkt końcowy: duża odpowiedź hematologiczna i sumaryczna odpowiedź hematologiczna) i cytogenetycznej. Opisano również przeżycie wolne od progresji (PFS).

Odpowiedzi hematologiczne powinny utrzymywać się przez okres ≥ 4 tygodni bez jednoczesnego podawania anagrelidu lub hydroksymocznika. Czas trwania odpowiedzi hematologicznej od dnia, w którym kryteria odpowiedzi zostały spełnione aż do momentu przerwania leczenia z powodu progresji lub wystąpienia zgonu, lub do dnia ostatniej oceny hematologicznej. Wśród pacjentów, którzy osiągnęli MaHR lub MiHR, progresja była definiowana jako niespełnienie kryteriów tych odpowiedzi w okresie 2 tygodni leczenia dazatynibem oraz jako brak zmniejszenia poziomów blastów we krwi obwodowej lub szpiku kostnym w okresie 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia dazatynibem w maksymalnej dawce.

Zdarzenia niepożądane oceniano co tydzień przez pierwsze 8 tygodni leczenia, a następnie co drugi tydzień podczas dalszej terapii. Toksyczność oceniano zgodnie z definicjami NCI CTC wersja 3.0, zgodnie z którą zdarzenia niepożądane stopnia 1. i 2. klasyfikowano jako łagodne lub umiarkowane, natomiast stopnia 3. i 4. jako ciężkie.

Skuteczność DAZ 70 BID w badaniu *Sakamaki 2009* oceniano na podstawie odpowiedzi hematologicznej (pierwszorzędowe punkt końcowy) i cytogenetycznej.

Podczas I fazy badania, w okresie pierwszych 4 tygodni oceny morfologii krwi obwodowej dokonywano co tydzień, w późniejszym okresie oraz fazie II co 4 tygodnie. Ocenę stanu szpiku

kostnego przeprowadzano w momencie zakończenia badania. Odpowiedź cytogenetyczną oceniano za pomocą testu G-band dla szpiku kostnego oraz przy użyciu fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) dla próbek krwi obwodowej i szpiku kostnego, na początku badania i po jego zakończeniu (12 tydzień w przypadku pacjentów z ALL Ph+). Zdarzenia niepożądane oceniano zgodnie z kryteriami NCI CTC wersja 3.0.

Szczegółowe zestawienie punktów końcowych i ich definicji, przyjętych w badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych; (Lilly 2010, START-L, Sakamaki 2009)

Punkt końcowy	Lilly 2010		START-L		Sakamaki 2009	
	Definicja	Sposób przedst. wyników	Definicja	Sposób przedst. wyników	Definicja	Sposób przedst. wyników
Odpowiedź hematologiczna						
Duża odpowiedź hematologiczna (MaHR)	Uzyskanie całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR) lub brak objawów białaczki (NEL)	n, % (95% CI)	Najlepsza CHR lub NEL	n, %	Uzyskanie całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR) lub brak objawów białaczki (NEL)	n, %
Sumaryczna odpowiedź hematologiczna (OHR)	Uzyskanie CHR, NEL lub mniejszej odpowiedzi hematologicznej (MiHR).	n, % (95% CI)	Najlepsza CHR, NEL lub MiHR	n, %	nd	nd
Całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR)	<ul style="list-style-type: none"> Liczba białych krwinek \leq górnej granicy normy w ośrodku Bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1000/\text{mm}^3$ Płytki $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ Brak komórek blastycznych lub promielocytów we krwi obwodowej Komórki blastyczne w szpiku $\leq 5\%$ $< 5\%$ mielocytów i metamielocytów we krwi obwodowej Bazofile we krwi obwodowej $< 20\%$ Brak zajęcia narządów lub tkanek pozaszpikowych (w tym hepatomegalii lub splenomegalii)* 	n, %	<ul style="list-style-type: none"> Liczba białych krwinek \leq górnej granicy normy w ośrodku Bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1000/\text{mm}^3$ Płytki $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ Brak komórek blastycznych lub promielocytów we krwi obwodowej Komórki blastyczne w szpiku $\leq 5\%$ $< 5\%$ mielocytów i metamielocytów we krwi obwodowej Bazofile we krwi obwodowej $< 20\%$ Brak zajęcia narządów lub tkanek pozaszpikowych (w tym hepatomegalii lub splenomegalii) 	n, %	<ul style="list-style-type: none"> Liczba białych krwinek \leq górnej granicy normy w ośrodku Liczba neutrofilów $\geq 1000/\text{mm}^3$ Płytki $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ Brak komórek blastycznych lub promielocytów we krwi obwodowej Komórki blastyczne w szpiku $< 5\%$ $< 5\%$ mielocytów i metamielocytów we krwi obwodowej Bazofile we krwi obwodowej $< 20\%$ Brak zajęcia narządów lub tkanek pozaszpikowych (w tym hepatomegalii lub splenomegalii) 	n, %
Brak objawów białaczki (NEL)	<ul style="list-style-type: none"> Liczba białych krwinek \leq górnej granicy normy w ośrodku Brak komórek blastycznych 	n, %	<ul style="list-style-type: none"> Liczba białych krwinek \leq górnej granicy normy w ośrodku Brak komórek blastycznych lub promielocytów we krwi 	n, %	<ul style="list-style-type: none"> Liczba białych krwinek \leq górnej granicy normy w ośrodku Brak komórek 	n, %

Punkt końcowy	Lilly 2010		START-L		Sakamaki 2009	
	Definicja	Sposób przedst. wyników	Definicja	Sposób przedst. wyników	Definicja	Sposób przedst. wyników
	lub promielocytów we krwi obwodowej <ul style="list-style-type: none"> • Komórki blastyczne w szpiku $\leq 5\%$ • $< 5\%$ mielocytów i metamielocytów we krwi obwodowej • Brak zajęcia narządów lub tkanek pozaszpikowych (w tym hepatomegalii lub splenomegalii) • Bazofile we krwi obwodowej $< 20\%$ i ≥ 1 z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> - liczba płytek $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$ i $> 100\ 000/\text{mm}^3$ - całkowita liczba neutrofilów $> 500/\text{mm}^3$ i $< 1000/\text{mm}^3$* 		obwodowej <ul style="list-style-type: none"> • Komórki blastyczne w szpiku $\leq 5\%$ • $< 5\%$ mielocytów i metamielocytów we krwi obwodowej • Brak zajęcia narządów lub tkanek pozaszpikowych (w tym hepatomegalii lub splenomegalii) • Bazofile we krwi obwodowej $< 20\%$ i ≥ 1 z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> - liczba płytek $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$ i $> 100\ 000/\text{mm}^3$ - całkowita liczba neutrofilów $> 500/\text{mm}^3$ i $< 1000/\text{mm}^3$ 		blastycznych lub promielocytów we krwi obwodowej <ul style="list-style-type: none"> • Komórki blastyczne w szpiku $< 5\%$ • $< 5\%$ mielocytów i metamielocytów we krwi obwodowej • Brak zajęcia narządów lub tkanek pozaszpikowych (w tym hepatomegalii lub splenomegalii) • Bazofile we krwi obwodowej $< 20\%$ • Liczba płytek $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$ i $< 100\ 000/\text{mm}^3$ • całkowita liczba neutrofilów $\geq 500/\text{mm}^3$ i $< 1000/\text{mm}^3$ 	
Mniejsza odpowiedź hematologiczna (MiHR)	<ul style="list-style-type: none"> • $< 15\%$ komórek blastycznych w szpiku kostnym i krwi obwodowej • $< 30\%$ komórek blastycznych i promielocytów w szpiku i $< 30\%$ komórek blastycznych i promielocytów we krwi obwodowej • $< 20\%$ bazofilów we krwi obwodowej • Brak zajęcia narządów lub tkanek pozaszpikowych, poza śledzioną i wątrobą* 	n, %	<ul style="list-style-type: none"> • $< 15\%$ komórek blastycznych w szpiku kostnym i krwi obwodowej • $< 30\%$ komórek blastycznych i promielocytów w szpiku i $< 30\%$ komórek blastycznych i promielocytów we krwi obwodowej • $< 20\%$ bazofilów we krwi obwodowej • Brak zajęcia narządów lub tkanek pozaszpikowych, poza śledzioną i wątrobą 	n, %	<ul style="list-style-type: none"> • $< 15\%$ komórek blastycznych w szpiku kostnym i krwi obwodowej • $< 30\%$ komórek blastycznych i promielocytów w szpiku i $< 30\%$ komórek blastycznych i promielocytów we krwi obwodowej • $< 20\%$ bazofilów we krwi obwodowej • Brak zajęcia narządów lub tkanek pozaszpikowych, poza śledzioną i wątrobą 	n, %
Brak odpowiedzi hematologicznej (NR)	Bezwzględna liczba neutrofilów $< 500/\text{mm}^3$ lub płytek krwi $< 20\ 000/\text{mm}^3$	n, %	<i>Nie podano definicji</i>	n, %	nd	nd

Punkt końcowy	Lilly 2010		START-L		Sakamaki 2009	
	Definicja	Sposób przedst. wyników	Definicja	Sposób przedst. wyników	Definicja	Sposób przedst. wyników
Czas do MaHR	<i>Nie podano szczegółowej definicji</i> Szacowano metodą Kaplana-Meiera	mediana (95% CI)	<i>Nie podano szczegółowej definicji</i> Szacowano metodą Kaplana-Meiera	mediana (95% CI)	<i>Nie podano definicji</i>	mediana
Czas trwania MaHR	Czas od pierwszego dnia, w którym zostały spełnione kryteria odpowiedzi do dnia przerwania leczenia z powodu progresji choroby lub zgonu Szacowano metodą Kaplana-Meiera	mediana (95% CI)	Czas od pierwszego dnia, w którym zostały spełnione kryteria odpowiedzi do dnia przerwania leczenia z powodu progresji choroby, zgonu lub ostatniej oceny hematologicznej	mediana (95% CI)	nd	nd
Odpowiedź cytogenetyczna						
Duża odpowiedź cytogenetyczna (MCyR)	Uzyskanie całkowitej (CCyR) lub częściowej (PCyR) odpowiedzi cytogenetycznej	n, % (95% CI)	Uzyskanie całkowitej (CCyR) lub częściowej (PCyR) odpowiedzi cytogenetycznej	n, %	Uzyskanie całkowitej (CCyR) lub częściowej (PCyR) odpowiedzi cytogenetycznej	n, %
Całkowita odpowiedź cytogenetyczna (CCyR)	0% metafaz Ph+	n, %	0% metafaz Ph+	n, %	0% komórek z Ph+w szpiku kostnym	n, %
Częściowa odpowiedź cytogenetyczna (PCyR)	>0-35% metafaz Ph+	n, %	>0-35% metafaz Ph+	n, %	0% komórek z Ph+w szpiku kostnym	n, %
Mniejsza odpowiedź cytogenetyczna (Mniejsza CyR)	>35-65% metafaz Ph+	n, %	>35-65% metafaz Ph+	n, %	>35-65% komórek z Ph+w szpiku kostnym	n, %
Minimalna odpowiedź cytogenetyczna (Minimalna CyR)	>65-95% metafaz Ph+	n, %	>65-95% metafaz Ph+	n, %	>65-95% komórek z Ph+w szpiku kostnym	n, %
Brak odpowiedzi cytogenetycznej (Brak CyR)	>95-100% metafaz Ph+	n, %	>95-100% metafaz Ph+	n, %	>95-100% komórek z Ph+w szpiku kostnym	n, %

Dazatynib (Sprycel®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii – analiza kliniczna

Punkt końcowy	Lilly 2010		START-L		Sakamaki 2009	
	Definicja	Sposób przedst. wyników	Definicja	Sposób przedst. wyników	Definicja	Sposób przedst. wyników
Czas do MCyR	<i>Nie podano szczegółowej definicji</i> Szacowano metodą Kaplana-meiera	mediana (95% CI)	nd	nd	nd	nd
Czas trwania MCyR	<i>Nie podano szczegółowej definicji</i> Szacowano metodą Kaplana-meiera	mediana (95% CI)	nd	nd	nd	nd
Analiza przeżycia						
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	<p>Czas, jaki upłynął od randomizacji do progresji choroby, zgonu lub przerwania leczenia z powodu progresji. Progresję stwierdzano, jeżeli po rozpoczęciu leczenia maksymalną dawką DAZ zostało spełnione ≥ 1 z następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W ciągu 2 kolejnych tygodni nie zostały spełnione kryteria najlepszej potwierdzonej OHR • W ciągu 4 tygodni nie nastąpiło zmniejszenie poziomu komórek blastycznych we krwi obwodowej lub szpiku kostnym względem stanu wyjściowego • W ciągu 2 tygodni nastąpił $\geq 50\%$ wzrost liczby komórek blastycznych we krwi obwodowej • Nastąpił zgon bez wcześniejszego stwierdzenia progresji choroby <p>Szacowano metodą Kaplana-meiera</p>	mediana (95% CI)	<p><i>Nie podano szczegółowej definicji PFS</i></p> <p>Progresję zdefiniowano jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niespełnienie kryteriów MaHR lub MiHR w żadnej z przeprowadzonych ocen w ciągu 2 kolejnych tygodni leczenia DAZ (u chorych, u których MaHR lub MiHR wystąpiła) lub • brak zmniejszenia poziomu komórek blastycznych we krwi obwodowej lub szpiku kostnym względem stanu wyjściowego w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia DAZ w maksymalnej dawce. 	mediana	nd	nd

Dazatynib (Sprycel®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii – analiza kliniczna

Punkt końcowy	Lilly 2010		START-L		Sakamaki 2009	
	Definicja	Sposób przedst. wyników	Definicja	Sposób przedst. wyników	Definicja	Sposób przedst. wyników
Przeżycie całkowite (OS)	Czas, jaki upłynął od randomizacji do zgonu Szacowano metodą Kaplana-meiera	mediana (95% CI)	Odsetek pacjentów, którzy przeżyli w okresie obserwacji (wyłącznie w doniesieniu konferencyjnym)	n, %	nd	nd
Bezpieczeństwo						
Zdarzenia niepożądane	Zdarzenia niepożądane oceniano co tydzień w pierwszych 8. tygodniach leczenia, a następnie co 2 tygodnie i klasyfikowano zgodnie z kryteriami CTCAE, wersja 3.0. W publikacji opisano zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym lekiem (<i>Drug-related adverse events</i>) – ogółem oraz 3 lub 4 stopnia nasilenia.	n, %	Zdarzenia niepożądane oceniano co tydzień w pierwszych 8. tygodniach leczenia, a następnie co 2 tygodnie i klasyfikowano zgodnie z kryteriami NCI CTC, wersja 3.0 (st. 1-2 – łagodne do umiarkowanych; st. 3-4 – ciężkie)	n, %	Zdarzenia niepożądane oceniano zgodnie z kryteriami CTCAE wersja 3.0	n, %

*Definicja wg publikacji *Ottmann 2007* (badanie *START-L*) [12], na którą powołują się autorzy badania *Lilly 2010*

6.2.5. Skuteczność

6.2.5.1. Odpowiedź na leczenie

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowany punkt końcowy (odpowiedź na leczenie) przedstawiono z podziałem na wyniki uzyskane w długotrwałej obserwacji (≥ 2 lata) i obserwacji o średnim czasie trwania (≥ 8 mies. i 12 tyg.).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki uzyskane w długotrwałej obserwacji (, w badaniach *Lilly 2010* i *START-L* (doniesienie konferencyjne).

Tabela 17.
Liczba i odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, z podziałem na rodzaje odpowiedzi, długotrwała obserwacja (≥ 2 lata); DAZ 70 BID (*Lilly 2010*, *START-L*)

Punkt końcowy	<i>Lilly 2010</i> (ITT) N=44		<i>START-L</i> [abstrakt] N=46			
	n	% (95% CI)†	n	% (95% CI)†		
Odpowiedź hematologiczna						
Najlepsza potwierdzona MaHR[^]	14	32 (19; 48) [^]	bd			
Najlepsza potwierdzona OHR[^]	18	41 (26; 57) [^]				
Najlepsza potwierdzona CHR[^]	11	25 [^]				
Najlepsza potwierdzona NEL[^]	3	7 [^]				
Najlepsza potwierdzona MiHR[^]	4	9 [^]				
MaHR	19	43	bd			
OHR	23	52				
CHR	15	38			16 ^{&}	35
NEL	4	9				
MiHR	4	9				
NR	21	48	bd			
Odpowiedź cytogenetyczna						
MCyR	23	52 (37; 68)			26 ^{&}	56
CCyR	17	39			25 ^{&}	54
PCyR	6	14			bd	
Inna CyR*	3	7				
Brak CyR	nd	nd				

Punkt końcowy	Lilly 2010 (ITT) N=44		START-L [abstrakt] N=46	
	n	% (95% CI)†	n	% (95% CI)†
Brak oceny**	18	41		

† 95% CI – jeśli podano w publikacji

^ Odpowiedź hematologiczna utrzymująca się przez co najmniej 28 kolejnych dni

* Z uwzględnieniem mniejszej i minimalnej CyR

** Pacjenci, u których nie przeprowadzono właściwej oceny cytogenetycznej w ramach badania

& Obliczono na podstawie innych danych zawartych w publikacji

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki uzyskane w obserwacji o średnim czasie trwania, 8 mies. w badaniu START-L (opublikowane wyniki analizy *interim*) i 12 tygodni w badaniu *Sakamaki 2009*.

Tabela 18.
Liczba i odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, z podziałem na rodzaje odpowiedzi, średni czas trwania obserwacji (≥8 mies. i 12 tyg.); DAZ 70 BID (START-L, Sakamaki 2009)

Punkt końcowy	START-L N=36		Sakamaki 2009 N=13	
	n	% (95% CI)†	n	% (95% CI)†
Odpowiedź hematologiczna				
Najlepsza potwierdzona MaHR[^]	15	42	5	38
Najlepsza potwierdzona OHR[^]	18	50	nd	nd
Najlepsza potwierdzona CHR[^]	12	33	1	8
Najlepsza potwierdzona NEL[^]	3	8	4	31
Najlepsza potwierdzona MiHR[^]	3	8	4	31
MaHR	nd	nd	nd	nd
OHR	nd	nd	nd	nd
CHR	nd	nd	nd	nd
NEL	nd	nd	nd	nd
MiHR	nd	nd	nd	nd
NR	18	50	nd	nd
Odpowiedź cytogenetyczna				
MCyR	0	0#	7	54
CCyR	21	58#	6	46
PCyR	0	0#	1	8

Punkt końcowy	START-L N=36		Sakamaki 2009 N=13	
	n	% (95% CI)†	n	% (95% CI)†
Inna CyR*	1	3	0	0
Brak CyR	0	0	0	0
Brak oceny**	14	39	nd	nd

† 95% CI – jeśli podano w publikacji

^ Odpowiedź hematologiczna utrzymująca się przez co najmniej 28 kolejnych dni

‡ Najlepsza potwierdzona odpowiedź cytogenetyczna

* Z uwzględnieniem mniejszej i minimalnej CyR

** Pacjenci, u których nie przeprowadzono właściwej oceny cytogenetycznej w ramach badania

6.2.5.2. Czas do odpowiedzi i trwania odpowiedzi

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowane punkty końcowe (czas do odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19.

Mediana do wystąpienia odpowiedzi na leczenie oraz czasu trwania odpowiedzi, z podziałem na rodzaje odpowiedzi; DAZ 70 BID (Lilly 2010, START-L, Sakamaki 2009)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Grupa	N	Mediana (95% CI)
Odpowiedź hematologiczna					
Lilly 2010	Czas do MaHR	≥2 lat	ITT	44	1,0 mies. (1,0; 2,8)
	Czas trwania MaHR		Pacjenci, u których wystąpiła MaHR	14	11,5 mies. (4,6; nd)
START-L	Czas do MaHR	≥8 mies.	bd	15	1,8 mies. (bd)
	Czas trwania MaHR		Pacjenci, u których wystąpiła MaHR	15	bd (1,9; 8,7) mies.
Sakamaki 2009	Czas do MaHR	12 tyg.	bd	13	57 dni (bd) ~1,9 mies (bd)*
Odpowiedź cytogenetyczna					
Lilly 2010	Czas do MCyR	≥2 lat	ITT	44	1,0 mies. (1,0; 1,2)
	Czas trwania MCyR		Pacjenci, u których wystąpiła MCyR	23	4,4 mies. (1,7; 6,3)
	Czas do CCyR		ITT	44	bd
	Czas trwania CCyR		Pacjenci, u których wystąpiła CCyR	17	5,5 mies. (3,3; 13,4)

START-L [abstrakt]	Czas do MCyR		bd	bd	29 dni (b.d.) ~1 mies. (bd)
	Czas trwania MCyR		Pacjenci, u których wystąpiła MCyR	26	6,3 mies. (b.d.)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

6.2.5.3. Analiza przeżycia

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowane punkty końcowe (przeżycie bez progresji choroby i przeżycie całkowite) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20.
Mediana czasu przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji choroby DAZ 70 BID (Lilly 2010, START-L)

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji	Grupa	N	Mediana (95% CI) [mies.]
Lilly 2010	Czas PFS	≥2 lat	ITT	44	3,1 [†] (2,0; 4,2)
	Czas OS		ITT	44	9,1 (4,8; 13,2)
START-L	Czas PFS	≥8 mies.	Pacjenci leczeni dazatynibem	46	3,3 (bd)
	Czas PFS		Pacjenci leczeni dazatynibem	36	3,3 (bd)

[†]w tekście publikacji: 3,1; w opisie wykresu: 3,0

W abstrakcie konferencyjnym przedstawiającym wyniki ≥2-letniej obserwacji w badaniu *START-L* podano również całkowite przeżycie (odsetek pacjentów, którzy przeżyli w okresie obserwacji), które wyniosło 31%.

6.2.6. Bezpieczeństwo

W badaniach *Lilly 2010*, *START-L* i *Sakamaki 2009* ocenie poddano częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem. Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 21.
Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem dazatynibu; DAZ 70 BID (Lilly 2010, START-L, Sakamaki 2009)

Punkt końcowy		Bez względu na stopień, n(%)			3/4 stopnia, n (%)			
Badanie, N		<i>Lilly 2010</i> N=44	<i>START-L</i> N=36	<i>Sakamaki 2009</i> [^] N=13 [^]	<i>Lilly 2010</i> N=44	<i>START-L</i> [abstrakt] N=46	<i>START-L</i> N=36	<i>Sakamaki 2009</i> [^] N=13 [^]
Okres obserwacji:		≥2 lata	≥8 mies.	12 tyg.	≥2 lata	≥8 mies.	12 tyg.	
Cytopenia								
Niedokrwistość		43 (98)	bd	bd	16 (36)	bd	17 (47)	4 (31)
Leukocytopenia		35 (81)	bd	bd	30 (70)	bd	23 (64)	10 (77)
Neutropenia		34 (79)	bd	bd	31 (72)	36** (78)	26 (72)	10 (77)
Małopłytkowość		38 (88)	bd	bd	26 (60)	36** (78)	28 (78)	8 (62)
Retencja płynów								
Retencja płynów ogółem		19 (43)	nd	nd	7 (16)	bd	nd	nd
Wysięk opłucnowy		14 (32) ^b	7 (19)	14 (26)	6 (14)	3** (7)	1 (3)	1 (2)
Obrzęk powierzchowny		8 (18)	nd	nd	1 (2)	bd	nd	nd
Inne zdarzenia związane z retencją	Ogółem	7 (16)	nd	nd	2 (5)	bd	nd	nd
	Wodobrzusze	1 (2)	nd	nd	0	bd	nd	nd

płynów	Obrzęk uogólniony	4 (9)	6 (17)	17 (31)	1 (2)	bd	0	0
	Wysięk osierdziowy	1 (2)	nd	nd	0	bd	nd	nd
	Obrzęk płuc	3 (7)	nd	nd	1 (2)	bd	nd	nd
Inne zdarzenia niepożądane*								
Biegunka		12 (27)	11 (31)	18 (33)	2 (5)	4** (9)	3 (8)	1 (2)
Zaparcie		nd	nd	11 (20)	nd	bd	nd	0
Nudności		11 (25)	8 (22)	11 (20)	2 (5)	bd	0	0
Wymioty		8 (18)	4 (11)	6 (11)	1 (2)	bd	0	0
Zakażenie		4 (9)	nd	nd	2 (5)	bd	nd	nd
Krwotok	Ogółem	7 (16)	nd	nd	3 (7)	bd	nd	nd
	Krwawienie z przewodu pokarmowego	5 (11)	nd	nd	3 (7)	5** (11)	nd	nd
	Krwawienie w ośrodkowym układzie nerwowym	1 (2)	nd	nd	0	bd	nd	nd
	Inne	4 (9)	nd	nd	1 (2)	bd	nd	nd
Gorączka		7 (16)	9 (25)	18 (33)	0	bd	1 (3)	0

Gorączka neutropeniczna	3 (7)	4 (11)	nd	3 (7)	bd	4 (11)	nd
Bóle kostno-mięśniowe/kończyn/stawów	3 (7)	nd	12 (22)**	1 (2)	bd	nd	1 (2)
Duszność	10 (23)	5 (14)	nd	0	bd	1 (3)	nd
Zmęczenie	6 (14)	4 (11)	nd	0	bd	0	nd
Astenia	nd	7 (19)	nd	nd	3** (7)	3 (8)	nd
Zapalenie żołądka	0	nd	nd	0	bd	nd	nd
Zapalenie jamy ustnej	nd	nd	7 (13)	nd	bd	nd	0
Bóle głowy	3 (7)	5 (14)	22 (41)	1 (2)	bd	0	0
Anoreksja	5 (11)	nd	10 (19)	0	bd	nd	0
Rumień	8 (18)	6 (17)	17 (31)	0	bd	1 (3)	1 (2)
Kaszel	nd	nd	10 (19)	nd	bd	nd	0
Obniżenie masy ciała	nd	6 (17)	7 (13)	nd	bd	0	0
Wzrost masy ciała	nd	nd	14 (16)	nd	bd	nd	0
Złe samopoczucie	nd	nd	16 (30)	nd	bd	nd	0

*W badaniu *Lilly 2010* – w dowolnej grupie badania, tj. DAZ 140 QD lub DAZ 70 BID

**Oszacowane na podstawie dostępnych danych

^w przypadku zdarzeń niepożądanych innych niż cytopenie, odsetki i liczby pacjentów dotyczą populacji ogółem N=54 (ALL Ph+, CP-CML, AP/BC-CML)

Najczęściej notowanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z zastosowanym leczeniem były: cytopenie (niedokrwistość, leukocytopenia, małopłytkowość i neutropenia), a wśród zdarzeń niepożądanych niehematologicznych: retencja płynów w organizmie, duszność (*Lilly 2010*), obrzęk uogólniony (*Sakamaki 2009, START-L*), bóle kończyn i stawów, bóle głowy, złe samopoczucie (*Sakamaki 2009*) oraz wysięk opłucnowy, biegunka, nudności, gorączka i rumień (*Lilly 2010, START-L, Sakamaki 2009*). W przypadku cytopenii, większość przypadków miała poważny przebieg (3. lub 4. stopień). Najczęściej notowanymi zdarzeniami niepożądanymi w stopniu 3 lub 4. poza cytopeniami były: retencja płynów ogółem, wysięk opłucnowy, biegunka, gorączka neutropeniczna, krwawienie z przewodu pokarmowego. Pozostałe zdarzenia niepożądane w większości miały łagodny lub umiarkowany charakter (1-2 stopnia).

6.3. Chemioterapia w schemacie FLAM w leczeniu pacjentów dorosłych z ALL Ph+, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii

6.3.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono: jedno badanie kliniczne II fazy, bez randomizacji oraz grupy kontrolnej (*Giebel 2006*) spełniające kryteria włączenia do przeglądu oceniającego efektywność kliniczną schematu FLAM (fludarabina/cytarabina/mitoksantron) w leczeniu pacjentów dorosłych z ALL Ph+, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii oraz dwa prospektywne badania kliniczne, bez randomizacji oraz grupy kontrolnej (*Koller 1999, Kern 2001*) oceniającego analizowany schemat chemioterapii w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną ogółem (brak informacji o immunofenotypie i obecności chromosomu Philadelphia).

6.3.2. Charakterystyka badań włączonych

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano: 1 wieloośrodkowe badanie II fazy oceniające efektywność kliniczną podawania schematu FLAM w populacji pacjentów > 16. r.ż. (*Giebel 2006*) w analizowanym wskazaniu, 1 wieloośrodkowe badanie I-II fazy oceniające efektywność kliniczną podawania schematu FLAM w populacji pacjentów > 18. r.ż. (*Kern 2001*) z ALL ogółem oraz 1 badanie prospektywne badanie nierandomizowane oceniające efektywność kliniczną podawania schematu FLAM w populacji pacjentów > 15 r.ż. z ALL ogółem (*Koller 1999*).

Szczegółową charakterystykę ww. badań zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 22.
Charakterystyka badań włączonych do analizy (*Giebel 2006, Koller 1999, Kern 2001*) – chemioterapia w schemacie FLAM

Badanie	<i>Giebel 2006</i>	<i>Kern 2001</i>	<i>Koller 1999</i>
Ocena w skali Jadad	nd	nd	nd

Badanie		<i>Giebel 2006</i>	<i>Kern 2001</i>	<i>Koller 1999</i>
Liczba ośrodków		11	bd	bd
Metodyka	typ badania	Badanie wieloośrodkowe, nierandomizowane, fazy II (podtyp IVC)	Badanie wieloośrodkowe, nierandomizowane, fazy I-II (podtyp IVC)	Prospektywne badanie, nierandomizowane (podtyp IVC)
	randomizacja	nd	nd	nd
	zaślepienie	nd	nd	nd
	hipoteza badawcza	Nie dotyczy (badanie opisowe, brak grupy kontrolnej)	Nie dotyczy (badanie opisowe, brak grupy kontrolnej)	Nie dotyczy (badanie opisowe, brak grupy kontrolnej)
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<ul style="list-style-type: none"> odsetek wystąpienia remisji całkowitych (CR, ang. <i>complete remission</i>); przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>); czas przeżycia bez objawów choroby (DFS, ang. <i>disease free survival</i>); przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych; bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, zgony. 	<ul style="list-style-type: none"> odsetek wystąpienia remisji całkowitych (CR); odsetek wystąpienia częściowych remisji (PR, ang. <i>partial remission</i>); brak odpowiedzi (<i>no response</i>); bezpieczeństwo: zgony. 	<ul style="list-style-type: none"> odsetek wystąpienia odpowiedzi (remisji) całkowitych (CR)
Utrata pacjentów z badania		U 16% pacjentów wystąpił zgon.	U 30% pacjentów wystąpił przedwczesny zgon.	U 33% pacjentów wystąpił zgon*.
Analiza ITT		nd	nd	nd
Źródła finansowania		bd	bd	bd
Publikacje do badania		<i>Giebel 2006</i>	<i>Kern 2001</i>	<i>Koller 1999</i>

*nie uwzględniono w analizie bezpieczeństwa, ze względu na mieszaną populację (ALL, AML, faza blastyczna CML).

Włączone do analizy badania kliniczne (*Giebel 2006*, *Kern 2001*, *Koller 1999*) charakteryzują się stosunkowo niską wiarygodnością. Oceniane próby kliniczne były eksperymentami otwartymi (brak zaślepienia), w którym pacjentów nie poddano randomizacji (brak grupy kontrolnej). Należy mieć zatem na uwadze, iż wyniki uzyskane w badaniach mogą być obarczone błędem.

Do badania *Giebel 2006* włączono 50 pacjentów z oporną lub nawrotową postacią ostrej białaczki limfoblastycznej, w tym 14 z immunofenotypem *BCR/ABL (Ph)-positive* (obecność chromosomu Philadelphia). Wszyscy pacjenci zostali poddani leczeniu z wykorzystaniem schematu FLAM, w ramach którego podawano: fludarabinę (w dawce 15 mg/m²), cytarabinę (w dawce 100 mg/m²) oraz mitoksantron (w dawce 10 mg/m²).

Do próby klinicznej *Kern 2001* zakwalifikowano 26 pacjentów z nawrotową lub oporną postacią ostrych białaczek, w tym 10 chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną (u pozostałych diagnozą była: ostra białaczka szpikowa, AML). Wszyscy pacjenci objęci zostali leczeniem według schematu: FIS-HAM, stanowiącego odmianę FLAM, w ramach którego podawano: fludarabinę (w dawce 15 mg/m²), cytarabinę (w dawce 750 mg/m²) oraz mitoksantron (w dawkach 10 mg/m²).

Do badania *Koller 1999* włączono 55 dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną postacią ostrej białaczki (w tym 12 chorych z ALL) lub fazą blastyczną przewlekłej białaczki szpikowej. Wszyscy pacjenci zostali poddani leczeniu z wykorzystaniem schematu FLAM, w ramach którego podawano: fludarabinę (w dawce 30 mg/m²), cytarabinę (w dawce 1000 mg/m²) oraz mitoksantron w dawkach (40 lub 50 lub 60 mg/m²).

Z związku z wykazaniem heterogeniczności klinicznej (istotne różnice w charakterystyce populacji) i metodologicznej (niejedenorodny sposób przedstawienia wyników) badań włączonych do niniejszej analizy, nie przeprowadzono agregacji danych, a wyniki każdej z prób klinicznych przedstawiono odrębnie.

6.3.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z analizowanych prób klinicznych (*Giebel 2006, Kern 2001, Koller 1999*) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z analizowanych prób klinicznych (*Giebel 2006, Kern 2001, Koller 1999*) – chemioterapia w schemacie FLAM

Kryteria	<i>Giebel 2006 (IVC)</i>	<i>Kern 2001 (IVC)</i>	<i>Koller 1999 (IVC)</i>
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Wiek 16 – 60 lat; Pierwotna lub wtórna oporność na leczenie; Pierwszy wczesny nawrót choroby (< 12 miesięcy), nawrót drugi lub nawrót po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych. 	<ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 r.ż.; Oporna lub nawrotowa postać ALL, AML po co najmniej dwóch liniach chemioterapii. 	<ul style="list-style-type: none"> Wiek > 15 r.ż. Oporna lub nawrotowa postać ALL, AML lub BP CML.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Poważna choroba wątroby, nerek, płuc lub osłabione serce; Ciąża; Nadwrażliwość na fludarabinę, cytarabinę lub mitoksantron. 	<ul style="list-style-type: none"> Zaburzenia hematologiczne; Białaczka wtórna; Okres oczekiwania na allogeniczny lub autogeniczny przeszczep szpiku kostnego; Choroba wieńcowa serca, niewydolność serca, kardiomiopatia, ciężkie nadciśnienie tętnicze; Zaburzenia czynności wątroby (AST, ALT, AP – górne granice normy przekroczone trzykrotnie; bilirubina całkowita > 2,0 mg/dl); Zaburzenia czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy > 2,0 mg/dl); Ciężkie zakażenia; Ciąża. 	<ul style="list-style-type: none"> nie podano

Do badania *Giebel 2006* włączono pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których zdiagnozowano oporność na wcześniej zastosowane leczenie lub nawrót choroby. Ze względu na charakter choroby oraz niewielką ilość danych dotyczących efektywności leczenia schematem FLAM w populacji dorosłych pacjentów z postacią ALL Ph+, zdecydowano o przedstawieniu także takich wyników, które dotyczą pozostałych analizowanych podtypów białaczek (analiza dotycząca bezpieczeństwa zastosowanego leczenia wyniki długoterminowe w postaci przeżycia pacjentów). Do badania *Giebel 2006* zakwalifikowano 50 pacjentów obu płci (26 mężczyzn oraz 24 kobiety), którzy w momencie rozpoczęcia leczenia mieli 16 – 60 lat, u których rozpoznano ostrą białaczkę limfoblastyczną. Pacjenci z chromosomem Philadelphia stanowili 28% wszystkich chorych włączonych do analizowanej próby klinicznej. 15 pacjentów (30%) przeszło co najmniej dwie linie chemioterapii. U 18 chorych (36%) odnotowano oporność na leczenie, natomiast u 4 (8%) zaobserwowano co najmniej drugi nawrót choroby.

Do próby klinicznej *Kern 2001* zakwalifikowano pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ponad 38% ogółu) oraz ostrą białaczką szpikową, u których zdiagnozowano nawrót lub oporność po 1 lub więcej linii chemioterapii. Diagnoza ALL i AML została oparta o kryteria grupy FAB (ang., *French-American-British Group*). W niniejszej analizie uwzględniono pacjentów z ALL. Do badania włączono pacjentów obu płci w wieku 22-65 lat (mediana wieku: 38 lat).

Prawie 22% pacjentów włączonych do badania *Koller 1999* miało nawrotową lub oporną postać ostrej białaczki limfoblastycznej. 49% ogółu pacjentów stanowili mężczyźni. Mediana wieku pacjentów zakwalifikowanych do badania wynosiła 45 lat (zakres 18-81 lat).

Szczegółową charakterystykę pacjentów włączonych do analizowanych prób klinicznych (*Giebel 2006*, *Kern 2001*, *Koller 1999*) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do prób klinicznych (*Giebel 2006*, *Kern 2001*, *Koller 1999*)

Parametr		<i>Giebel 2006</i>	<i>Kern 2001</i>	<i>Koller 1999</i>
Liczebność populacji, N		50	26	55
Mężczyźni, n (%)		26(52)	bd	27 (49)
Kobiety, n (%)		24 (48)	bd	28 (51)
Wiek w latach, mediana (zakres)		31 (18 - 60)	38 (22-65)	45 (18-81)
Immunofenotyp ALL, n (%)	Pro-B	5 (10)	10 (38) (brak danych o immunofenotypach)	12 (22) (brak danych o immunofenotypach)
	Pre-B/wspólny	32 (64)		
	Wczesne T	6 (12)		
	Grasiczne T	2 (4)		
	Dojrzałe T	5 (10)		
	Bcr/abl (Ph)-pozytywne	14 (28)		
Status choroby w momencie	Oporność pierwotna	13 (26)	1 (10)**	6 (11)

Parametr		<i>Giebel 2006</i>	<i>Kern 2001</i>	<i>Koller 1999</i>
rozpoznanie, n (%)	Oporność wtórna (przy nawrocie)	5 (10)		bd
	Pierwszy nawrót	28* (56)	4 (40)**	bd
	≥ 2 nawroty	4 (8)	5 (50)**	bd
Wcześniejsze linie chemioterapii, n (%)	1	35 (70)	≥1 linia: 10 (100)	≥1 linia: 12 (100)
	2	11 (22)		
	≥ 3	4 (8)		
Terapia ratunkowa, n (%)	1	bd	bd	32 (58,2)
	2	bd	bd	14 (25,5)
	>2	Bd	bd	9 (16,3)
Wcześniejsze przeszczep komórek krwiotwórczych, n (%)	allogeniczny	3 (6)	0	bd
	autologiczny	10 (20)	0	bd
Indeks Karnofsky'ego, mediana (zakres)		80 (30-100)	bd	bd
Indeks sprawności WHO (ECOG/WHO/Zubrod performance status), n (%)	0-1	bd	bd	38 (69)
	2-4	bd	bd	17 (31)
WBC x 10 ⁹ /l, mediana (zakres)		30 (1,1 - 590)	bd	bd
WBC >30 x 10 ⁹ /l, n (%)		8 (16)	bd	bd
Neutrofile x 10 ⁹ /l, mediana (zakres)		3,5 (0-18,8)	bd	bd
Neutrofile <0,5 x 10 ⁹ /l, n (%)		9 (18)	bd	bd
Narządy zajęte przez chorobę, n (%)	OUN	2 (4)	bd	bd
	Wątroba	10 (20)		
	Śledziona	10 (20)		
	Śródpiersie	3 (6)		
	Węzły chłonne obwodowe	4 (8)		

*mediana CR wynosiła 6 (2-26) miesięcy; **w grupie pacjentów z ALL

W niniejszej analizie uwzględniono populację pacjentów z postacią ALL Ph+ w ocenie skuteczności bezpieczeństwa leczenia chemioterapią w schemacie FLAM (*Giebel 2006*), populację pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną ogółem (*Kern 2001, Koller 1999*) oraz w przypadku oceny długoterminowych wyników przeżycia i w analizie dotyczącej oceny bezpieczeństwa (*Giebel 2006*) rozpatrywanego leczenia skojarzonego. Decyzję o uwzględnieniu populacji pacjentów ALL ogółem

podjęto w związku z brakiem dostępu do danych dotyczących przeżycia pacjentów leczonych chemioterapią w schemacie FLAM (fludarabina/cytarabina/mitoksantron) w grupie pacjentów z ALL Ph+.

6.3.4. Charakterystyka interwencji

Szczegółowe dane na temat podawania fludarabiny, cytarabiny oraz mitoksantronu w ramach chemioterapii schematem FLAM w badaniach: *Giebel 2006*, *Kern 2001*, *Koller 1999* zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 25.
Charakterystyka interwencji (*Giebel 2006*, *Kern 2001*, *Koller 1999*)

Badanie	Interwencja	Substancje w ramach schematu	Dawkowanie	Sposób podawania leku	Czas trwania interwencji
<i>Giebel 2006</i>	Schemat FLAM	fludarabina	15 mg/m ²	wlew dożylny	Fludarabinę podawano z odstępem co najmniej 12 godzin w postaci 30-minutowej infuzji w dniach 1., 2., 8. i 9., przed dawką cytarabiny (45-minutowa infuzja) podawaną w tych samych dniach. Mitoksantron podawano w postaci 20-minutowej infuzji w dniach 3. i 10.
		cytarabina	100 mg/m ²		
		mitoksantron	10 mg/m ²		
<i>Kern 2001</i>	Schemat FLAM (FIS HAM)	fludarabina	15 mg/m ²	wlew dożylny	Fludarabinę podawano z odstępem co najmniej 12 godzin przed dawką cytarabiny, w dniach 1., 2., 8. i 9. Cytarabinę podawano w postaci 45-minutowej infuzji w tych samych dniach co fludarabinę. Mitoksantron podawano w postaci 30-minutowej infuzji w dniach 3., 4., 10. i 11.
		cytarabina	750 mg/m ²		
		mitoksantron	10 mg/m ²		
<i>Koller 1999</i>	Schemat FLAM	fludarabina	30 mg/m ²	wlew dożylny	Fludarabinę podawano w postaci 30 minutowej infuzji, począwszy od 20 godziny od rozpoczęcia leczenia, a następnie podczas godziny 44. i 68. Cytarabinę podawano w czasie 2-godzinnej infuzji podczas 24. 48 i 72 godziny od rozpoczęcia leczenia. Mitoksantron podawano w postaci 15-minutowych infuzjach w 4 równo podzielonych dawkach w godzinach: 0., 26., 50. oraz 74. od rozpoczęcia leczenia.
		cytarabina	1000 mg/m ²		
		mitoksantron	40 lub 50 lub 60 mg/m ²		

Pacjenci włączeni do próby klinicznej *Giebel 2006*, leczeni byli wcześniej zgodnie z protokołem PALG 4-99 lub PALG 4-2002. Zastosowane w czasie trwania terapii leczenie wspomagające, w tym

podawanie cytokin oraz profilaktyki antybiotykowej, nie było jednolite i zależało od wytycznych postępowania przyjętych w poszczególnych ośrodkach klinicznych.

Wszyscy pacjenci zakwalifikowani do badania *Kern 2001* otrzymywali G-CSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, ang. *granulocyte-colony stimulating factor*) w dawce 5 mg/kg podskórnie począwszy od 14. dnia aż do odbudowy liczby neutrofilii. Celem zapobiegnięcia wystąpienia światłowstrętu i zapalenia spojówek, które mogą stanowić efekt stosowania wysokich dawek cytarabiny, podawano glikokortykoidy w postaci kropli do oczu co aplikowanych co 6 godzin, od momentu rozpoczęcia leczenia Ara-C a skończywszy w ciągu 24 godzin po podaniu ostatniej dawki cytarabiny. Profilaktykę zakażeń bakteryjnych oparto o stosowanie klotrimoksazolu (w doustnej dawce 960 mg trzy razy na dobę), siarczanu kolistyny (doustnie 2 mln jednostek cztery razy na dobę) oraz amfoterycyny B (40 mg doustnie sześć razy dziennie).

Pacjenci włączeni do badania *Koller 1999* otrzymywali w razie potrzeby: doustnie allopurynol w dawce 300 mg codziennie przez 7 dni, transfuzję pełnej krwi, płytek krwi, antybiotyki oraz czynniki wzrostu. W przypadku obniżenia poziomu hemoglobiny poniżej 8 g/dl pacjentom przetaczano krwinki czerwone. W ramach profilaktyki podawano antybiotyki doustne: trimetoprim/sulfametoksazol lub lewofloksacynę oraz antybiotyki dożylnie jeśli występowała gorączka (>38,3°C) oraz G-CSF w dawce 5 mg/kg od 15. dnia od rozpoczęcia leczenia aż do uzyskania bezwzględnej liczby neutrofilii na poziomie > 1000 komórek/mm³.

6.3.5. Skuteczność kliniczna

W eksperymentach *Giebel 2006*, *Kern 2001* oraz *Koller 1999* włączonych do niniejszej analizy, skuteczność kliniczną leczenia schematem FLAM analizowano w oparciu o poniższe punkty końcowe.

- odsetek wystąpienia remisji całkowitych (CR, ang. *complete remission*);
- odsetek wystąpienia remisji częściowych (PR, ang. *partial remission*);
- odsetek wystąpienia braku odpowiedzi na leczenie (NR, ang. *no response*);
- prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w ciągu 2 lat (OS, ang. *overall survival*);
- czas przeżycia bez objawów choroby (DFS, ang. *disease free survival*);
- bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane, zgony.

Szczegółowe informacje na temat sposobu przedstawienia analizowanych punktów końcowych podano w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (Giebel 2006, Kern 2001, Koller 1999)

Badanie	Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Giebel 2006	Remisja całkowita (CR)	Uzyskanie remisji choroby jako odpowiedź na leczenie w okresie trwania terapii	n, %
	Przeżycie całkowite 2-letnie (OS)	Prawdopodobieństwa przeżycia 2 lat	% i wartość p, (95% CI)*
	Przeżycie bez objawów choroby (DFS)	Odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez objawów choroby	% i wartość p, (95% CI)*
	Przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych	Liczba i odsetek pacjentów, u których przeprowadzono alloHCT	n, %
Kern 2001	Remisja całkowita (CR)	Uzyskanie szpiku kostnego z komórkami erytroidalnymi i szpikowymi o typowej budowie oraz odsetka blastów niższego niż 5%, liczby płytek krwi co najmniej 100 000/ μ l i liczby granulocytów większej niż 1500/ μ l przez co okres co najmniej 4 tygodni	n, % (95% CI)
	Remisja częściowa (PR)	Uzyskanie regeneracji krwi obwodowej, ale mniejszej niż 5% i mniejszej niż 25% mieloblastów w szpiku kostnym	n, % (95% CI)
	Brak odpowiedzi na leczenie (NR)	Pacjenci z utrzymującymi się komórkami białaczkowymi w szpiku kostnym lub krwi lub z białaczką odrastającą w ciągu 4 tygodni po wstępnej odpowiedzi.	n, % (95% CI)
Koller 1999	Odpowiedź (remisja) całkowita (CR)	Uzyskanie szpiku kostnego o typowej budowie komórek (komórki krwiotwórcze zajmujące co najmniej 30% pola powierzchni przekroju poprzecznego) z odsetkiem blastów niższym niż 5%, liczbą granulocytów co najmniej $1 \times 10^9/l$, liczbą płytek krwi co najmniej $100 \times 10^9/l$.	n, % (95% CI)

*Oszacowane przez autorów badania *Giebel 2006*, metodą Kaplana-Meiera dla populacji ALL ogółem.

W analizie jednoczynnikowej, autorzy publikacji *Giebel 2006* do oszacowania różnic pomiędzy podgrupami (Ph+ vs Ph-) w remisji całkowitej wykorzystali dwustronny test Fishera. Analizę wieloczynnikową zmiennych predykcyjnych uzyskania CR, przeprowadzoną przez autorów uwzględnionego badania, wykonano w oparciu o regresję logistyczną. Przeżycie całkowite szacowano od momentu rozpoczęcia leczenia schematem FLAM do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub ostatniej kontroli pacjentów, którzy przeżyli. DFS szacowano od wystąpienia remisji całkowitej do nawrotu, zgonu lub ostatniej kontroli pacjentów, którzy przeżyli i pozostali w fazie remisji całkowitej. W badaniu *Giebel 2006* punktem końcowym, którego wyniki przedstawiono oddzielnie dla populacji pacjentów z ALL Ph+ była remisja całkowita (CR). Dodatkowo przedstawiono także odsetki pacjentów, których poddano przeszczepowi macierzystych komórek po terapii schematem FLAM (ALL ogółem) oraz dane o przeżyciu dla ogółu ALL w oparciu o przeżycie całkowite (OS) oraz czas przeżycia wolny od objawów choroby (DFS).

W badaniu *Kern 2001* wyniki analizowanych punktów końcowych przedstawiono dla populacji ALL ogółem. Czas trwania remisji choroby oraz parametry oceniające przeżycie oszacowano metodą

Kaplana-Meiera. Odpowiedź na leczenie oceniono w oparciu o kryteria CALGB (ang. *Cancer and Leukemia Group B*).

W próbie klinicznej *Koller 1999*, pacjentów, którzy doświadczyli nawrotu bez uzyskania stanu, podczas którego brak jest widocznych komórek nowotworowych w szpiku kostnym („clearing the bone marrow of leukemia”), klasyfikowano jako „pierwotnie opornych”. Oporność wtórną diagnozowano w sytuacji, kiedy u pacjentów wystąpił nawrót choroby po usunięciu komórek białaczkowych ze szpiku pod wpływem leczenia.

6.3.5.1. Remisja całkowita

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowany punkt końcowy (remisja całkowita) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27.
Wyniki dla analizowanego punktu końcowego (CR) (*Giebel 2006, Kern 2001, Koller 1999*)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
Remisja całkowita w populacji pacjentów z ALL Ph+	<i>Giebel 2006</i>	FLAM	15 miesięcy	14	8* (57)
Remisja całkowita w populacji pacjentów z ALL ogółem [^]				47*	25* (53*)
Remisja całkowita w populacji pacjentów z ALL ogółem	<i>Kern 2001</i>	FLAM	18 dni	10	5 (50)
Odpowiedź całkowita (remisja całkowita) w populacji pacjentów z ALL ogółem	<i>Koller 1999</i>	FLAM	14 dni	12	4* (33*)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

[^]Populacja pacjentów o fenotypach ALL Ph+ i ALL Ph-.

6.3.5.2. Remisja częściowa

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowany punkt końcowy (remisja częściowa) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28.
Wyniki dla analizowanego punktu końcowego (PR) (*Kern 2001*)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji, dni	N	n (%)
Remisja częściowa w populacji pacjentów z ALL ogółem	<i>Kern 2001</i>	FLAM	18	10	1 (10)

6.3.5.3. Brak odpowiedzi na leczenie

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowany punkt końcowy (brak odpowiedzi na leczenie) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29.
Wyniki dla analizowanego punktu końcowego (NR) (Kern 2001)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji, dni	N	n (%)
Brak odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentów z ALL ogółem	<i>Kern 2001</i>	FLAM	18	10	1 (10)

6.3.5.4. Przeżycie całkowite 2-letnie

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowany punkt końcowy (przeżycie całkowite w okresie 2 lat) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30.
Wyniki dla analizowanego punktu końcowego (OS) (Giebel 2006)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji, m-ce	N	Prawdopodobieństwo %±SE
Przeżycie całkowite 2-letnie w populacji pacjentów z ALL ogółem	<i>Giebel 2006</i>	FLAM	15	50	12±6

6.3.5.5. Przeżycie bez objawów choroby

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowany punkt końcowy (przeżycie bez objawów choroby) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31.
Wyniki dla analizowanego punktu końcowego (DFS) (Giebel 2006)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji, m-ce	N	Prawdopodobieństwo %±SE
Przeżycie bez objawów choroby w populacji pacjentów z ALL ogółem	<i>Giebel 2006</i>	FLAM	15	50	15±8

6.3.5.6. Przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych

Częstość wykonywania przeszczepów komórek macierzystych w trakcie oraz po zastosowanym leczeniu chemioterapią w schemacie FLAM nie stanowiły punktu końcowego ocenianego w badaniu *Giebel 2006*. W związku z tym, iż przeprowadzenie przeszczepu możliwe jest tylko w sytuacji poprawy stanu zdrowia pacjenta pod wpływem podanej terapii, podjęto decyzję o przedstawieniu wyników dotyczących częstości wykonania tego zabiegu, jako jedną z form obrazujących poziom skuteczności działania schematu FLAM w populacji pacjentów dorosłych.

Szczegółowe informacje dotyczące częstości przeprowadzenia przeszczepu u pacjentów z ALL ogółem przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32.
Odsetki pacjentów poddanych przeszczepowi macierzystych komórek krwiotwórczych (Giebel 2006)

Zabieg	Badanie	Interwencja	N	n (%)
Przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych	<i>Giebel 2006</i>	FLAM	25	7 (28)

U 7 pacjentów (28%), którzy uzyskali remisję całkowitą (populacja ALL ogółem) przeprowadzono przeszczep alloHCT. W tej grupie pacjentów 3 przeżyło, 2 zmarło w wyniku powikłań potransplantacyjnych, natomiast u pozostałych 2 pacjentów odnotowano nawrót choroby.

6.3.6. Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa stosowania schematu FLAM w badaniu *Giebel 2006*, przeprowadzono dla populacji ogółem (ALL) w oparciu o zgony oraz zdarzenia niepożądane. Autorzy prób klinicznych *Kern 2001* oraz *Koller 1999* przeprowadzili analizę bezpieczeństwa dla populacji ogólnej, w przypadku eksperymentu *Kern 2001* byli to pacjenci z ALL i AML. Natomiast w badaniu *Koller 1999* ocenę bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji pacjentów z ALL, AML i fazą blastyczną CML. W niniejszym przeglądzie dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa chemioterapii w schemacie FLAM zestawienie takich wyników było niezasadne. Uwzględniono jedynie wyniki oceny bezpieczeństwa z badania *Giebel 2006* oraz dane dotyczące zgonów w badaniu *Kern 2001*, które dotyczą pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną.

6.3.6.1. Zgony

W badaniach *Giebel 2006* oraz *Kern 2001* analizowano wystąpienie zgonów wśród pacjentów zakwalifikowanych do tych prób klinicznych.

Tabela 33.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił przedwczesny zgon, zgon ogółem i z powodu powikłań związanych z leczeniem (Giebel 2006, Kern 2001)

Zgony w populacji ALL ogółem		Badanie	Interwencja	N	n (%)
Ogółem		<i>Giebel 2006</i>	FLAM	50	8 (16*)
Przyczyny zgonów	Zakażenia septyczne				6 (12*)
	Powikłania kardiologiczne				2 (4*)
Przedwczesny zgon		<i>Kern 2001</i>	FLAM	10	3 (30)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Częstość wystąpienia wczesnego zgonu w badaniu *Giebel 2006* skorelowana była z wiekiem i wynosiła 33% dla pacjentów w wieku ≥ 40 lat i 8% dla chorych w wieku <40 lat ($p = 0,03$).

6.3.6.2. Zdarzenia niepożądane

W badaniu *Giebel 2006* ocenie poddano częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem. Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 34.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane (*Giebel 2006*)

Zdarzenia niepożądane	n (%)	
	stopień 1-2	stopień 3-4
Infekcje	17 (34)	23 (46)
Nudności/wymioty	35 (70)	5 (10)
Zapalenie błony śluzowej	24 (48)	4 (8)
Zaburzenia w obrębie wątroby	10 (20)	4 (8)
Biegunka	12 (24)	3 (6)
Niewydolność serca	1 (2)	3 (6)
Krwawienie	23 (46)	2 (4)
Gorączka związana z leczeniem	14 (28)	1 (2)
Zaparcie	4 (8)	1 (2)
Zaburzenia w obrębie OUN	3 (6)	1 (2)
Ból związany z leczeniem	10 (20)	-
Zaburzenia rytmu serca	9 (18)	-
Alergia	7 (14)	-
Zaburzenia w obrębie płuc	3 (6)	-
Zaburzenia w obrębie nerek	4 (8)	-

U wszystkich pacjentów zaobserwowano znaczną cytopenię z następującymi wartościami mierzonych parametrów (mediany): WBC $0 \times 10^9/l$ (zakres, 0-1,9), neutrofile $0 \times 10^9/l$ (zakres, 0-0,01) i płytki krwi $8 \times 10^9/l$ (zakres, 1-26). U pacjentów, którzy uzyskali CR, mediana czasu do odbudowy liczby neutrofilii do $>0,5 \times 10^9/l$ oraz płytek krwi $>50 \times 10^9/l$) wyniosła odpowiednio 26 dni (zakres, 17-55) i 29,5 dni (zakres, 15-62).

Wszystkie poważne (stopnie 3-4 klasyfikacji WHO) niehematologiczne zdarzenia niepożądane, poza infekcjami (bakteryjnymi i grzybicznymi) występowały rzadko, tj. u $\leq 10\%$ pacjentów.

7. DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

7.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest prezentacja pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest dazatynib (Sprycel®), poprzez zidentyfikowanie zdarzeń niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich, występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji.

7.2. Definiowanie problemu decyzyjnego i zakres analizy

Autorzy niniejszego opracowania przeprowadzili obszerne przeszukiwanie dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa zastosowania preparatu Sprycel® w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia w przypadku oporności lub nietolerancji na wcześniejszą terapię.

Dodatkowo zgodnie z minimalnymi wymaganiami jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją [21] przeszukano również strony internetowe następujących instytucji zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa leku: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) [24], *European Medicines Agency* (EMA) [22] oraz *Food and Drug Administration* (FDA) [23].

Wybór i zakres zdarzeń niepożądanych uwzględniony w niniejszym opracowaniu zgodnie z zaleceniami AOTM [20] przedstawiono m.in. w oparciu o informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla preparatu Sprycel® [25].

Na pełną ocenę bezpieczeństwa ocenianej interwencji składają się również: raporty o zdarzeniach niepożądanych, zbieranych zarówno przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR (*Periodic Safety Update Reports*) oraz wyniki badań klinicznych nie spełniających kryteriów włączenia do analizy głównej jednakże raportujące dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania dazatynibu u pacjentów z ALL Ph+ (*Kobayashi 2011, Caocci 2012*). Wyniki ww. prób klinicznych zostały omówione w niniejszym rozdziale.

7.3. Wybór i uzasadnienie uwzględnionych w analizie zdarzeń niepożądanych

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla preparatu Sprycel® [25], ze względu na niewielką populację pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania dazatynibu w tym wskazaniu są ograniczone.

Profil bezpieczeństwa dazatynibu przedstawiony w ChPL dla preparatu Sprycel® został określony na podstawie danych pochodzących z kluczowych badań klinicznych, uwzględniających łącznie 2440

pacjentów, w tym 2182 chorych z CML z opornością lub nietolerancją na imatynib lub ALL Ph+ oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu wystąpiły następujące działania niepożądane.

W tabeli poniżej zestawiono rejestrowane zdarzenia niepożądane wraz z częstością ich występowania: bardzo często $\geq 1/10$, często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Tabela 35.
Zdarzenia niepożądane uwzględnione w ChPL dla preparatu Sprycel®, raportowane w kluczowych badaniach klinicznych z użyciem ocenianej interwencji [25]

Klasyfikacja narządowa	Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania		
		bardzo często	często	niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia (w tym bakteryjne, wirusowe, grzybicze, niespecyficzne)	+		
	zapalenie płuc (w tym bakteryjne, wirusowe oraz grzybicze), zakażenia/zapalenie górnych dróg oddechowych, zakażenia wirusem Herpes, zakażenia przewodu pokarmowego, posocznica/sepsa (w tym niezbyt częste przypadki zakończone zgonem)		+	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	zespół rozpadu guza			+
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	gorączka z granulocytopenią, pancytopenia		+	
Zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość (w tym rumień guzowaty)			+
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	anoreksja, zaburzenia łaknienia, hiperurykemia		+	
	hipoalbuminemia			+
Zaburzenia psychiczne	depresja, bezsenność		+	
	lęk, stan splątania, niestabilność emocjonalna, zmniejszenie libido			+
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	+		
	neuropatia (w tym neuropatia obwodowa) zawroty głowy, zaburzenia smaku, senność		+	
	krwawienie w OUN, omdlenie, drżenia, niepamięć			+

Klasyfikacja narządowa	Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania		
		bardzo często	często	niezbyt często
Zaburzenia okulistyczne	zaburzenia widzenia (w tym zamglone widzenie i zmniejszenie ostrości wzroku), suchość oczu		+	
	zapalenia spojówek			+
Zaburzenia ucha i błędnika	szumy uszne		+	
	zawroty głowy			+
Zaburzenia pracy serca	zastoinowa niewydolność serca/zaburzenia czynności serca, wysięk osierdziowy, zaburzenia rytmu serca (w tym tachykardia), kołatanie serca		+	
	zawał serca (czasem zakończony zgonem), wydłużenie odstępu QT, zapalenie osierdza, arytmia komorowa (w tym tachykardia komorowa), dławica piersiowa, powiększenie serca			+
Zaburzenia naczyniowe	krowotok	+		
	nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienia twarzy		+	
	niedociśnienie, zakrzepowe zapalenie żył			+
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	wysięk w jamie opłucnej, duszność, kaszel	+		
	obrzęk płuc, nadciśnienie płucne, nacieki na płucach, zapalenie płuc		+	
	skurcz oskrzeli, astma			+
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha	+		
	Krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie okrężnicy (w tym agranulocytowe zapalenie okrężnicy), zapalenie żołądka, zapalenie błony śluzowej (w tym zapalenie śluzówki/zapalenie jamy ustnej), niestrawność, wzdęcia, zaparcia, zaburzenie tkanek miękkich jamy ustnej		+	
	Zapalenie trzustki, owrzodzenie górnego odcinka przewodu pokarmowego, zapalenie przełyku, wodobrzusze, szczelina odbytu, dysfagia			+
Zaburzenia hepatologiczne	Zapalenie wątroby, zapalenie pęcherzyka żółciowego, cholestaza			+

Klasyfikacja narządowa	Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania		
		bardzo często	często	niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka skórna	+		
	łysienie, zapalenie skóry (w tym wyprysk), świąd, trądzik, suchość skóry, pokrzywka, nadmierne pocenie się		+	
	ostre agrunolocytowe zapalenie skóry z gorączką, nadwrażliwość na światło, zaburzenia pigmentacji, zapalenie tkanki podskórnej, owrzodzenia skóry, zmiany pęcherzowe, zmiany dotyczące paznokci, zespół erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej			+
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle kostno-mięśniowe	+		
	bóle stawów, bóle mięśni, osłabienie mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa, skurcz mięśni		+	
	rabdomioliza, zapalenie mięśni, zapalenie ścięgien			+
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	niewydolność nerek, częste oddawanie moczu, proteinuria			+
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	ginekomastia, nieregularne miesiączkowanie			+
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	retencja płynów, zmęczenie, obrzęk powierzchowny, gorączka	+		
	osłabienie, ból, ból w klatce piersiowej, obrzęk uogólniony, dreszcze		+	
	złe samopoczucie			+
Nieprawidłowości wyników badań diagnostycznych	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała		+	
	zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi			+
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	stłuczenia		+	

7.4. Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane na podstawie baz danych dotyczących bezpieczeństwa

W wyniku przeszukiwania stron internetowych instytucji zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa leków: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [24], European Medicines Agency [22] i Food and Drug Administration [23] zidentyfikowano dodatkowo:

- ✓ Dokument opublikowany w listopadzie 2013 roku przez European Medicines Agency, oparty o badania postmarketingowe i raporty *pharmacovigilance* przeprowadzone przez *BMS Global Pharmacovigilance and Epidemiology*, potwierdzają wcześniejsze doniesienia, że dazatynib jest dobrze tolerowany. Profil bezpieczeństwa dazatynibu pozostaje korzystny i podobny do profilu ustalonego w badaniach klinicznych [26];
- ✓ Raport bezpieczeństwa opracowany przez *Food and Drug Administration*, w którym wskazano zdarzenia niepożądane notowane w okresie postmarketingowym. U pacjentów stosujących dazatynib obserwowano następujące zdarzenia niepożądane: (1) okres raportowania do lipca 2010 - mielosupresję, która stanowiła przyczynę wycofania z leczenia u około 5% pacjentów; (2) do października 2010 - zaburzenia pracy serca u około 5,8% chorych, w tym 1,6% pacjentów miało kardiomiopatię, zastoinową niewydolność serca, dysfunkcję rozkurczową lub lewej komory, zawał serca (zaleca się monitorowanie pacjentów pod kątem wystąpienia objawów zaburzeń czynności serca); (3) do października 2011 - nadciśnienie tętnicze płucne [27];
- ✓ Komunikat dotyczący bezpieczeństwa stosowania dazatynibu wydany przez FDA wskazujący na wzrost ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego płucnego (PAH, ang. *pulmonary arterial hypertension*) podczas leczenia preparatem Sprycel®, które może wystąpić w każdej chwili, od momentu rozpoczęcia terapii, w tym po ponad roku leczenia. Pacjenci, u których notowano PAH stosowali także inne leki i/lub mieli inne choroby współistniejące. U części z nich przerwanie terapii dazatynibem prowadziło do poprawy parametrów hemodynamicznych i klinicznych [28].

7.5. Okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR)[29]

W udostępnionym przez firmę *Bristol-Myers Squibb Services Sp. z o.o.* rocznym rejestrze zdarzeń niepożądanych (PSUR 9), zwany także *Periodic Benefit Risk Evaluation Report* (PBRER #1) zamieszczone zostały dane [REDACTED]

[REDACTED] Analizowany PSUR zestawia informacje dotyczące bezpieczeństwa dla dazatynibu.

Oceniany lek jest wskazany w leczeniu:

- noworozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej;

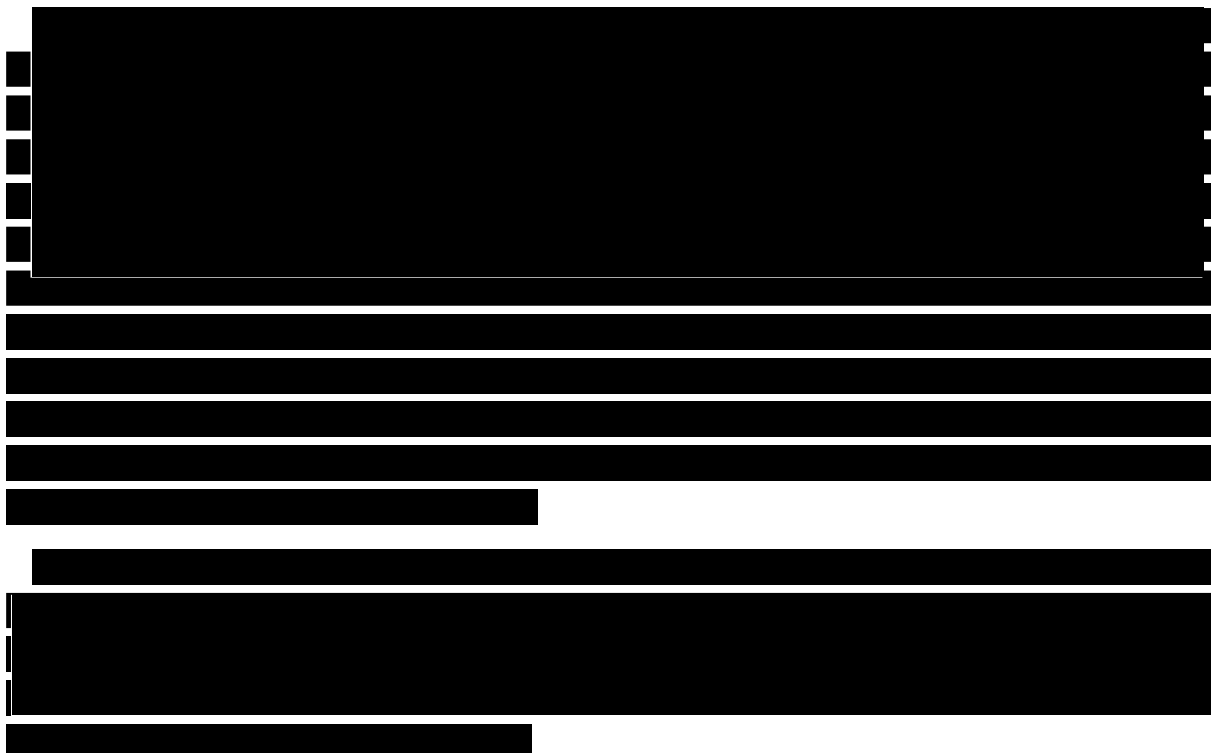
- przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, w fazie akceleracji lub w fazie przełomu blastycznego w przypadku oporności lub nietolerancji na uprzednie leczenie, w tym leczenie imatynibem;
- ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[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]	[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]	■	■	■	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■		■		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



7.6. Analiza bezpieczeństwa stosowania dazatynibu w oparciu o badania nie spełniające kryteriów włączenia do analizy głównej

W celu ukazania pełnego zakresu bezpieczeństwa stosowania analizowanego preparatu, autorzy niniejszego dokumentu zdecydowali o poszerzeniu analizy o badania nie spełniające kryteriów włączenia do przeglądu badań z użyciem dazatynibu, ale raportujące szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w populacji pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (*Kobayashi 2011, Caocci 2011*).

7.6.1. Badanie retrospektywne *Kobayashi 2011*

Odnalezione w wyniku systematycznego wyszukiwania badanie retrospektywne *Kobayashi 2011* [30], w którym analizowano bezpieczeństwo stosowania dazatynibu wśród pacjentów z nietolerancją na imatynib, zostało wyłączone z przeglądu badań ze względu małą liczbą włączonych pacjentów z ALL PH+ (N<5) oraz retrospektywny charakter analizy.

Poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę badania.

Tabela 37.
Charakterystyka badania; DAZ (Kobayashi 2011)

Badanie		Kobayashi 2011
Ocena w skali Jadad		nd
Podtyp wg AOTM		IVC
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe
Metodyka	typ badania	retrospektywne
	randomizacja	nd
	zaślepienie	nd
	hipoteza badawcza	Nie dotyczy (badanie retrospektywne, brak grupy kontrolnej)
Oceniane w badaniu punkty końcowe		Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane, przerwanie leczenia DAZ, utrata pacjentów z badania, modyfikacja dawki związana z AEs)
Analiza ITT		nd
Utrata pacjentów z badania		Brak utraty pacjentów ze względu na toksyczność wywołaną dazatynibem
Źródła finansowania		Brak danych
Publikacje do badania		Publikacja Kobayashi 2011 [30]
Komentarz		W publikacji przedstawiono wyniki dla poszczególnych przypadków oddzielnie

7.6.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W publikacji Kobayashi 2011 włączonej do przeglądu opisano wyniki dla dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ALL Ph+. Wszyscy chorzy włączeni do badania wykazywali nietolerancję wcześniejszej terapii - imatynibem.

Kryteria selekcji pacjentów do badania Kobayashi 2011 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38.
Kryteria selekcji pacjentów; DAZ (Kobayashi 2011)

Kryteria	Kobayashi 2011
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomen Philadelphia lub przewlekła białaczka szpikowa; Nietolerancja na wcześniejsze leczenie imatynibem.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Nie podano

Szczegółową charakterystykę pacjentów z ALL Ph+, leczonych dazatynibem (N=4), objętych analizą *Kobayashi 2011* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów; DAZ (*Kobayashi 2011*)

Parametr		Kobayashi 2011
		DAZ
Liczebność populacji		4
Wiek, mediana lat (zakres)		62 (29-70)
Mediana czasu trwania choroby, lata (zakres)		1,2 (0,2-2,2)
Immunofenotyp ALL Ph+, n (%)**	ALL Ph+	4 (100)
Wcześniejsza terapia imatynibem, n (%)	400-600 mg/dobę	4 (100)
	>600 mg/dobę	0
	>3 lata	0
Typ nietolerancji na imatynib, n (%)	Toksyczność hematologiczna	0
	Toksyczność niehematologiczna	4 (100)

7.6.1.2. Charakterystyka interwencji

W teeliii poniżej przedstawiono sposób podawania dazatynibu w analizowanym badaniu.

Tabela 40.
Charakterystyka interwencji; DAZ (*Kobayashi 2011*)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Droga podania	Czas trwania interwencji
<i>Kobayashi 2011</i>	DAZ	Dazatynib 50, 70, 90 mg BID lub 100 mg QD. Dawkowanie ulegało zmianie w czasie leczenia	Doustnie	bd

7.6.1.3. Zdarzenia niepożądane

W tabeli poniżej zestawiono informacje dotyczące zdarzeń niepożądanych rejestrowanych w analizowanym badaniu (w stopniu 3. lub wyższym).

Tabela 41.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane w stopni 3. Lub wyższym (Kobayashi 2011)

Zdarzenia niepożądane	n (%)
Zdarzenia niepożądane hematologiczne	
Ogółem	4 (100)
Małopłytkowość	2 (50)
Anemia	1 (25)
Neutropenia	1 (25)
Pancytopenia	0
Zdarzenia niepożądane niehematologiczne	
Ogółem	1 (25)
Wykwity skórne	0
Nudności/wymioty	0
Bóle mięśni	0
Zaburzenia narządów zmysłu	0
Zaburzenia w obrębie wątroby	1 (25)
Zaburzenia w obrębie płuc	0
Bóle stawów	0
Retencja płynów	0
Neuropatia	0

7.6.1.4. Przerwanie tymczasowe leczenia, utrata pacjentów z badania, modyfikacja dawki związana z AEs

W tabeli poniżej zestawiono informacje dotyczące pozostałych parametrów bezpieczeństwa stosowania dazatynibu rejestrowanych w analizowanym badaniu (tymczasowe przerwanie leczenia, utrata pacjentów z badania, modyfikacja dawki związana z AEs).

Tabela 42.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły: przerwanie tymczasowe leczenia, utrata pacjentów z badania, modyfikacja dawki związana z AEs (Kobayashi 2011)

Parametr oceny bezpieczeństwa		n (%)
Przerwanie tymczasowe leczenia z powodu AEs	Zdarzenia niepożądane hematologiczne	3 (75%)
	Zdarzenia niepożądane niehematologiczne	0
Zmniejszenie dawki	Zdarzenia niepożądane	2 (50)

Parametr oceny bezpieczeństwa		n (%)
DAZ z powodu AEs	hematologiczne	
	Zdarzenia niepożądane niehematologiczne	0
Utrata pacjentów z badania z powodu AEs	Zdarzenia niepożądane hematologiczne	0
	Zdarzenia niepożądane niehematologiczne	0

7.6.1.5. Analiza przypadków klinicznych

W tabeli poniżej przedstawiono opis przypadków klinicznych (*case-series*) dotyczących bezpieczeństwa stosowania dazatynibu w populacji pacjentów z ALL Ph+ po przeszczepie HSCT, zidentyfikowanych przez autorów publikacji *Caocci 2012* [31]. Szczegółowe opisy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43.
Analiza przypadków (*Caocci 2012*)

Pacjent	Dawkowanie dazatynibu w fazie podtrzymującej po HSCT	Opis toksyczności
39-letnia kobieta	100 mg począwszy od dnia 153 od rozpoczęcia terapii	Biegunka w stopniu 1. wg NCI-CTC
56-letni mężczyzna	100 mg począwszy od dnia 133 od rozpoczęcia terapii	Nie stwierdzono
53-letnia kobieta	50 mg począwszy od dnia 112 od rozpoczęcia terapii	Zdarzenie niepożądane hematologiczne w stopniu 2. wg NCI-CTC
47-letnia kobieta	100 mg począwszy od dnia 66 od rozpoczęcia terapii	Nie stwierdzono
35-letni mężczyzna	50 mg począwszy od dnia 115 od rozpoczęcia terapii	Zdarzenie niepożądane hematologiczne w stopniu 2. wg NCI-CTC
43-letni mężczyzna	50 mg począwszy od dnia 71 od rozpoczęcia terapii	Zdarzenie niepożądane hematologiczne w stopniu 2. wg NCI-CTC
45-letni mężczyzna	50 mg począwszy od dnia 270 od rozpoczęcia terapii	Zdarzenie niepożądane hematologiczne w stopniu 2. wg NCI-CTC
22-letni mężczyzna	100 mg począwszy od dnia 49 od rozpoczęcia terapii	Nie stwierdzono
18-letni mężczyzna	100 mg począwszy od dnia 50 od rozpoczęcia terapii	Nie stwierdzono
37-letnia kobieta	50 mg począwszy od dnia 118 od rozpoczęcia terapii	Wysięk z opłucnej w stopniu 2. wg NCI-CTC

8. WNIOSKI

Zgodnie z aktualnymi polskimi zaleceniami postępowania klinicznego popartymi opinią eksperta medycznego **obecnie w warunkach polskich brak jest innych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii, niż dazatynib.**

Mając na uwadze wymogi przeprowadzania oceny efektywności technologii medycznych, precyzowane przez wytyczne AOTM, analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną [32]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [33, 34].

Istotnym jest, iż dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych związane jest z istotnymi ograniczeniami, do których należy niewątpliwie trudność wykazania aktywnego komparatora, ponieważ często oceniany lek stanowi jedyną terapię rekomendowaną w rozpatrywanym wskazaniu [36]. Osoby z ALL Ph+, które doświadczyły oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii nie mają obecnie, poza dazatynibem, dostępu do innej skutecznej terapii pozwalającej na uzyskanie całkowitej remisji, umożliwiającej przeprowadzenie przeszczepu komórek macierzystych. W związku z powyższym, metoda leczenia, dająca szansę na lepszą przyszłość pacjentów ze źle rokującą postacią ALL, którą niewątpliwie jest obecność immunofenotypu z obecnością chromosomu Philadelphia, powinna nadal stanowić standardową terapią refundowaną z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego w przypadku hipotetycznego braku dostępu do dazatynibu, jako alternatywną opcję terapeutyczną wymienić należy: farmakoterapię niestandardową z użyciem innego inhibitora II generacji – nilotynibu. Nilotynib nie jest obecnie objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce. Ponadto zgodnie z *Rekomendacją Prezesa AOTM nr 19/2014 w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie nilotynibu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.0, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej*, rekomendowane jest usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie nilotynibu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna) [35].

Dodatkowymi przesłankami wedle, których nilotynib nie może być rozpatrywany jako alternatywna opcja terapeutyczna dla dazatynibu są konsekwencje powyższej rekomendacji w zakresie jego finansowania. W związku z zapisami w Projekcie Ustawy o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw (projekt z dnia 18 września 2013 r.) można przyjąć, że

negatywna rekomendacja Prezesa Agencji dotycząca finansowania ze świadczeń publicznych nilotynibu u chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną⁵ stanowić będzie podstawę do wydawania odmowy udzielenia zgody na objęcie świadczeniobiorcy programem dostępu, w związku z czym nie jest zasadne rozważanie nilotynibu jako technologii opcjonalnej. Co więcej substancja ta nie jest zarejestrowana w analizowanym wskazaniu. Nilotynib wskazany jest bowiem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z chromosomem Philadelphia [40].

Adekwatną opcją terapeutyczną stanowiącą w hipotetycznej sytuacji braku dostępności do dazatynibu alternatywę w leczeniu pacjentów z ALL Ph+ jest, w oparciu o opinię eksperta medycznego, **chemioterapia w schemacie FLAM (fludarabina, cytarabina, mitoksantron).**

W związku z powyższym: **Celem przeglądu była odpowiedź na pytanie: czy dazatynib (Sprycel®) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Philadelphia, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii jest bardziej skuteczna i posiada „lepszy” profil bezpieczeństwa w porównaniu z chemioterapią w schemacie FLAM?**

Ze względu na fakt, iż nie odnaleziono badań umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego oraz pośredniego przez wspólną grupę referencyjną efektywności klinicznej dazatynibu z opcją terapeutyczną, która w hipotetycznej sytuacji braku dostępu do dazatynibu mogłaby go zastąpić w analizowanym wskazaniu, zdecydowano o przygotowaniu przeglądów systematycznych oddzielnie dla dazatynibu oraz chemioterapii w schemacie FLAM.

Porównując wyniki skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji z chemioterapią w schemacie FLAM należy mieć na uwadze, iż ich bezpośrednie zestawianie może prowadzić do wysnucia mylnych wniosków, ze względu m.in. na różnice w charakterystyce populacji włączonych do analizowanych prób klinicznych oceniających DAZ oraz schemat FLAM.

W próbach klinicznych, w których interwencją był dazatynib (*Lilly 2010, START-L, Sakamaki 2009*), populacja zdefiniowana została jako nietolerująca lub oporna na wcześniejsze leczenie imatynibem. Natomiast chorzy zakwalifikowani do włączonych do niniejszej analizy badań, w których opcją leczenia był schemat FLAM (*Giebel 2006, Kern 2001, Koller 1999*) stanowią grupę pacjentów cechujących się nietolerancją lub opornością na inne schematy chemioterapii. Terapia FLAM stosowana była w analizowanej populacji pacjentów w tzw. „erze przed imatynibem” (pre-imatynib era). Imatynib jako prekursor inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, ang. tyrosine kinase inhibitor), zarejestrowany został na terenie Unii Europejskiej w 2001, stanowiąc przełom w leczeniu pacjentów z białaczkami (również o ostrym przebiegu). Po wprowadzeniu inhibitorów kinazy tyrozynowej do kanonu terapii ALL Ph+ doszło do radykalnej zmiany podejścia do terapii przeciwbiałaczkowych, umożliwiając jednocześnie poprawę rokowania nawet w ciężkich przypadkach ALL (w tym wśród chorych z chromosomem Philadelphia). Wysoce selektywne działanie inhibitorów TKIs, które potęguje ich skuteczność oraz minimalizuje ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, prowadzi w praktyce klinicznej do zauważalnej tendencji odchodzenia od

⁵ Stanowisko Rady Przejrzystości oraz Rekomendacja Prezesa Agencji dostępne są na stronie internetowej Agencji Oceny Technologii Medycznych <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-2013/zlecenie-282-2013>

klasycznych chemioterapeutyków w analizowanej populacji. Inhibitor kinazy tyrozynowej II generacji (dazatynib) stanowi w populacji pacjentów z nietolerancją lub opornością na wcześniejsze leczeniem terapię ratunkową, będąc zarazem jedyną opcją leczenia.

Dokonując porównania efektywności DAZ i FLAM należy także pamiętać, iż czynnikiem, który również może wpłynąć na interpretację zestawionych wyników mogą być różnice metodologiczne (m.in. definicje punktów końcowych, czas trwania terapii, okres *follow-up*).

W przypadku prób klinicznych oceniających efektywność dazatynibu, dokonano podziału na poszczególne typy odpowiedzi (hematologiczna – HR, ang. *hematologic response*; cytogenetyczna – CyR, ang. *cytogenetic response*) oraz w ramach typów wyróżniono dodatkowo odpowiedź: najlepszą/dużą (MaHR, MCyR), całkowitą (CHR, CCyR), sumaryczną (OHR), brak objawów białaczki (NEL), mniejszą (MiHR), brak odpowiedzi (NR, brak CyR), częściową (PCyR) oraz czas do wystąpienia odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi. Autorzy badań, w których interwencją był schemat FLAM, zastosowali bardziej ogólny podział punktów końcowych w postaci: remisji (odpowiedzi) całkowitej dla pacjentów z ALL Ph+ (i ogółem z ALL), remisji częściowej oraz braku odpowiedzi na leczenie. Odsetki uzyskanych odpowiedzi na leczenie dla dazatynibu są zbliżone do wyników w populacji pacjentów, którym podawano chemioterapię w schemacie FLAM (odpowiednio: ~40-70% vs ~33-57%), przy czym należy mieć na uwadze, iż stan zdrowia pacjentów leczonych DAZ jest poważniejszy (nietolerancja/oporność na TKI pierwszej generacji).

W badaniach *Giebel 2006*, *Kern 2001*, *Koller 1999* nie oceniano czasu do wystąpienia odpowiedzi oraz czasu trwania odpowiedzi. W przypadku dazatynibu (*Lilly 2010*) czas do MaHR u pacjentów, u których wystąpiła duża odpowiedź na leczenie zawierał się w przedziale od ~1-1,9 miesiący (1,2 miesiąca dla dawkowania DAZ 140 mg QD). Czas trwania MaHR oceniono na: ~1,9-11,5 miesiący (4,6 miesiąca dla DAZ 140 mg QD). Czas do wystąpienia MCyR wynosił natomiast 1 miesiąc. Czas trwania MCyR oraz CCyR oszacowano na: odpowiednio 4,1-4,4 miesiąca oraz 4,3-5,5 miesiąca (przy czym nieznacznie wyższe wartości uzyskano w badaniach, w których DAZ dawkowano 70 mg 2 razy na dobę).

Analizę przeżycia oparto o następujące punkty końcowe: czas przeżycia całkowitego (OS) i czas przeżycia bez progresji choroby (PFS: *Lilly 2010*, *START-L*), prawdopodobieństwo przeżycia bez objawów choroby (DFS: *Giebel 2006*) oraz prawdopodobieństwo przeżycia 2 lat (*Giebel 2006*). W związku z różnym sposobem przedstawienia ww. punktów końcowych nie należy porównywać skuteczności interwencji ocenianej oraz chemioterapii w schemacie FLAM w oparciu o parametry służące do estymacji długości przeżycia. Należy je interpretować oddzielnie w sposób następujący: mediana czasu PFS wynosiła 3,1 i 4 miesiący (przy czym pacjenci przeżywają dłużej bez progresji choroby stosując dawkowanie DAZ 140 mg w pojedynczej dawce dobowej). Mediana czasu OS wynosiła 6,5 miesiący (140 mg QD) lub 9,1 miesiący (70 mg BID). W badaniu *Giebel 2006* prawdopodobieństwo przeżycia 2 lat wynosiło 12%, natomiast szansa przeżycia bez objawów choroby wynosiła 15%. Należy mieć na uwadze, że wyniki dotyczące przeżycia u pacjentów leczonych chemioterapią w schemacie FLAM dotyczą populacji chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną ogółem (brak wyodrębnienie immunofentypu Ph+). Rokowanie takich pacjentów jest lepsze aniżeli chorych z obecnością chromosomu Philadelphia.

Najczęściej notowanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z zastosowanym leczeniem w postaci DAZ 140 mg QD (*Lilly 2010*) były: cytopenie (niedokrwistość: 100%, leukocytopenia: 85%, małopłytkowość: 92% i neutropenia: 85%), a wśród zdarzeń niepożądanych niehematologicznych: biegunka (35%), retencja płynów ogółem (30%), nudności (28%) i wymioty (20%), wysięk opłucnowy, obrzęk powierzchowny i zakażenie (po 18%). W przypadku cytopenii, większość przypadków miała ciężki przebieg (3 lub 4 stopień). Pozostałe zdarzenia niepożądane w większości miały łagodny lub umiarkowany charakter.

Wśród najczęściej notowanych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem w postaci DAZ 70 mg BID (*Lilly 2010, START-L, Sakamaki 2009*) były: cytopenie (niedokrwistość: 98%, leukocytopenia: 81%, małopłytkowość: 88% i neutropenia: 79%), a wśród zdarzeń niepożądanych niehematologicznych: retencja płynów w organizmie (do ponad 40%), duszność (23%), obrzęk uogólniony (do ~30%), bóle kończyn i stawów (do ~20%), bóle głowy (do ~40%), złe samopoczucie (30%) oraz wysięk opłucnowy (~20-30%), biegunka (~30%), nudności (ponad 20%), gorączka (do >30%) i rumień (do 30%). W przypadku cytopenii, większość przypadków miała ciężki przebieg (3. lub 4. stopień). Pozostałe zdarzenia niepożądane w większości miały łagodny lub umiarkowany charakter (1-2 stopnia).

Większość ciężkich niehematologicznych zdarzeń niepożądanych odnotowanych wśród pacjentów leczonych schematem FLAM (poza infekcjami, których częstość wyniosła 46%) występowało rzadko, z częstością $\leq 10\%$. Najczęściej notowanymi zdarzeniami niepożądanymi ogółem (stopnie 1-4) były nudności/wymioty (70%), zapalenie błony śluzowej (48%), krwawienie (46%), infekcje (34%), gorączka związana z leczeniem (28%), biegunka (24%) oraz zaburzenia w obrębie wątroby i ból związany z leczeniem (po 20%).

Wyniki bezpieczeństwa wskazują, iż stosowania dazatynibu wiąże się z dużym ryzykiem wystąpienia hematologicznych zdarzeń niepożądanych (w tym wysokiego stopnia). W przypadku stosowania chemioterapii w schemacie FLAM groźne w skutkach mogą być ciężkie infekcje bakteryjne lub grzybiczne, których wystąpienie odnotowano u prawie połowy chorych. Podawanie dazatynibu zwiększa prawdopodobieństwo pojawienia się retencji płynów w organizmie, obrzęków oraz zdarzeń niepożądanych o charakterze ogólnoustrojowym. Pacjenci leczeni schematem FLAM częściej doświadczają takich zdarzeń niepożądanych jak: nudności i wymioty, zapalenie błon śluzowych, krwawienia i infekcje.

Zarówno dazatynib jak i chemioterapię w schemacie FLAM można zaliczyć do umiarkowanie bezpiecznych metod leczenia pacjentów z ALL Ph+ oraz w większości przypadków są one dobrze tolerowanymi opcjami terapeutycznymi.

W uwzględnionym w rozdziale Dodatkowe dane dotyczące skuteczności prospektywnym jednoramiennym badaniu II fazy (*Benjamini 2014*), oceniającym efektywność podawania dazatynibu ze schematem HyperCVAD w analizowanej populacji, wykazano wysoką skuteczność takiej terapii skojarzonej. Prawie 70% pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź hematologiczną, ponad 90% całkowitą odpowiedź cytogenetyczną, a blisko połowa całkowitą odpowiedź molekularną. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi (u pacjentów, u których wystąpiła) wynosiła

24 dni, a mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła prawie 8,8 miesiący. Analiza przyżycia wykazała iż 26% z ALL Ph+ przeżyło okres 3 lat. Czas przeżycia całkowitego wyniósł 9 miesięcy.

Jedyną dostępną próbą kliniczną oceniającą skuteczność dazatynibu w subpopulacji pacjentów z ALL Ph+, w przypadku oporności lub nietolerancji na wcześniejszą terapię (imatynib), z zajęтым ośrodkowym układem nerwowym (w której dazatynib stanowi obecnie jedyną opcję leczenia) była seria przypadków *Porkka 2008*. Terapia dazatynibem w dawce 140 mg QD lub 70 mg BID prowadziło do uzyskania odpowiedzi na leczenie u 4 na 10 pacjentów (całkowita odpowiedź u 1 na 10 pacjentów, co piąty chory uzyskał częściową odpowiedź na leczenie, a 1 na 10 bardzo dobrą odpowiedź częściową). Wśród chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie, czas w którym się utrzymywała mieścił się w przedziale od 3 do 26 miesięcy.

Dazatynib zarówno w dawce 140 mg QD jak i 70 mg BID jest opcją skuteczną, zwiększa szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie (hematologicznych i cytogenetycznych), wydłuża czas trwania odpowiedzi oraz czas bez progresji choroby, umożliwiając przeprowadzenie przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych, poprawiając tym samym jakość życia chorych oraz dając szansę na dłuższe przeżycie.

Należy także podkreślić, iż sposób podania porównywanych interwencji ma wpływ na bezpieczeństwo ich stosowania. Chemioterapię w schemacie FLAM podaje się w formie długotrwałych infuzji, podczas których pacjent przebywa w szpitalu w czasie trwania cyklu (średnia długość hospitalizacji wynosi 35 dni; Giebel 2006 [17]). Dazatynib natomiast ma postać doustną (tabletki powlekane). Wybór podania leku drogą doustną (jako najbardziej fizjologiczną), poprawia komfort i jakość życia chorych objętych leczeniem onkologicznym. Warunkiem poprawy jakości życia chorych jest bowiem takie postępowanie, aby maksymalnie zmniejszyć dokuczliwość objawów towarzyszących ciężkiej chorobie oraz w razie możliwości ograniczyć częstość sytuacji niekomfortowych, jakimi są z pewnością codzienne infuzje leków i związany z nimi pobyt w szpitalu. Co więcej terapia doustna dazatynibem poprzez zwolnienie z konieczności zakładania stałego dostępu żylnego pozwala na uniknięcie związanego z tym ryzyka powikłań infekcyjnych oraz zatorowo-zakrzepowych, cechując się jednocześnie korzystnym profilem toksyczności.

Dla specyficznej grupy chorych, jaką są źle rokujący pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia, którzy doświadczyli nietolerancji lub oporności na wcześniejsze terapie, dazatynib, jako lek o charakterze terapii ratunkowej, wpisuje się w ustanowione priorytety zdrowotne zmniejszania przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych (szczególnie chorób rzadkich), stanowiąc dla takich pacjentów jedyną opcję leczenia.

Mimo iż do wyników powyższej analizy należy podejść z ostrożnością z uwagi na niską wiarygodność włączonych badań oraz ograniczenia dotyczące sposobu prezentacji wyników przez autorów włączonych badań to należy wziąć pod uwagę, iż problem zdrowotny, którego dotyczy analiza jest chorobą ultraradką (charakteryzującą się dużą śmiertelnością w krótkim czasie) i przeprowadzenie dużych badań klinicznych, szczególnie w schemacie RCT, jest utrudnione czy

wręcz niemożliwe. Zatem wnioskowanie na podstawie wyników dostępnych badań wydaje się uzasadnione.

8.1. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, iż podawanie w postaci doustnej produktu leczniczego Sprycel® dorosłym pacjentom z ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Philadelphia, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii, można uznać za terapię umiarkowanie bezpieczną oraz u znacznej części pacjentów dobrze tolerowaną.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla preparatu Sprycel® do bardzo często występujących zdarzeń niepożądanych ($\geq 1/10$) notowanych w czasie leczenia zalicza się: zakażenia (w tym bakteryjne, wirusowe, grzybicze, niespecyficzne), ból głowy, krwotok, wysięk w jamie opłucnej, duszność, kaszel, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha), wysypkę skórą, bóle kostno-mięśniowe, retencję płynów, zmęczenie, obrzęk powierzchniowy i gorączkę.

Informacje odnalezione na stronach internetowych instytucji zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa stosowania leków (URPL, EMA, FDA) potwierdziły dane zaczerpnięte z Charakterystyki Produktu Leczniczego dla preparatu Sprycel®. Ponadto odnalezione raporty sporządzone przez FDA dotyczące zdarzeń niepożądanych notowanych po wprowadzeniu dazatynibu na rynek medyczny, wskazują iż możliwe jest również wystąpienie takich zdarzeń niepożądanych jak: mielosupresja (stanowi przyczynę wycofania z leczenia u około 5% pacjentów), zaburzenia pracy serca oraz nadciśnienie tętnicze płucne.

[Redacted content]

W odnalezionej próbie klinicznej (*Kobayashi 2011*), która nie spełniała kryteriów włączenia do analizy głównej (liczba pacjentów < 5 , retrospektywny charakter analizy), najczęściej notowanymi AEs były: zdarzenia niepożądane hematologiczne (w tym małopłytkowość, anemia i neutropenia). Wśród zdarzeń niepożądanych niehematologicznych zanotowano zaburzenia w obrębie wątroby. Wystąpienie zdarzeń niepożądanych hematologicznych stanowiło przyczynę tymczasowego

przerwania terapii u 75% chorych. Żaden z pacjentów nie został wycofany z leczenia z powodu AEs. Zmniejszenie dawki konieczne było u połowy chorych.

Uwzględniona w dodatkowej analizie bezpieczeństwa stosowania dazatynibu w populacji ALL Ph+, seria przypadków (Caocci 2012) wykazała, iż większość zdarzeń niepożądanych (zdarzenia niepożądane hematologiczne, wysięk z opłucnej, biegunka) miała charakter łagodny lub umiarkowany.

Wobec przedstawionych powyżej informacji, **produkt leczniczy Sprycel® stosowany w populacji dorosłych pacjentów ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii można uznać za interwencję medyczną umiarkowanie bezpieczną oraz w większości przypadków dobrze tolerowaną terapię.**

9. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego przeglądu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego.

Zgodnie z założeniami problemu decyzyjnego populację docelową dla dazatynibu stanowią dorośli pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii.

W wyniku systematycznego wyszukiwania badań dla dazatynibu odnaleziono 1 próbę kliniczną (*Lilly 2010*) w których oceniano efektywność kliniczną dazatynibu w dawce 140 mg QD w populacji pacjentów z ALL Ph+ w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii imatynibem. Odnaleziono również 3 badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo dazatynibu w dawce 70 mg BID w ww. populacji (*START-L, Sakamaki 2009* oraz ramię DAZ 70 mg BID w badaniu *Lilly 2010*). Wynikiem systematycznego wyszukiwania doniesień naukowych na temat ocenianej interwencji były również badania: *Benjamini 2014* (dazatynib stosowany w skojarzeniu z HyperCVAD u chorych z ALL Ph+) oraz *Porkka 2008* (pacjenci z ALL Ph+ z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego), uwzględnione w rozdziale Dodatkowe dane dotyczące skuteczności.

Ograniczeniem ww. badań jest fakt, iż u części pacjentów (~20-45%) włączonych do prób klinicznych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu przed rozpoczęciem udziału w badaniu przeprowadzono przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych. Leczenie dazatynibem stanowiło zatem u pacjentów z ALL Ph+ nie tylko formę terapii ratunkowej, ale także formę leczenia podtrzymującego (po SCT). Zgodnie z aktualnymi zaleceniami *Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej 2013* stosowanie dazatynibu u pacjentów po przeszczepie również jest zalecane. Jednym z kryteriów włączenia do programu lekowego z udziałem dazatynibu (którego finansowanie ze środków płatnika publicznego stanowić będzie istotne ułatwienie dostępu do skutecznej terapii dla pacjentów z ciężko rokującą formą ALL, tj. Ph+), jest warunek mówiący o tym, iż do leczenia DAZ kwalifikują się także: *Świadczeniobiorcy po transplantacji komórek krwiotwórczych, u których przed transplantacją nie uzyskano całkowitej odpowiedzi molekularnej*.

Biorąc pod uwagę powyższe stwierdzono, że powyższe badania spełniają kryteria włączenia do przeglądu.

Znaczącym ograniczeniem ww. badań jest sposób przedstawienia wyników, dotyczących skuteczności stosowania ocenianej interwencji. Brak bowiem jednorodności jeśli chodzi o definowanie istotnych z punktu widzenia klinicznego punktów końcowych uwzględnionych w analizowanych badaniach oraz inne różnice metodologiczne, np. czas trwania terapii lub okres *follow-up*. Zestawianie tak przedstawionych wyników należy przeprowadzać z rozmysłem, natomiast wyciąganie bezpośrednich wniosków należy traktować z dużą dozą ostrożności.

Autorzy niniejszego przeglądu nie włączyli publikacji dostępnych jedynie w postaci abstraktów, doniesień konferencyjnych. Innymi kryteriami wykluczenia były: (1) niewłaściwa metodyka badania (opis przypadku, opracowania wtórne, inne opracowania nie stanowiące pierwotnych raportów

z badań), (2) niewłaściwe punkty końcowe (badania I fazy, oceniające wyłącznie farmakokinetykę i farmakodynamikę leku), (3) niewłaściwa interwencja (mieszana interwencja, z brakiem możliwości wyodrębnienia wyników, uzyskanych w wyniku zastosowania ocenianej interwencji) oraz (4) niewłaściwa populacja (I linia leczenia, pacjenci nowo zdiagnozowani, populacja pediatryczna, brak informacji o oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii, mieszana populacja bez możliwości wyodrębnienia wyników uzyskanych w populacji docelowej).

Próby kliniczne włączone do niniejszego przeglądu charakteryzowały się średnią bądź niską wiarygodnością. Były to eksperymenty otwarte, bez zaślepienia, w którym pacjentów nie podzielono na grupy (z wyjątkiem *Lilly 2010*), nie poddano ich także randomizacji (z wyjątkiem *Lilly 2010*). W związku z powyższym wyniki uzyskane w badaniach mogą być obciążone błędem.

Przeprowadzona ocena heterogeniczności klinicznej w odniesieniu do populacji pacjentów zakwalifikowanych do analizowanych prób klinicznych oraz okresu leczenia i obserwacji wykazała niejednorodność w zakresie porównywanych parametrów. Analizowano również różnice pomiędzy badaniami pod względem metodologicznym, również stwierdzając heterogeniczność. W związku z powyższym nie przeprowadzono agregacji danych, a wyniki każdego badania przedstawiono oddzielnie.

W przeglądzie uwzględniono wszystkie odnalezione badania spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy. Badania nie spełniające kryteriów włączenia do przeglądu badań z dazatynibem, ale dostarczające istotnych informacji dotyczących efektywności klinicznej leku lub innej dawce zostały uwzględnione w dodatkowej ocenie skuteczności i bezpieczeństwa.

Zgodnie z Wytycznymi AOTM analiza efektywności klinicznej polega na porównaniu wyników zdrowotnych ocenianej technologii (sposobu postępowania) z wynikami zdrowotnymi alternatywnych sposobów postępowania. Ze względu jednak na fakt, iż nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednio lub pośrednio porównanie dazatynibu z hipotetyczną interwencją alternatywną (chemioterapia w schemacie FLAM) zdecydowano o przygotowaniu systematycznych przeglądów badań z zastosowaniem ww. schematu w analizowanym wskazaniu.

Badaniem spełniającym kryteria włączenia do przeglądu oceniającego efektywność kliniczną schematu FLAM (fludarabina/cytarabina/mitoksantron) w leczeniu nawrotowej lub odpornej postaci ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia u dorosłych pacjentów, odnalezionym w wyniku systematycznego wyszukiwania, było badanie kliniczne II fazy, bez randomizacji oraz grupy kontrolnej (*Giebel 2006*). Dodatkowo uwzględniono także wyniki dwóch prób klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo chemioterapii w schemacie FLAM w populacji ALL ogółem (bez wyodrębnienia immunofenotypu Ph+), nierandomizowane jednoramienne badania kliniczne bez grup kontrolnych, typu *open-label* (*Kern 2001, Koller 1999*). Zamieszczenie tych badań w analizie dla komparatora podyktowane było faktem, iż w próbie klinicznej *Giebel 2006* dane dotyczące analizy przeżycia opracowane były jedynie dla populacji chorych z ALL ogółem, co uwzględniono w niniejszym przeglądzie oraz analizie ekonomicznej. Zatem pominięcie badań *Kern 2001* i *Koller 1999* jest bezzasadne.

Włączone do przeglądu dla komparatora próby kliniczne charakteryzują się stosunkowo niską wiarygodnością (eksperymenty otwarte, bez zaślepienia, w których pacjentów nie podzielono na

grupy, nie poddano ich także randomizacji). W związku z powyższym wyniki uzyskane w badaniu mogą być obarczone błędem.

Ze względu na to, iż ALL Ph+ jest chorobą ultraradką, a ilość danych dotyczących efektywności leczenia schematem FLAM w populacji dorosłych pacjentów z tym wskazaniem jest niewielka, zdecydowano o przedstawieniu także takich wyników, które dotyczą ostrych białaczek limfoblastycznych ogółem (wyniki badania *Kern 2001* oraz *Koller 1999*, a także analiza przeżycia z badania *Giebel 2006*).

Autorzy przeglądu dotyczącego komparatorów nie włączyli publikacji dostępnych jedynie w postaci abstraktów, doniesień konferencyjnych, listów i komentarzy ze względu na brak możliwości przeprowadzenia oceny wiarygodności tego typu badań. W przeglądzie uwzględniono wszystkie odnalezione prospektywne badania kliniczne, spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy.

10. DYSKUSJA

10.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji do przeglądu badań z zastosowaniem dazatynibu zastosowano limity dotyczące jednostki chorobowej. Nie zastosowano natomiast ograniczeń co do interwencji alternatywnej, poszukiwanych punktów końcowych, rodzaju badań oraz ograniczeń językowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Ponadto przeprowadzono osobne systematyczne wyszukiwanie dla chemioterapii w schemacie FLAM. W przypadku komparatora podejście do projektowania strategii wyszukiwania publikacji do przeglądu było analogiczne do powyższego.

W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do analizy przeanalizowano także piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych (artykuły pogładowe, przeglądy systematyczne, metaanalizy, opracowania medycznych serwisów internetowych). W przypadku badań z użyciem dazatynibu przeszukano również rejestry badań klinicznych tj. www.clinicaltrials.gov oraz <http://www.controlled-trials.com/isrctn/>.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji (niezależnie przez 2 osoby) odnaleziono 3 badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu badań z zastosowaniem dazatynibu w monoterapii: *Lilly 2010* (DAZ 140 mg QD i DAZ 70 mg BID), *START-L* (DAZ 70 mg BID) i *Sakamaki 2009* (DAZ 70 mg BID) oraz 1 badanie oceniające efektywność dazatynibu stosowanego w skojarzeniu ze schematem HyperCVAD (*Benjamini 2014*), którego wyniki przedstawiono w rozdziale Dodatkowe dane dotyczące skuteczności.

Ponadto autorzy niniejszego dokumentu zidentyfikowali 3 badania kliniczne oceniające efektywność kliniczną chemioterapii w schemacie FLAM, przy czym tylko w publikacji *Giebel 2006* opisano wyniki dla populacji ALL Ph+ (z wyjątkiem analizy przeżycia, która dotyczyła pacjentów z ALL ogółem). W przypadku pozostałych dwóch prób klinicznych (*Kern 2001*, *Koller 1999*) wyniki dla wszystkich uwzględnionych punktów końcowych przedstawiono dla populacji ALL ogółem (bez wyodrębnienia immunofenotypu z chromosomem Philadelphia).

10.2. Wybór komparatora

Zgodnie z wytycznymi AOTM analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne wskazują na

priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [33, 34].

Należy w tym miejscu podkreślić, iż dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych związane jest z istotnymi ograniczeniami, do których należy niewątpliwie trudność wykazania aktywnego komparatora, ponieważ często oceniany lek stanowi jedyną terapię rekomendowaną w rozpatrywanym wskazaniu. Jest to zagadnienie trudne także z uwagi na częsty brak badań porównawczych oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach. Jednocześnie podkreślić należy, iż przy podejmowaniu decyzji refundacyjnej w odniesieniu do leków sierocych nie należy kierować się wyłącznie tradycyjnie stosowanymi kryteriami (efektywność, bezpieczeństwo, kosztowa efektywność, dane oparte na dowodach – *evidence based data*, dostarczenie efektywnej terapii możliwie największej grupie pacjentów) [32]. Konieczne jest zorientowanie na dobro pacjenta, jego dostęp do wszystkich możliwych metod leczenia [32], stan zdrowia oraz ponoszone przez niego koszty w przypadku leków nier refundowanych [37]. Osoby z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia, które doświadczyły oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii nie mają obecnie, poza dazatynibem, dostępu do innej skutecznej terapii pozwalającej na uzyskanie całkowitej remisji, umożliwiającej przeprowadzenie przeszczepu komórek macierzystych. W związku z powyższym, metoda leczenia, dająca szansę na lepszą przyszłość pacjentów ze źle rokującą postacią ALL, którą niewątpliwie jest obecność immunofenotypu z obecnością chromosomu Philadelphia, powinna nadal stanowić standardową terapię refundowaną z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia. Powyższe stwierdzenie znajduje uzasadnienie w ustawodawstwie unijnym: „Pacjenci cierpiący na rzadkie stany chorobowe powinni być uprawnieni do takiej samej jakości leczenia jak inni pacjenci” [37, 38, 39]. Biorąc pod uwagę częsty brak alternatywnego sposobu leczenia, decyzja dotycząca refundacji leku sierociego powinna przede wszystkim zależeć od stopnia ciężkości choroby, obecności zagrożenia życia oraz korzyści zdrowotnych wynikających ze stosowania takiej terapii [37].

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego w przypadku hipotetycznego braku dostępu do dazatynibu, jako alternatywną opcję terapeutyczną wymienić należy: farmakoterapię niestandardową z użyciem innego inhibitora II generacji – nilotynibu. Nilotynib nie jest obecnie objęty refundacją ze środków publicznych w Polsce. Ponadto zgodnie z *Rekomendacją Prezesa AOTM nr 19/2014 w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie nilotynibu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.0, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej*, rekomendowane jest usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie nilotynibu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.0 (ostra białaczka limfoblastyczna). Argumentacja niezasadności finansowania ze środków publicznych terapii nilotynibem w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej oparta jest o: brak jest dowodów naukowych wysokiej jakości potwierdzających skuteczność wnioskowanej substancji w wymienionym wskazaniu. Ponadto wytyczne zagranicznych organizacji nie zalecają stosowania nilotynibu poza badaniami klinicznymi dotyczącymi nawracającej odpornej ostrej białaczki limfoblastycznej [35].

Dodatkowymi przesłankami wedle, których nilotynib nie może być rozpatrywany jako alternatywna opcja terapeutyczna dla dazatynibu są konsekwencje powyższej rekomendacji w zakresie jego finansowania. Zgodnie z zapisami art. 1. ust. 1 pkt 32 Projektu Ustawy o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw (projekt z dnia 18 września 2013 r.⁶) zapisy art. 40b ust. 3 pkt 2 i 3 Ustawy o refundacji dopuszczają stosowanie leku w ramach programu dostępu poza wskazaniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Jednocześnie – zgodnie z zapisami rzeczonoego Projektu Ustawy – według zapisów art. 40d. ust. 2 i 3 Ustawy o refundacji objęcie świadczeniobiorcy⁷ objęcie programem dostępu zależne jest od spełnienia warunków zawartych w rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, o których mowa w art. 31.c ust. 7 Ustawy o świadczeniach:

- w sytuacji wydania przez Prezesa Agencji rekomendacji w sprawie zasadności zakwalifikowania danego świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego (art. 31.c ust. 7 pkt 1 Ustawy o świadczeniach), wydawana jest zgoda na objęcie świadczeniobiorcy programem dostępu (art. 40d. ust. 2 Ustawy o refundacji według zapisów Projektu Ustawy);
- w sytuacji wydania przez Prezesa Agencji rekomendacji w sprawie niezasadności zakwalifikowania danego świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego (art. 31.c ust. 7 pkt 2 Ustawy o świadczeniach), wydawana jest odmowa udzielenia zgody na objęcie świadczeniobiorcy programem dostępu (art. 40d. ust. 3 Ustawy o refundacji według zapisów Projektu Ustawy).

Projekt Ustawy o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw (projekt z dnia 18 września 2013 r.) jest najaktualniejszym aktem prawnym pozwalającym prognozować na wiarygodnym poziomie przyszłą sytuację prawną w zakresie obecnie stosowanej chemioterapii niestandardowej. W związku z powyższym można przyjąć, że negatywna rekomendacja Prezesa Agencji dotycząca finansowania ze świadczeń publicznych nilotynibu u chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną⁸ stanowić będzie podstawę do wydawania odmowy udzielenia zgody na objęcie świadczeniobiorcy programem dostępu. Powyższe pozwala przyjąć, że nilotynib nie będzie (co najmniej do chwili wydania pozytywnej Rekomendacji Prezesa AOTM) technologią medyczną finansowaną w ostrej białaczce limfoblastycznej, w związku z czym nie jest zasadne rozważanie nilotynibu jako technologii opcjonalnej. Zaznaczyć należy także, że substancja ta nie jest zarejestrowana w analizowanym wskazaniu. Nilotynib wskazany jest bowiem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z chromosomem Philadelphia [40].

⁶ Projekt dostępny na stronie <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m11111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=032621>; termin konsultacji społecznych upłynął 19 października 2013 r.

⁷ Zgoda na objęcie świadczeniobiorcy programem dostępu jest wydawana przez dyrektora oddziału wojewódzkiego Fundusz.

⁸ Stanowisko Rady Przejrzystości oraz Rekomendacja Prezesa Agencji dostępne są na stronie internetowej Agencji Oceny Technologii Medycznych <http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-2013/zlecenie-282-2013>

Inną opcją terapeutyczną stanowiącą w hipotetycznej sytuacji braku dostępności do dazatynibu alternatywę w leczeniu pacjentów z ALL Ph+ jest, w oparciu o opinię eksperta medycznego, chemioterapia w schemacie FLAM (fludarabina, cytarabina, mitoksantron). Należy mieć jednak na uwadze, że leczenie oparte o chemioterapię w schemacie FLAM stosowano u pacjentów a ALL Ph+ w tzw. „erze przed imatynibem”. Wprowadzenie inhibitorów kinazy tyrozynowej (imatynib, dazatynib) do kanonu terapii ALL Ph+ wymusiło zmianę podejścia do terapii przeciwbiałaczkowych (również o ostrym przebiegu), umożliwiając jednocześnie poprawę rokowania także w ciężkich przypadkach ALL (z chromosomem Philadelphia). Obecnie inhibitor kinazy tyrozynowej II generacji (dazatynib) stanowi w populacji pacjentów z nietolerancją lub opornością na wcześniejsze leczeniem terapię ratunkową, będąc zarazem jedyną opcją leczenia.

Analiza statusu finansowania ww. substancji czynnych wchodzących w skład chemioterapii w schemacie FLAM wykazała iż, jest on podawany bezpłatnie w analizowanym wskazaniu (Ostra białaczka limfoblastyczna C91.0). Mitoksantron, który podobnie jak fludarabina i cytarabina nie jest zarejestrowany w analizowanym wskazaniu, sprowadzany jest w ramach importu docelowego (co stanowi ograniczenie do stosowania tej alternatywnej technologii) oraz finansowany przez płatnika publicznego [41, 42].

Mając na uwadze opinię eksperta medycznego, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, jak również wytyczne postępowania klinicznego w analizowanej populacji uznano, iż adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji, w przypadku braku dostępu do niej, jest chemioterapia w schemacie FLAM.

10.3. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Badania kliniczne, zwłaszcza nad skutecznością interwencji terapeutycznych są często prowadzone w bardzo wyselekcjonowanych grupach pacjentów i w ściśle określonych warunkach, co może ograniczać możliwość odniesienia ich wyników do codziennej praktyki. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii. Analizowana populacja, zawiera się zatem w populacji, określonej w Charakterystyce Produktu Leczniczego Sprycel® oraz jest zgodna z charakterystyką populacji pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego: *Leczenie dazatynibem ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia (Ph+) w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii*. W związku z faktem, iż ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia jest chorobą ultraradką, ilość dostępnych doniesień na temat efektywności jej leczenia jest niewielka, a co za tym idzie

wyciąganie wniosków z badań włączonych do niniejszego przeglądu, opartych jest o małą liczbę dowodów naukowych.

Przyjęty w badaniu *Lilly 2010*, włączonym do analizy głównej niniejszego przeglądu, sposób dawkowania zgodny jest z ChPL Sprycel® oraz z projektem programu lekowego. Pozostałe badania włączone do analizy (START-L, Sakamaki 2009 oraz ramię DAZ 70 mg BID w badaniu Lilly 2010) oceniały efektywność dazatynibu w dawce 70 mg dwa razy na dobę, która również jest dopuszczalna w analizowanej populacji.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistemu związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania. We wszystkich włączonych badaniach ocenianymi punktami końcowymi były efekty zdrowotne istotne klinicznie takie jak: odpowiedź na leczenie (w tym czas trwania do wystąpienia odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi) oraz analiza przeżycia (czas przeżycia całkowitego, czas przeżycia bez progresji choroby).

Należy nadmienić, iż przeżycie całkowite uważane jest za „złoty standard” w odniesieniu do oceny korzyści klinicznej ze stosowania danej terapii przeciwnowotworowej. Jest to punkt końcowy najbardziej wiarygodny i preferowany przez autorów badań klinicznych dotyczących chorób nowotworowych [43].

Biorąc pod uwagę liczbę nowych zachorowań rocznie na ALL Ph+ oraz liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia dazatynibem (patrz rozdział: Analiza Problemu decyzyjnego) należy zauważyć, iż jest ona mniejsza od liczby pacjentów odpowiadających populacji docelowej, uwzględnionej w analizowanych badaniach z użyciem dazatynibu. Zasadne jest zatem, wnioskowanie o dużym odniesieniu uzyskanych wyników do populacji docelowej.

W odnalezionych w wyniku systematycznego wyszukiwania badaniach klinicznych, spełniających kryteria włączenia do przeglądu oceniającego efektywność kliniczną interwencji alternatywnej (w przypadku hipotetycznego braku dostępu do dazatynibu) tj.: chemioterapii w schemacie FLAM w leczeniu nawrotowej lub odpornej postaci ostrej białaczki limfoblastycznej z chromosomem Philadelphia u pacjentów powyżej 16 roku życia (badanie *Giebel 2006*) oraz z ALL ogółem u chorych powyżej 18 r.ż. (*Kern 2001*) oraz powyżej 15 r.ż. (*Koller 1999*), populacja jest zgodna z docelową określoną w analizie problemu decyzyjnego. Dawkowanie ocenianych interwencji alternatywnych również zgodne jest z algorytmem podawania wg protokołu FLAM przedstawionego w analizie problemu decyzyjnego. Punktami końcowymi ocenianymi we włączonych do przeglądu próbach klinicznych były efekty zdrowotne istotne klinicznie takie jak: remisja (odpowiedź) całkowita i przeżycie całkowite. Niewielkie liczby pacjentów włączonych do badań, mogą wpływać na obniżenie jakości uzyskanych dowodów naukowych. Należy jednak mieć na uwadze, iż problem zdrowotny, którego dotyczy analiza jest chorobą ultraradką, stąd brak dużych prób klinicznych, a wnioski dotyczące efektywności leczenia schematem FLAM zostały oparte o dostępne nierandomizowane badania prospektywne.

10.4. Wiarygodność wewnętrzna

Próby kliniczne włączone do systematycznego przeglądu badań z zastosowaniem dazatynibu są, z wyjątkiem eksperymentu *Lilly 2010* (badanie randomizowane III fazy, podtyp IIA), badaniami II fazy, typu *open-label*, bez komparatora. Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, zostały one sklasyfikowane jako badania opisowe, podtyp IVC.

Zostały one zaprojektowane w metodyce umożliwiającej ocenę efektywności klinicznej dazatynibu podawanego pacjentom z ostrą białaczką limfoblastyczną w tym z chromosomem Philadelphia. Z wyjątkiem badania *Sakamaki 2009*, w którym wyodrębniono pacjentów z ALL Ph+ jako jedną z podgrup (obok chorych z CML), do pozostałych prób klinicznych (*Lilly 2010*, *START-L*), zakwalifikowano jedynie pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia.

Sposób przedstawienia wyników dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa dazatynibu, umożliwiał ekstrakcję danych na potrzeby niniejszej analizy.

Nieliczna populacja pacjentów uczestniczących w ocenianych badaniach klinicznych, mogła doprowadzić do obniżenia jakości uzyskanych wyników oraz do przeszacowania efektów zdrowotnych. Jednakże mając na uwadze fakt, że dazatynib jest lekiem sierocym (stosowanym w leczeniu rzadkich schorzeń, dodatkowo charakteryzujących się wysoką śmiertelnością w krótkim czasie) zaprojektowanie badania z dużą populacją oraz w schemacie badania RCT byłyby utrudnione lub wręcz niemożliwe do wykonania.

Badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia do przeglądu oceniającego efektywność kliniczną interwencji alternatywnych tj.: chemioterapię w schemacie FLAM (*Giebel 2006*, *Kern 2001*, *Koller 1999*) cechują się stosunkowo niską wiarygodnością. Oceniane próby kliniczne były eksperymentami otwartymi, bez zaślepienia, w których pacjentów nie poddano randomizacji, dodatkowo badane populacje stanowiły jedną grupę (brak grupy kontrolnej pod względem zastosowanego leczenia). W związku z powyższym wyniki uzyskane w badaniu mogą być obarczone błędem.

Dane dotyczące bezpieczeństwa, które oceniano dla populacji ALL Ph+ zaczerpnięto jedynie z badania *Giebel 2006*. W pozostałych próbach klinicznych (*Kern 2001*, *Koller 1999*) odsetki wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaprezentowano bez wyodrębnienia populacji chorych z ALL Ph+. Dane te zostały pominięte w niniejszej analizie ponieważ ich ocena mogłyby prowadzić do niedoszacowania rzeczywistej toksyczności przyjmowanego leczenia u pacjentów w najpoważniejszym stanie klinicznym.

Ze względu na fakt, iż kwestionariusz NOS, służący do oceny wiarygodności badań obserwacyjne kohortowe i kliniczno-kontrolne jest nieadekwatny do oceny badań włączonych do niniejszego przeglądu ocena jakości danych pochodzących z włączonych do przeglądu badań (*START-L*, *Sakamaki 2009*, *Giebel 2006*, *Kern 2001*, *Koller 1999*) została przedstawiona jedynie w sposób opisowy.

Badaniu randomizowanemu (*Lilly 2010*) włączonemu do analizy przyporządkowano odpowiednie współczynniki wiarygodności wykorzystując skalę Jadad (zgodnie z zasadami EBM). Oceniana próba

kliniczna otrzymała 3 punkty na 5 możliwych, charakteryzując się w ten sposób średnią wiarygodnością. Było to badanie bez zaślepienia (*open-label*) z randomizacją blokową (*permuted block*) ze stratyfikacją na grupy w zależności od: rozpoznania (CML-AP, CML-BP, ALL Ph+) i statusu wcześniejszej terapii (oporność na imatynib, nietolerancja imatynibu).

10.5. Dyskusja z przeglądami

W wyniku przeglądu literatury naukowej zidentyfikowano 5 publikacji (*Steinberg 2007, Wong 2009, Wong 2009b, Pavlíř 2009, McCormack 2012*) spełniających formalne wymogi przeglądu systematycznego, w których oceniano efektywność kliniczną dazatynibu w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia., przy czym tylko jedna spełniała kryterium daty opublikowania (*McCormack 2011*). Decyzję o uwzględnieniu tylko przeglądów opublikowanych po roku 2010, wynikała z faktu, iż główna próba kliniczna włączona do niniejszej analizy pochodzi z 2010 roku. (*Lilly 2010*). Zestawianie wyników przeglądów nie uwzględniających jedyne badania oceniającego efektywność dazatynibu w dawce 140 mg jeden raz na dzień, (zalecane wg ChPL oraz projektu programu lekowego), jest wg autorów niniejszej analizy bezzasadne.

Wyszukiwanie doprowadziło do odnalezienia przeglądu systematycznego (szczegółowe referencje zamieszczono w piśmiennictwie):

- McCormack PL., Dasatinib. *A review of its use in the treatment of chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia*, *Drugs*, 2011; 71 (13): 1771-1795.

Wnioski płynące z odnalezionego przeglądu systematycznego zostały opisane w poniższej tabeli.

Tabela 44
Wnioski płynące z uwzględnionego przeglądu systematycznego (McCormack 2011)

Przegląd systematyczny	Ogólne wnioski płynące z przeglądu
McCormack 2011 [44]	<p>Celem przeglądu było podsumowanie najnowszych doniesień z zakresu skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania dazatynibu u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową lub ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia.</p> <p>Biorąc pod uwagę wyniki badań z użyciem dazatynibu, autorzy podkreślają, iż dazatynib prowadzi do uzyskania najlepszych (dużych) oraz całkowitych odpowiedzi hematologicznych u pacjentów z nietolerancją lub opornością na wcześniejszą terapię w postaci imatynibu.</p> <p>Większość zdarzeń niepożądanych notowanych podczas stosowania dazatynibu miały charakter łagodny lub umiarkowany. Najczęściej notowanym zdarzeniem niepożądanym niehematologicznym była retencja płynów w organizmie (w tym wysięk opłucnowy). Zdarzeń niepożądane hematologiczne w stopniu 3. lub 4. były najczęściej notowanymi ciężkimi AEs. Dazatynib podawany raz dziennie był lepiej tolerowany aniżeli stosowany w dawce 70 mg dwa razy w ciągu doby.</p> <p>Podsumowując dazatynib jest wysoce efektywną terapią w leczeniu chorych z ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia z opornością lub nietolerancją na imatynib.</p> <p>Przygotowanie przeglądu nie było wspierane finansowo przez sponsorów zewnętrznych.</p>

10.6. Dodatkowe dane dotyczące skuteczności

10.6.1. Dazatynib 100 mg QD + HyperCVAD, w ALL Ph+, w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii

10.6.1.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 1 prospektywne badanie kliniczne (II fazy), w którym dazatynib (w dawce 100 mg QD) stosowano w skojarzeniu z HyperCVAD (hiperfrakcjonowany cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon) w populacji dorosłych pacjentów z ALL Ph+ w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszej terapii: *Benjamini 2014 [45]*.

Badanie *Benjamini 2014* przeprowadzono oceny skuteczności i bezpieczeństwa DAZ 100 mg QD + HyperCVAD u chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, z chromosomem Philadelphia oraz przewlekłą białaczkę szpikową w fazie blastycznej. W niniejszym przeglądzie uwzględniono wyłącznie wyniki uzyskane w poszukiwanej populacji chorych, tj. ALL Ph+.

Zestawienie elementów metodyki oraz wyniki oceny wiarygodności badania włączonego do analizy przedstawia tabela poniżej.

Tabela 45.
Charakterystyka badania; DAZ 100 QD+HyperCVAD (*Benjamini 2014*)

Badanie		<i>Benjamini 2014</i>
Ocena w skali Jadad		nd
Podtyp wg AOTM		IVC
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe (USA)
Metodyka	typ badania	Prospektywne, jednoramienne, fazy II
	randomizacja	nd
	zaślepienie	Nie (<i>open-label</i>)
	hipoteza badawcza	Nie dotyczy (badanie opisowe, brak grupy kontrolnej)
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> - Odpowiedź hematologiczna (CHR, CRp) - Odpowiedź cytogenetyczna (MCyR, CCyR) - Odpowiedź molekularna (MMR, CMR) - Czas trwania odpowiedzi (CRD) - Czas do wystąpienia CR* • Analiza przeżycia: <ul style="list-style-type: none"> - Czas przeżycia całkowitego (OS)
Analiza ITT		nd
Utrata pacjentów z badania		Brak oddzielnych danych dla pacjentów z ALL Ph+
Źródła finansowania		<i>Bristol-Myers Squibb</i>
Publikacje do badania		Publikacja <i>Benjamini 2014</i> [45]
Komentarz		W publikacji przedstawiono wyniki długoterminowe

*dane łączne dla ALL Ph+ i CML-LB

Włączone do analizy badanie kliniczne (*Benjamini 2014*) charakteryzuje się stosunkowo niską wiarygodnością. Oceniana próba kliniczna była eksperymentem otwartym (brak zaślepienia), w którym pacjentów nie poddano randomizacji (brak grupy kontrolnej). Należy mieć zatem na uwadze, iż wyniki uzyskane w badaniu mogą być obarczone błędem.

10.6.1.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W publikacji *Benjamini 2014* włączonej do przeglądu opisano wyniki dla dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ALL Ph+. Wszyscy chorzy włączeni do badania wykazywali oporność lub nietolerancję wcześniejszej terapii - imatynibem.

Kryteria selekcji pacjentów do badania *Benjamini 2014* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46.
Kryteria selekcji pacjentów; DAZ 100 QD + HyperCVAD (Benjamini 2014)

Kryteria	Benjamini 2014
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek > 18 lat; • Ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomen Philadelphia lub przewlekła białaczka szpikowa w fazie blastycznej • Nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie (imatynibem); • Status ECOG ≤ 2 punkty, • Właściwie funkcjonowanie wątroby i nerek (poziom bilirubiny w osoczu ≤ 3 mg/dl, stężenie kreatyniny w osoczu ≤ 3 mg/dl, z wyjątkiem sytuacji kiedy podwyższone stężenia ww. parametrów wynikały z przebiegu choroby); • Właściwie funkcjonowanie serca (z frakcją wyrzutową lewej komory ≥ 45%);
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Czynne ciężkie infekcje niekontrolowane przez podawanie doustne lub dożylnie antybiotyki; • Potwierdzony klinicznie 3 lub 4 stopień niewydolności serca (zdefiniowany zgodnie z kryteriami <i>New York Heart Association</i>); • Inny nowotwór (z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry); • Wcześniejsze leczenie dazatynibem; • Ciąża lub okres karmienia piersią; • Wystąpienie istotnych klinicznie krwotoków w historii choroby, nie związane z nowotworem; • Potwierdzony istotny klinicznie wysięk z opłucnej lub osierdzia nie związany z białaczką.

Szczegółową charakterystykę pacjentów z ALL Ph+, leczonych DAZ w dawce 100 mg QD w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie HyperCVAD (N=19), objętych badaniem *Benjamini 2014* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów; DAZ 100 QD + HyperCVAD (Benjamini 2014)

Parametr	Benjamini 2014
	DAZ 100 mg QD + HyperCVAD
Liczebność populacji	19
Wiek, mediana lat (zakres)	52 (21-77)
Mutacja BCR-ABL, n (%)	19 (100)
Liczba białych krwinek, mediana (zakres) x10⁻³/mm³	10,4 (1,2-295,5)
Komórki blastyczne w szpiku, mediana (zakres), %	71 (3-97)
Zajęcie OUN, mediana (zakres)	3 (16)

Mediana liczby wcześniejszych terapii dla ogółu pacjentów (ALL Ph+ i CML-LB) wynosiła 1 (zakres: 1-2), w tym: HyperCVAD+imatynib, chemioterapia inna niż HyperCVAD oraz monoterapia inhibitorem innym niż dazatynib.

10.6.1.3. Charakterystyka interwencji

Chorzy otrzymywali dazatynib doustnie, w dawce 100 mg raz na dobę oraz chemioterapię w schemacie HyperCVAD. Kluczowe elementy ocenianej interwencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48.
Charakterystyka interwencji; DAZ 100 QD + HyperCVAD (Benjamini 2014)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Droga podania	Czas trwania interwencji
Benjamini 2014	DAZ 100 QD + HyperCVAD	<p>Dazatynib 100 mg raz dziennie (w I cyklu, z możliwością obniżenia dawkowania do 70 mg dwa razy dobę w drugim cyklu).</p> <p>Hyper-CVAD: cyklofosfamid (300 mg/m²) podawany w postaci 2-3-godzinnych infuzji co 12 godzin (łącznie 6 dawek w ciągu dni 1-3); winkrystyna (2 mg) podawana w dniu 4. i 11.; doksorubicyna (50 mg/m²) podawanej w postaci 2-godzinnej infuzji w dniu 4.; deksametazon (40 mg) w dniach 1-4 i 11-14 cyklu</p>	<p>Dazatynib: doustnie</p> <p>HyperCVAD: dożylnie</p>	<p>Do progresji, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania leczenia decyzją pacjenta lub badacza</p>

*szczegółowe dane dotyczące schematu dawkowania HyperCVAD zostały zaczerpnięte z publikacji *Kantarjian 2004* [46], na którą powołuje się *Benjamini 2014*

Planowany czas trwania terapii opartej o dazatynib wynosił 2 lata. U wszystkich pacjentów stosowano profilaktykę zajęcia OUN w postaci chemioterapii dokonałowej z użyciem metotreksatu i cytarabiny, podawanych naprzemiennie w dniach 2. i 7. każdego cyklu (łącznie 6 lub 8 dawek, w zależności od ryzyka wystąpienia uszkodzenia OUN. Terapię podtrzymującą w postaci miesięcznego cyklu z wykorzystaniem cytarabiny oraz 5-dniowej podaży prednizonu w dawce 200 mg/dzień (doustnie), stosowano w ciągu 2 lat. Faza podtrzymująca mogła zostać przerwana w 6. i 13. miesiącu celem przeprowadzenia intensyfikacji leczenia dazatynibem i HyperCVAD.

W przypadku wystąpienia silnej toksyczności, dozwolone było zmniejszenie dawki dazatynibu do wartości 70 mg lub 50 mg raz na dobę były dozwolone. Zwiększenie dawki do 140 mg doustnie jeden raz na dobę było dopuszczalne w sytuacji wystąpienia niewystarczającej odpowiedzi leczenia. Podczas trwania badania, pacjenci mieli możliwość przerywania leczenia celem przeprowadzenia allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych.

10.6.1.4. Punkty końcowe

Skuteczność DAZ 100 QD + HyperCVAD w badaniu *Benjamini 2014* oceniano na podstawie odpowiedzi hematologicznej (całkowita odpowiedź hematologiczna, całkowita odpowiedź z niepełną regeneracją liczby płytek krwi), cytogenetycznej (całkowita odpowiedź cytogenetyczna, duża odpowiedź cytogenetyczna) i molekularnej (całkowita odpowiedź molekularna, duża odpowiedź molekularna). Opisano również przeżycie całkowite (OS).

Odpowiedź całkowitą (CR) definiowano jako obecność mniej niż 5% blastów w szpiku kostnym, z liczbą neutrofilów $\geq 1 \times 10^9/l$ i płytek krwi $\geq 1 \times 10^9/l$ we krwi obwodowej oraz brak choroby pozaszpikowej. Nawrót choroby definiowano jako wykrycie limfoblastów w odsetku wyższym niż 5%, wykrytym podczas biopsji aspiracyjnej szpiku kostnego lub wystąpienie choroby pozaszpikowej przy braku choroby szpiku kostnego. Przeżycie całkowite szacowano począwszy od diagnozy choroby aż do zgonu. Czas trwania całkowitej remisji (CRD) obliczono jako czas trwania całkowitej odpowiedzi na leczenie aż do wystąpienia nawrotu choroby.

Szczegółowe zestawienie punktów końcowych i ich definicji, przyjętych w badaniu *Benjamini 2014* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (*Benjamini 2014*)

Badanie	Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w publikacji
<i>Benjamini 2014</i>	Odpowiedź hematologiczna		
	Całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR)	<ul style="list-style-type: none"> obecność mniej niż 5% blastów w szpiku kostnym liczbą neutrofilów $\geq 1 \times 10^9/l$ we krwi obwodowej liczbą płytek krwi $\geq 1 \times 10^9/l$ we krwi obwodowej brak choroby pozaszpikowej 	n, %
	Całkowita odpowiedź z niepełną regeneracją liczby płytek krwi (CRp)	Nie zdefiniowano	n, %
	Czas trwania CR (CRD)	Czas od pierwszego dnia, w którym zostały spełnione kryteria odpowiedzi do dnia wystąpienia nawrotu choroby	mediana (95% CI)
	Czas do wystąpienia CR	Czas od momentu rozpoczęcia leczenia do wystąpienia odpowiedzi całkowitej	mediana (95% CI)
	Odpowiedź cytogenetyczna		
	Duża odpowiedź cytogenetyczna (MCyR)	Nie zdefiniowano w publikacji*	n, %
	Całkowita odpowiedź cytogenetyczna (CCyR)	Zgodna z ogólną definicją odpowiedzi całkowitej	n, %
	Odpowiedź molekularna		
	Duża odpowiedź molekularna (MMR)	Stosunek BCR-ABL/ABL był niższy niż 0,1%	n, %
	Całkowita odpowiedź molekularna (CMR)	Nie zdefiniowano	n, %
	Analiza przeżycia		
	Przeżycie całkowite (OS)	Czas, który upłynął od początku terapii do zgonu. Szacowano metodą Kaplana-Meiera	mediana (95% CI)

*Szczegółowe informacje dotyczące definicji MCyR uzyskano od autora publikacji. MCyR notowano w przypadkach wystąpienia liczby metafaz Ph+ mniejszej niż 34%

10.6.1.5. Skuteczność

10.6.1.5.1 Odpowiedź na leczenie

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowany punkt końcowy (odpowiedź na leczenie) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 50.
Liczba i odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, z podziałem na rodzaje odpowiedzi; DAZ 100 QD + HyperCVAD (*Benjamini 2014*)

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

*Dane potwierdzone przez autora publikacji. Żaden z pacjentów nie uzyskał dużej odpowiedzi cytogenetycznej (liczba metafaz Ph+ <34%)

10.6.1.5.2 Czas do wystąpienia odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowane punkty końcowe (czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie i czas trwania odpowiedzi) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 51.
Mediana do wystąpienia odpowiedzi na leczenie oraz czasu trwania odpowiedzi, z podziałem na rodzaje odpowiedzi; DAZ 100 QD + HyperCVAD (*Benjamini 2014*)

Punkt końcowy	Grupa	N	Mediana (95% CI) [dni lub mies]
Czas do wystąpienia CR	Pacjenci, u których wystąpiła CR*	34	24 dni (17-44 dni)
Czas trwania CR (CRD)	Pacjenci, u których wystąpiła CR	19	8,8 m-cy (bd)

*dane łączne dla ALL Ph+ i CML-LB

10.6.1.5.3 Analiza przeżycia

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowany punkt końcowy (przeżycie całkowite) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 52.
Mediana czasu przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji choroby DAZ 100 QD + HyperCVAD (Benjamini 2014)

Punkt końcowy	Grupa	N	Mediana (95% CI) [mies.]
Czas OS	ITT	19	9 (bd)

26% z ALL Ph+ przeżyło okres 3 lat. Wśród pacjentów z ALL, z medianą follow-up 52 miesiące (zakres: 45-59 miesięcy), 2 pacjentów (11%) przeżyło.

10.6.2. Dazatynib leczeniu ALL Ph+ z zajęciem OUN

10.6.2.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 1 badanie kliniczne (*case series*), w którym dazatynib (w dawce 140 mg QD lub 70 mg BID) stosowano w populacji pacjentów z ALL Ph+ z opornością lub nietolerancją na imatynib oraz z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego: *Porkka 2008* [47]. Dane na temat charakterystyki pacjentów oraz wyników leczenia stanowiły część badań klinicznych oceniających efektywność dazatynibu w ALL PH lub BC-CML lub pochodziły od pacjentów na podstawie indywidualnego zastosowania DAZ („*compassionate-use*”). Część chorych zakwalifikowanych do badania stanowiły dzieci. W niniejszej analizie uwzględniono jedynie pacjentów dorosłych, dla których wyniki zostały stosownie opracowane.

Zestawienie elementów metodyki oraz wyniki oceny wiarygodności badań włączonych do analizy przedstawia tabela poniżej.

Tabela 53.
Charakterystyka badania; DAZ 140 QD lub 70 mg BID – populacja z zajęciem OUN (Porkka 2008)

Badanie		<i>Porkka 2008</i>
Ocena w skali Jadad		nd
Podtyp wg AOTM		IVC
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe
Metodyka	typ badania	Seria przypadków
	randomizacja	nd
	zaślepienie	nd
	hipoteza badawcza	Nie dotyczy (badanie opisowe, brak grupy kontrolnej)

Oceniane w badaniu punkty końcowe	• Odpowiedź na leczenie (CR, PR lub VGPR)
Analiza ITT	nd
Utrata pacjentów z badania	brak
Źródła finansowania	<i>Bristol-Myers Squibb</i>
Publikacje do badania	Publikacja <i>Porkka 2008</i> [47]
Komentarz	W publikacji przedstawiono wyniki dla poszczególnych przypadków oddzielnie

Włączone do analizy badanie kliniczne (*Porkka 2008*) jako seria przypadków (case series) charakteryzuje się stosunkowo niską wiarygodnością. Należy mieć zatem na uwadze, iż wyniki uzyskane w badaniu mogą być obciążone błędem.

10.6.2.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W publikacji włączonej do przeglądu [47] opisano wyniki dla dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ALL Ph+. Wszyscy chorzy włączeni do badania wykazywali oporność lub nietolerancję wcześniejszej terapii - imatynibem.

Kryteria selekcji pacjentów do badania *Porkka 2008* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 54.
Kryteria selekcji pacjentów; DAZ 140 QD lub 70 mg BID – populacja z zajęciem OUN (*Porkka 2008*)

Kryteria	<i>Porkka 2008</i>
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomen Philadelphia lub przewlekła białaczka szpikowa w fazie kryzy blastycznej; • Nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie (imatynibem); • Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego;
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Nie podano

Szczegółową charakterystykę pacjentów z ALL Ph+, leczonych DAZ w dawce 140 mg QD lub 70 mg BID (N=10), objętych analizą *Porkka 2008* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 55.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów; DAZ 140 QD lub 70 mg BID – populacja z zajęciem OUN (*Porkka 2008*)

Parametr	<i>Porkka 2008</i>	
	DAZ 140 QD lub 70 mg BID	
Liczebność populacji	10*	
Wiek, mediana lat (zakres)	49 (25-79)	
Immunofenotyp, n (%)**	ALL Ph+	4 (40)

Parametr		Porkka 2008
		DAZ 140 QD lub 70 mg BID
BC-CML		6 (60)
Wcześniej przeprowadzony przeszczep komórek macierzystych (SCT), n (%)**		5 (50%)
Umiejscowienie zajęcia OUN, n (%)**	Płyn mózgowo-rdzeniowy	7 (70)
	Guz mózgu	2 (20)
	Płyn mózgowo-rdzeniowy i guz mózgu	1 (10)

*uwzględniono jedynie dorosłych pacjentów

**oszacowano na podstawie dostępnych danych

10.6.2.3. Charakterystyka interwencji

Chorzy otrzymywali dazatynib doustnie, w dawce 140 mg QD lub 70 mg BID. Kluczowe elementy ocenianej interwencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 56.
Charakterystyka interwencji; DAZ 140 QD lub 70 mg BID – populacja z zajęciem OUN (Porkka 2008)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Droga podania	Czas trwania interwencji
Porkka 2008	DAZ	Dazatynib 140 mg raz dziennie lub 70 mg dwa razy dziennie. Po zakończeniu pierwszego cyklu leczenia (4 tygodnie) dozwolona była zmiana dawkowania.	Doustnie	Do progresji, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania leczenia decyzją pacjenta lub badacza

W przypadku wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, dozwolone było zmniejszenie dawki dazatynibu. Zwiększenie dawki DAZ dozwolone było w sytuacji braku odpowiedzi na leczenie.

10.6.2.4. Punkty końcowe

Skuteczność 140 mg QD lub 70 mg BID w badaniu *Porkka 2008* oceniano na podstawie odpowiedzi na leczenie (odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa, bardzo dobra odpowiedź częściowa, czas trwania odpowiedzi).

Szczegółowe zestawienie punktów końcowych i ich definicji, przyjętych w badaniu *Porkka 2008* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 57.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (Porkka 2008)

Badanie	Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w publikacji
Porkka 2008	Odpowiedź całkowita (CR)	Brak blastów z płynie mózgowo-rdzeniowym	n, %

Badanie	Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w publikacji
	Odpowiedź częściowa (PR)	Ilość komórek jednojądrzastych $<5 \times 10^6/l$ w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz pojedyncze blasty zaobserwowane przy użyciu metody <i>cytospin slide examination</i>	n, %
	Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)	Obniżenie liczby komórek jednojądrzastych w płynie mózgowo-rdzeniowym o więcej niż 50%	n, %
	Czas trwania odpowiedzi na leczenie	Czas od pierwszego dnia, w którym zostały spełnione kryteria odpowiedzi do dnia wycofania z leczenia z powodu progresji choroby, zgonu lub ostatniej oceny stanu zajęcia OUN.	mediana (95% CI)

10.6.2.5. Skuteczność

10.6.2.5.1 Odpowiedź na leczenie

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowany punkt końcowy (odpowiedź na leczenie) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 58.
Liczba i odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, z podziałem na rodzaje odpowiedzi; DAZ 140 QD lub 70 mg BID – populacja z zajęciem OUN (*Porkka 2008*)

Punkt końcowy	DAZ 140 QD lub 70 mg BID N=10**^
	n (%)^^
CR	4* (10)
PR	2 (20)
VGPR	1 (10)

^*dane łączne dla ALL Ph+ i BC-CML

*w tym 1 pacjent uzyskał odpowiedź całkowitą radiologiczną, a 1 odpowiedź całkowitą kliniczną

**brak danych dotyczących pacjentów odpowiedzi na leczenie u pacjentów, którzy doświadczyli zajęcia OUN w trakcie leczenia DAZ (n=3)

^^obliczone na podstawie dostępnych danych

10.6.2.5.2 Czas trwania odpowiedzi

Szczegółowe informacje dotyczące oceny skuteczności terapii w oparciu o analizowane punkty końcowe (czas trwania odpowiedzi) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 59.
Mediana do wystąpienia odpowiedzi na leczenie oraz czasu trwania odpowiedzi, z podziałem na rodzaje odpowiedzi; DAZ 140 QD lub 70 mg BID – populacja z zajęciem OUN (*Porkka 2008*)

Punkt końcowy	Grupa	N	Zakres [mies.]*
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie	10	3 - 26

*dane łączne dla ALL Ph+ i BC-CML

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. Strategia wyszukiwania: oceniana interwencja (dazatynib)

Tabela 60
Strategia wyszukiwania w bazie CRD (badania wtórne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	MeSH DESCRIPTOR Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma EXPLODE ALL TREES	54
2.	MeSH DESCRIPTOR Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma EXPLODE ALL TREES	0
3.	MeSH DESCRIPTOR Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma EXPLODE ALL TREES	3
4.	((("Precursor Cell" OR "Precursor B-Cell" OR "Precursor T-Cell" OR acute OR "L1" OR "L2") AND (lymphocyt* OR lymphoid* OR lymphoblast*) AND (leukem* OR leukaem*)))	97
5.	((((lymphom* OR leukem* OR leukaem*) AND (lymphoblast* OR B-lymphoblastic OR T-lymphoblastic)))	88
6.	((("precursor lymphoid neoplasm") OR ("precursor lymphoid neoplasms")))	0
7.	(Ph-positive ALL)	0
8.	(Ph+ ALL)	0
9.	(Ph/BCR-ABL-Positive ALL)	0
10.	(ALL Ph+)	0
11.	(ALL/LBL)	0
12.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	99

Data wyszukiwania 11.04.2014r.

Tabela 61.
Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (badania pierwotne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]	20922
2.	"Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]	1340
3.	"Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]	724
4.	"Precursor Cell"[tiab] OR "Precursor B-Cell"[tiab] OR "Precursor T-Cell"[tiab] OR acute[tiab] OR "L1"[tiab] OR "L2"[tiab]	880128
5.	lymphocyt*[tiab] OR lymphoid*[tiab] OR lymphoblast*[tiab]	388278
6.	leukem*[tiab] OR leukaem*[tiab]	210204
7.	#4 AND #5 AND #6	32687

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
8.	lymphom*[tiab] OR leukem*[tiab] OR leukaem*[tiab]	316816
9.	lymphoblast*[tiab] OR B-lymphoblastic[tiab] OR T-lymphoblastic[tiab]	42248
10.	#8 AND #9	28923
11.	"precursor lymphoid neoplasm"[tiab]	0
12.	"precursor lymphoid neoplasms"[tiab]	6
13.	„Ph+ ALL”[tiab]	444
14.	"Ph-positive ALL"[tiab]	114
15.	"Ph/BCR-ABL-Positive ALL"[tiab]	4
16.	„ALL Ph+”[tiab]	788
17.	„ALL Ph(+)”[tiab]	788
18.	„ALL/LBL”[tiab]	35
19.	#44 OR #45 OR #46 OR #50 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61	44279
20.	"dasatinib"[Supplementary Concept]	1040
21.	dasatinib*[tiab]	1520
22.	"BMS 354825"[tiab]	90
23.	BMS354825[tiab]	4
24.	BMS-354825[tiab]	90
25.	Sprycel*[tiab]	37
26.	#63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68	1725
27.	#62 AND #69	232

Data wyszukiwania 10.04.2014r.

Tabela 62.
Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (badania pierwotne i wtórne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees	744
2.	MeSH descriptor: [Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees	14
3.	MeSH descriptor: [Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees	9
4.	"Precursor Cell":ti,ab,kw or "Precursor B-Cell":ti,ab,kw or "Precursor T-Cell":ti,ab,kw or acute:ti,ab,kw or "L1":ti,ab,kw or "L2":ti,ab,kw	64085
5.	lymphocyt*:ti,ab,kw or lymphoid*:ti,ab,kw or lymphoblast*:ti,ab,kw	12235

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
6.	leukem*:ti,ab,kw or leukaem*:ti,ab,kw	6688
7.	#4 AND #5 AND #6	1875
8.	lymphom*:ti,ab,kw or leukem*:ti,ab,kw or leukaem*:ti,ab,kw	10334
9.	lymphoblast*:ti,ab,kw or B-lymphoblastic:ti,ab,kw or T-lymphoblastic:ti,ab,kw	1841
10.	#8 AND #9	1581
11.	"precursor lymphoid neoplasm":ti,ab,kw	0
12.	"precursor lymphoid neoplasms":ti,ab,kw	0
13.	"Ph+ ALL":ti,ab,kw or "Ph-positive ALL":ti,ab,kw or "Ph/BCR-ABL-Positive ALL":ti,ab,kw or "ALL Ph+":ti,ab,kw or "ALL Ph+":ti,ab,kw or "ALL/LBL":ti,ab,kw	49
14.	#1 OR #3 OR #7 OR #10 OR #13	1974
15.	dasatinib*:ti,ab,kw	101
16.	"BMS 354825":ti,ab,kw or BMS354825:ti,ab,kw or BMS-354825:ti,ab,kw	1
17.	Sprycel*:ti,ab,kw	11
18.	#15 OR #17	101
19.	#14 AND #18	12

Data wyszukiwania 10.04.2014r.

Tabela 63.
Strategia wyszukiwania w bazie Embase (badania pierwotne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'acute lymphoblastic leukemia'/exp AND [embase]/lim	37027
2.	'lymphoblastoma'/exp AND [embase]/lim	1936
3.	'precursor cell':de,ab,ti OR 'precursor b-cell':de,ab,ti OR 'precursor t-cell':de,ab,ti OR acute:de,ab,ti OR 'l1':de,ab,ti OR 'l2':de,ab,ti AND [embase]/lim	1001410
4.	lymphocyt*:de,ab,ti OR lymphoid*:de,ab,ti OR lymphoblast*:de,ab,ti AND [embase]/lim	709773
5.	leukem*:de,ab,ti OR leukaem*:de,ab,ti AND [embase]/lim	281869
6.	#3 AND #4 AND #5	57094
7.	lymphom*:de,ab,ti OR leukem*:de,ab,ti OR leukaem*:de,ab,ti AND [embase]/lim	417521
8.	lymphoblast*:de,ab,ti OR 'b lymphoblastic':de,ab,ti OR 't lymphoblastic':de,ab,ti AND [embase]/lim	65988
9.	#7 AND #8	51330
10.	'precursor lymphoid neoplasm':de,ab,ti AND [embase]/lim	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
11.	'precursor lymphoid neoplasms':de,ab,ti AND [embase]/lim	9
12.	'ph+ all':de,ab,ti AND [embase]/lim	1023
13.	'ph-positive all':de,ab,ti AND [embase]/lim	136
14.	'ph/bcr-abl-positive all':de,ab,ti AND [embase]/lim	8
15.	'all ph+':de,ab,ti AND [embase]/lim	843
16.	'all ph(+)':de,ab,ti AND [embase]/lim	843
17.	'all/ibl':de,ab,ti AND [embase]/lim	41
18.	#1 OR #2 OR #6 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	64126
19.	'dasatinib'/exp AND [embase]/lim	6555
20.	dasatinib*:de,tn,ab,ti AND [embase]/lim	6640
21.	'bms 354825':de,tn,ab,ti AND [embase]/lim	650
22.	bms354825:de,tn,ab,ti AND [embase]/lim	15
23.	'bms 354825':de,tn,ab,ti AND [embase]/lim	650
24.	sprycel*:de,tn,ab,ti AND [embase]/lim	921
25.	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	6644
26.	#18 AND #25	1131

Data wyszukiwania 14.04.2014r.

Tabela 64.
Strategia wyszukiwania baz abstraktów konferencyjnych oraz stron z rejestrami nieopublikowanych badań klinicznych

Lp.	Strategia	Wyniki wyszukiwania	Data wyszukiwania
Czasopismo ASCO*			
1.	"dasatinib", "Sprycel", "BMS-354825", "BMS354825" (którekolwiek ze słów w tytule) oraz "acute lymphoblastic" (w tytule lub abstrakcie)	6	14.04.2014
Czasopismo Blood**			
2.	"dasatinib", "Sprycel", "BMS-354825", "BMS354825" (którekolwiek ze słów w tytule) oraz "acute lymphoblastic" (w tytule lub abstrakcie)	74	14.04.2014
Rejestr ISRCTN^			
3.	dasatinib OR Sprycel OR BMS-354825 OR BMS354825 OR "BMS 354825") AND (leukemia OR leukaemia OR lymphoma OR leukemias OR leukaemias OR lymphomas) AND (lymphoblastic OR lymphoid OR acute)	3	14.04.2014

Lp.	Strategia	Wyniki wyszukiwania	Data wyszukiwania
Rejestr <i>Clinicaltrials.Gov</i>^^			
4.	(dasatinib OR Sprycel OR BMS-354825 OR BMS354825 OR "BMS 354825") AND (leukemia OR leukaemia OR lymphoma OR leukemias OR leukaemias OR lymphomas) AND (lymphoblastic OR lymphoid OR acute)	64	14.04.2014

*<http://jco.ascopubs.org/search>

**<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/search/>

^www.clinicaltrials.gov

^^www.controlled-trials.com/isrctn/

11.2. Strategia wyszukiwania: komparator (FLAM)

Tabela 65
Strategia wyszukiwania w bazie CRD (badania wtórne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	MeSH DESCRIPTOR Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma EXPLODE ALL TREES	54
2.	MeSH DESCRIPTOR Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma EXPLODE ALL TREES	3
3.	((("Precursor Cell" OR "Precursor B-Cell" OR "Precursor T-Cell" OR acute OR "L1" OR "L2") AND (lymphocyt* OR lymphoid* OR lymphoblast*) AND (leukem* OR leukaem*)))	97
4.	((((lymphom* OR leukem* OR leukaem*) AND (lymphoblast* OR B-lymphoblastic OR T-lymphoblastic))))	88
5.	((("precursor lymphoid neoplasm") OR ("precursor lymphoid neoplasms")))	0
6.	((Ph-positive ALL))	0
7.	((Ph+ ALL))	0
8.	((Ph/BCR-ABL-Positive ALL))	0
9.	((ALL Ph+))	0
10.	((ALL/LBL))	0
11.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	99
12.	(FLAM)	1
13.	(FLAN)	0
14.	(FIS-HAM)	0
15.	(FIS HAM)	0
16.	(fludarabine)	37
17.	(fludarabin*)	37
18.	('9 beta d arabinofuranosyl 2 fluoroadenine' OR 'f ara a' OR '2-fluoroadenine arabinoside' OR '2-fluoro-9 beta-d-arabinofuranosyladenine' OR '2-fluoroadenine-9-arabinoside' OR '2 fluoroadenine 9beta d arabinofuranoside' OR '2 fluoroadenine arabinofuranoside' OR '2 fluoroadenine arabinoside' OR '2-fluoroara a' OR '2 fluorovidarabine' OR '9 arabinofuranosyl 2 fluoroadenine' OR '9 beta arabinofuranosyl 2 fluoroadenine' OR '9beta arabinofuranosyl 2 fluoroadenine' OR '9beta d arabinofuranosyl 2 fluoroadenine' OR '9beta dextro arabinofuranosyl 2 fluoroadenine' OR 'adenine, 9beta-dextro-arabinofuranosyl-2-fluoro' OR 'arabinofuranosyl 2 fluoroadenine' OR 'arabinosyl 2 fluoroadenine' OR 'vidarabine, 2-fluoro' OR 'fludarabine monophosphate')	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
19.	('fluoro ara amp' OR faraamp OR 'fludarabine phosphate' OR '9 beta d arabinofuranosyl 2 fluoroadenine monophosphate' OR 'f ara amp' OR 'nsc 312887' OR fludara OR 'medacschering brand of fludarabine monophosphate' OR 'berlex brand of fludarabine monophosphate' OR beneflur OR 'schering brand of fludarabine monophosphate' OR '2 fluoro ara amp' OR '2-fluoroadenine arabinoside-phosphate' OR '2 fluorovidarabine 5 phosphate' OR '2 fluorovidarabine phosphate' OR '9 beta arabinofuranosyl 2 fluoroadenine phosphate' OR '9 beta d arabinofuranosyl 2 fluoroadenine 5 phosphate' OR 'nec 312887' OR 'nsc 328002' OR nsc312887 OR nsc328002 OR oforta)	1
20.	#12 OR #13 OR #14 OR #15	1
21.	#16 OR #17 OR #18 OR #19	37
22.	MeSH DESCRIPTOR Cytarabine EXPLODE ALL TREES	18
23.	(cytarabine)	37
24.	(cytarabin*)	37
25.	(citarabin*)	0
26.	(arabinosylcytosine OR cytosine arabinoside OR arabinoside, cytosine OR arabinofuranosylcytosine OR aracytidine OR aracytine OR cytosar OR cytosaru OR cytarabine hydrochloride OR hydrochloride, cytarabine OR cytonal OR alexan OR arabinocytosil OR arabinofuranosyl cytoside OR arabinofuranosyl cytosine OR arabinosine cytosine OR arabinosyl cytosine OR arabinosyl cytosine nucleoside OR arabitin OR aracytin OR arabinosylcytosine nucleoside OR cycloide OR citarabina OR citarabine OR cycloide OR cytosine arabinoside OR cytarabide OR cytarabin OR cytarabine injection OR cytarabine liposome OR cytarabinside OR cytarbine OR cytarine OR cytidine arabinoside OR cytoarabine OR cytostar OR cytosin arabinoside OR cytosine arabinase OR cytosine arabinofuranoside OR cytosine arabinonucleoside OR cytosine arabinose OR cytosine arabinoside OR cytosine arabinosine OR cytovis OR depocyt OR depocyte OR iretin)	8
27.	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	41
28.	MeSH DESCRIPTOR Mitoxantrone EXPLODE ALL TREES	19
29.	(mitoxantron*)	49
30.	(mitoxantrone)	49
31.	(mitozantrone OR dhaq OR pralifan OR nsc 301739d OR nsc301739d OR cl 232325 OR cl232325 OR mitoxantrone acetate OR acetate, mitoxantrone OR novantrone OR ralenova OR novantron OR nsc279836 OR nsc 287836 OR nsc287836 OR nsc 299195 OR nsc299195 OR onkotrone OR mitoxantrone hydrochloride OR hydrochloride, mitoxantrone OR domitrone OR elsep OR formyxan OR misostol OR mitoxanthrone OR mitoxantrona OR mitoxantrone diacetate OR mitoxgen OR mitoxantrone OR mitroxone OR neotalem OR norexan OR novanthron OR now 85 34 OR now 8534 OR now8534 OR nsc 279836 OR nsc 301739 OR nsc301739 OR oncotron)	3
32.	#28 OR #29 OR #30 OR #31	50
33.	#21 AND #27 AND #32	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
34.	#20 OR #33	1
35.	#11 AND #34	0

Data wyszukiwania 16.05.2014r.

Tabela 66.
Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (badania pierwotne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]	21030
2.	"Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]	1352
3.	"Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]	737
4.	"Precursor Cell"[tiab] OR "Precursor B-Cell"[tiab] OR "Precursor T-Cell"[tiab] OR acute[tiab] OR "L1"[tiab] OR "L2"[tiab]	884801
5.	lymphocyt*[tiab] OR lymphoid*[tiab] OR lymphoblast*[tiab]	389495
6.	leukem*[tiab] OR leukaem*[tiab]	210973
7.	#4 AND #5 AND #6	32830
8.	lymphom*[tiab] OR leukem*[tiab] OR leukaem*[tiab]	318139
9.	lymphoblast*[tiab] OR B-lymphoblastic[tiab] OR T-lymphoblastic[tiab]	42395
10.	#8 AND #9	29054
11.	"precursor lymphoid neoplasm"[tiab]	0
12.	"precursor lymphoid neoplasms"[tiab]	6
13.	„Ph+ ALL”[tiab]	450
14.	"Ph-positive ALL”[tiab]	116
15.	"Ph/BCR-ABL-Positive ALL”[tiab]	4
16.	„ALL Ph+”[tiab]	790
17.	„ALL Ph(+)”[tiab]	790
18.	„ALL/LBL”[tiab]	35
19.	#1 OR #2 OR #3 OR #7 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	44461
20.	"FLAM regimen" [Supplementary Concept]	7
21.	"FLAM regimen"[tiab]	2
22.	"FLAN regimen"[tiab]	0
23.	FLAN[tiab]	43

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
24.	FLAM[tiab]	55
25.	FIS-HAM[tiab]	1
26.	"FIS-HAM regimen"[tiab]	1
27.	"FIS HAM regimen"[tiab]	1
28.	"FIS HAM"[tiab]	1
29.	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	97
30.	"fludarabine" [Supplementary Concept]	2462
31.	"fludarabine phosphate" [Supplementary Concept]	201
32.	fludarabin*[tiab]	3882
33.	'9 beta d arabinofuranosyl 2 fluoroadenine' OR 'f ara a' OR '2-fluoroadenine arabinoside' OR '2-fluoro-9 beta-d-arabinofuranosyladenine' OR '2-fluoroadenine-9-arabinoside' OR '2 fluoroadenine 9beta d arabinofuranoside' OR '2 fluoroadenine arabinofuranoside' OR '2 fluoroadeninearabinoside' OR '2-fluoroara a' OR '2 fluorovidarabine' OR '9 arabinofuranosyl 2 fluoroadenine' OR '9 beta arabinofuranosyl 2 fluoroadenine' OR '9beta arabinofuranosyl 2 fluoroadenine' OR '9beta d arabinofuranosyl 2 fluoroadenine' OR '9beta dextro arabinofuranosyl 2 fluoroadenine' OR 'adenine, 9beta-dextro-arabinofuranosyl-2-fluoro' OR 'arabinofuranosyl 2 fluoroadenine' OR 'arabinosyl 2 fluoroadenine' OR 'vidarabine, 2-fluoro' OR 'fludarabine monophosphate'	1319
34.	'fluoro ara amp' OR faraamp OR 'fludarabine phosphate' OR '9 beta d arabinofuranosyl 2 fluoroadenine monophosphate' OR 'f ara amp' OR 'nsc 312887' OR fludara OR 'medacschering brand of fludarabine monophosphate' OR 'berlex brand of fludarabine monophosphate' OR beneflur OR 'schering brand of fludarabine monophosphate' OR '2 fluoro ara amp' OR '2-fluoroadenine arabinoside-phosphate' OR '2 fluorovidarabine 5 phosphate' OR '2 fluorovidarabine phosphate' OR '9 beta arabinofuranosyl 2 fluoroadenine phosphate' OR '9 beta d arabinofuranosyl 2 fluoroadenine 5 phosphate' OR 'nec 312887' OR 'nsc 328002' OR nsc312887 OR nsc328002 OR oforta	284
35.	#30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	5555
36.	"Cytarabine"[Mesh]	12960
37.	cytarabin*[tiab]	4327
38.	citarabin*[tiab]	10

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
39.	arabinylosylosytosine[tiab] OR "cytosine arabinoside"[tiab] OR "arabinoside, cytosine"[tiab] OR arabinofuranosylosytosine[tiab] OR aracytidine[tiab] OR aracytine[tiab] OR cytosar[tiab] OR cytosaru[tiab] OR "cytarabine hydrochloride"[tiab] OR "hydrochloride, cytarabine"[tiab] OR cytonal[tiab] OR alexan[tiab] OR arabinocytosil[tiab] OR "arabinofuranosyl cytoside"[tiab] OR "arabinofuranosyl cytosine"[tiab] OR "arabinosine cytosine"[tiab] OR "arabinylosy cytosine"[tiab] OR "arabinylosy cytosine nucleoside"[tiab] OR arabitin[tiab] OR aracytin[tiab] OR "arabinylosylosytosine nucleoside"[tiab] OR cyclocide[tiab] OR citarabina[tiab] OR citarabine[tiab] OR cyclocide[tiab] OR "cystosine arabinoside"[tiab] OR cytarabide[tiab] OR cytarabin[tiab] OR "cytarabine injection"[tiab] OR "cytarabine liposome"[tiab] OR cytarabinoside[tiab] OR cytarbine[tiab] OR cytarine[tiab] OR "cytidine arabinoside"[tiab] OR cytoarabine[tiab] OR cytoStar[tiab] OR "cytosin arabinoside"[tiab] OR "cytosine arabinase"[tiab] OR "cytosine arabino-furanoside"[tiab] OR "cytosine arabino-nucleoside"[tiab] OR "cytosine arabino-se"[tiab] OR "cytosine arabinoside"[tiab] OR "cytosine arabinosine"[tiab] OR cytovis[tiab] OR depocyt[tiab] OR depocyte[tiab] OR iretin[tiab]	14
40.	#36 OR #37 OR #38 OR #39	14732
41.	"Mitoxantrone"[Mesh]	3742
42.	mitoxantron*[tiab]	4342
43.	mitozantrone[tiab] OR dhaq[tiab] OR pralifan[tiab] OR "nsc 301739d"[tiab] OR nsc301739d[tiab] OR 'cl 232325'[tiab] OR cl232325[tiab] OR 'mitoxantrone acetate'[tiab] OR 'acetate, mitoxantrone'[tiab] OR novantrone[tiab] OR ralenova[tiab] OR novantron[tiab] OR nsc279836[tiab] OR 'nsc 287836'[tiab] OR nsc287836[tiab] OR 'nsc 299195'[tiab] OR nsc299195[tiab] OR onkotrone[tiab] OR 'mitoxantrone hydrochloride[tiab]' OR 'hydrochloride, mitoxantrone'[tiab] OR domitron[tiab] OR elsep[tiab] OR formyxan[tiab] OR misostol[tiab] OR mitoxantrone[tiab] OR mitoxantrona[tiab] OR 'mitoxantrone diacetate'[tiab] OR mitoxgen[tiab] OR mitroxantrone[tiab] OR mitroxone[tiab] OR neotalem[tiab] OR norexan[tiab] OR novanthron[tiab] OR 'now 85 34'[tiab] OR 'now 8534'[tiab] OR now8534[tiab] OR 'nsc 279836'[tiab] OR 'nsc 301739'[tiab] OR nsc301739[tiab] OR oncotron[tiab]	41
44.	#41 OR #42 OR #43	5318
45.	#35 AND #40 AND #44	59
46.	#29 OR #45	150
47.	#19 AND #46	14

Data wyszukiwania 15.05.2014r.

Tabela 67.
Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (badania pierwotne i wtórne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees	746
2.	MeSH descriptor: [Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees	14
3.	MeSH descriptor: [Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees	9
4.	"Precursor Cell":ti,ab,kw or "Precursor B-Cell":ti,ab,kw or "Precursor T-Cell":ti,ab,kw or acute:ti,ab,kw or "L1":ti,ab,kw or "L2":ti,ab,kw	64704

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
5.	lymphocyt*:ti,ab,kw or lymphoid*:ti,ab,kw or lymphoblast*:ti,ab,kw	12381
6.	leukem*:ti,ab,kw or leukaem*:ti,ab,kw	6754
7.	#4 AND #5 AND #6	1896
8.	lymphom*:ti,ab,kw or leukem*:ti,ab,kw or leukaem*:ti,ab,kw	10428
9.	lymphoblast*:ti,ab,kw or B-lymphoblastic:ti,ab,kw or T-lymphoblastic:ti,ab,kw	1862
10.	#8 AND #9	1601
11.	"precursor lymphoid neoplasm":ti,ab,kw	0
12.	"precursor lymphoid neoplasms":ti,ab,kw	0
13.	"Ph+ ALL":ti,ab,kw or "Ph-positive ALL":ti,ab,kw or "Ph/BCR-ABL-Positive ALL":ti,ab,kw or "ALL Ph+":ti,ab,kw or "ALL Ph(+)":ti,ab,kw or "ALL/LBL":ti,ab,kw	50
14.	#1 OR #3 OR #7 OR #10 OR#13	1996
15.	„FLAM regimen”:ti,ab,kw	0
16.	“FLAN regimen”:ti,ab,kw	0
17.	„FIS-HAM regimen”:ti,ab,kw	0
18.	„FIS HAM regimen”:ti,ab,kw	0
19.	FLAM:ti,ab,kw	2
20.	FLAN:ti,ab,kw	1
21.	FIS-HAM:ti,ab,kw	0
22.	„FIS HAM”:ti,ab,kw	0
23.	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR#19 OR #20 OR #21 OR #22	3
24.	fludarabin*:ti,ab,kw	451
25.	'9 beta d arabinofuranosyl 2 fluoroadenine' OR 'f ara a' OR '2-fluoroadenine arabinoside' OR '2-fluoro-9 beta-d-arabinofuranosyladenine' OR '2-fluoroadenine-9-arabinoside' OR '2 fluoroadenine 9beta d arabinofuranoside' OR '2 fluoroadenine arabinofuranoside' OR '2 fluoroadeninearabinoside' OR '2-fluoroara a' OR '2 fluorovidarabine' OR '9 arabinofuranosyl 2 fluoroadenine' OR '9 beta arabinofuranosyl 2 fluoroadenine' OR '9beta arabinofuranosyl 2 fluoroadenine' OR '9beta d arabinofuranosyl 2 fluoroadenine' OR '9beta dextro arabinofuranosyl 2 fluoroadenine' OR 'adenine, 9beta-dextro-arabinofuranosyl-2-fluoro' OR 'arabinofuranosyl 2 fluoroadenine' OR 'arabinosyl 2 fluoroadenine' OR 'vidarabine, 2-fluoro' OR 'fludarabine monophosphate'	202

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
26.	'fluoro ara amp' OR faraamp OR 'fludarabine phosphate' OR '9 beta d arabinofuranosyl 2 fluoroadenine monophosphate' OR 'f ara amp' OR 'nsc 312887' OR fludara OR 'medacschering brand of fludarabine monophosphate' OR 'berlex brand of fludarabine monophosphate' OR beneflur OR 'schering brand of fludarabine monophosphate' OR '2 fluoro ara amp' OR '2-fluoroadenine arabinoside-phosphate' OR '2 fluorovidarabine 5 phosphate' OR '2 fluorovidarabine phosphate' OR '9 beta arabinofuranosyl 2 fluoroadenine phosphate' OR '9 beta d arabinofuranosyl 2 fluoroadenine 5 phosphate' OR 'nec 312887' OR 'nsc 328002' OR nsc312887 OR nsc328002 OR oforta	33
27.	#24 OR #25 OR #26	646
28.	MeSH descriptor: [Cytarabine] explode all trees	848
29.	cytarabin*:ti,ab,kw	1301
30.	citarabin*:ti,ab,kw	1
31.	arabinosylcytosine OR "cytosine arabinoside" OR "arabinoside, cytosine" OR arabinofuranosylcytosine OR aracytidine OR aracytine OR cytosar OR cytosaru OR "cytarabine hydrochloride" OR "hydrochloride, cytarabine" OR cytonal OR alexa OR arabinocytosil OR "arabinofuranosyl cytoside" OR "arabinofuranosyl cytosine" OR "arabinosine cytosine" OR "arabinosyl cytosine" OR "arabinosyl cytosine nucleoside" OR arabitin OR aracytin OR "arabinosylcytosine nucleoside" OR cycloside OR citarabina OR citarabine OR cycloside OR "cystosine arabinoside" OR cytarabide OR cytarabin OR "cytarabine injection" OR "cytarabine liposome" OR cytarabinoside OR cytarbine OR cytarine OR "cytidine arabinoside" OR cytoarabine OR cytostar OR "cytosin arabinoside" OR "cytosine arabinase" OR "cytosine arabinofuranoside" OR "cytosine arabinonucleoside" OR "cytosine arabinose" OR "cytosine arabinoside" OR "cytosine arabinosine" OR cytovis OR depocyt OR depocyte OR iretin	998
32.	#28 OR #29 OR #30 OR #31	1859
33.	MesH descriptor: [Mitoxantrone] explode all trees	375
34.	mitoxantron*:ti,ab,kw	859
35.	mitozantrone OR dhaq OR pralifan OR nsc 301739d OR nsc301739d OR cl 232325 OR cl232325 OR mitoxantrone acetate OR acetate, mitoxantrone OR novantrone OR ralenova OR novantron OR nsc279836 OR nsc 287836 OR nsc287836 OR nsc 299195 OR nsc299195 OR onkotrone OR mitoxantrone hydrochloride OR hydrochloride, mitoxantrone OR domitrone OR elsep OR formyxan OR misostol OR mitoxanthrone OR mitoxantrona OR mitoxantrone diacetate OR mitoxgen OR mitoxantrone OR mitroxone OR neotalem OR norexan OR novanthron OR now 85 34 OR now 8534 OR now8534 OR nsc 279836 OR nsc 301739 OR nsc301739 OR oncotron	1860
36.	#33 OR #34 OR #35	2649
37.	#27 AND #32 AND #36	42
38.	#23 OR #37	45
39.	#14 AND #38	7

Data wyszukiwania 15.05.2014r.

Tabela 68.
Strategia wyszukiwania w bazie Embase (badania pierwotne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'acute lymphoblastic leukemia'/exp	40666
2.	'lymphoblastoma'/exp	2096
3.	'precursor cell':de,ab,ti OR 'precursor b-cell':de,ab,ti OR 'precursor t-cell':de,ab,ti OR acute:de,ab,ti OR 'l1':de,ab,ti OR 'l2':de,ab,ti	1237910
4.	lymphocyt*:de,ab,ti OR lymphoid*:de,ab,ti OR lymphoblast*:de,ab,ti	825472
5.	leukem*:de,ab,ti OR leukaem*:de,ab,ti	350458
6.	#3 AND #4 AND #5	64331
7.	lymphom*:de,ab,ti OR leukem*:de,ab,ti OR leukaem*:de,ab,ti	518588
8.	lymphoblast*:de,ab,ti OR 'b lymphoblastic':de,ab,ti OR 't lymphoblastic':de,ab,ti	73892
9.	#7 AND #8	57815
10.	'precursor lymphoid neoplasm':de,ab,ti	0
11.	'precursor lymphoid neoplasms':de,ab,ti	12
12.	'ph+ all':de,ab,ti	1141
13.	'ph-positive all':de,ab,ti	152
14.	'ph/bcr-abl-positive all':de,ab,ti	9
15.	'all ph+':de,ab,ti	987
16.	'all ph(+)':de,ab,ti	987
17.	'all/lbl':de,ab,ti	51
18.	#1 OR #2 OR #6 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	72724
19.	flam:de,tn,ab,ti	63
20.	'flam regimen':de,tn,ab,ti	2
21.	'flan regimen':de,tn,ab,ti	1
22.	flan:de,tn,ab,ti	46
23.	'fis ham':de,tn,ab,ti	1
24.	'fis-ham':de,tn,ab,ti	1
25.	'fis-ham regimen':de,tn,ab,ti	1
26.	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	108
27.	'fludarabine'/exp	16967

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
28.	fludarabin*:de,tn,ab,ti	18138
29.	'9 beta d arabinofuranosyl 2 fluoroadenine' OR 'f ara a' OR '2-fluoroadenine arabinoside' OR '2-fluoro-9 beta-d-arabinofuranosyladenine' OR '2-fluoroadenine-9-arabinoside' OR '2 fluoroadenine 9beta d arabinofuranoside' OR '2 fluoroadenine arabinofuranoside' OR '2 fluoroadenine arabinoside' OR '2-fluoroara a' OR '2 fluorovidarabine' OR '9 arabinofuranosyl 2 fluoroadenine' OR '9 beta arabinofuranosyl 2 fluoroadenine' OR '9beta arabinofuranosyl 2 fluoroadenine' OR '9beta d arabinofuranosyl 2 fluoroadenine' OR '9beta dextro arabinofuranosyl 2 fluoroadenine' OR 'adenine, 9beta-dextro-arabinofuranosyl-2-fluoro' OR 'arabinofuranosyl 2 fluoroadenine' OR 'arabinosyl 2 fluoroadenine' OR 'vidarabine, 2-fluoro' OR 'fludarabine monophosphate'	280
30.	'fluoro ara amp' OR faraamp OR 'fludarabine phosphate' OR '9 beta d arabinofuranosyl 2 fluoroadenine monophosphate' OR 'f ara amp' OR 'nsc 312887' OR fludara OR 'medacschering brand of fludarabine monophosphate' OR 'berlex brand of fludarabine monophosphate' OR beneflur OR 'schering brand of fludarabine monophosphate' OR '2 fluoro ara amp' OR '2-fluoroadenine arabinoside-phosphate' OR '2 fluorovidarabine 5 phosphate' OR '2 fluorovidarabine phosphate' OR '9 beta arabinofuranosyl 2 fluoroadenine phosphate' OR '9 beta d arabinofuranosyl 2 fluoroadenine 5 phosphate' OR 'nec 312887' OR 'nsc 328002' OR nsc312887 OR nsc328002 OR oforta	938
31.	#27 OR #28 OR #29 OR #30	18179
32.	'cytarabine'/exp	47334
33.	cytarabin*:de,tn,ab,ti	48145
34.	arabinosylcytosine OR 'cytosine arabinoside' OR 'arabinoside, cytosine' OR arabinofuranosylcytosine OR aracytidine OR aracytine OR cytosar OR 'cytosar u' OR cytosaru OR 'cytarabine hydrochloride' OR 'hydrochloride, cytarabine' OR cytonal OR 'ara c' OR 'beta-ara c' OR '1- (beta-d-arabinofuranosyl) cytosine' OR '1- (beta-d-arabinosyl) cytosine' OR '1-arabinofuranosyl cytosine' OR '1 beta arabinofuranosylcytosine' OR '1-beta-arabinofuranosylcytosine hydrochloride' OR '1 beta arabinosylcytosine' OR '1 beta d arabinofuranosylcytosine' OR '1-beta-d-arabinofuranosylcytosine hydrochloride' OR '1 beta d arabinosylcytosine' OR '1 beta dextro arabinofuranosylcytosine' OR '1 beta dextro arabinosyl cytosine' OR '1beta arabinofuranosylcytosine' OR '1beta-arabinofuranosylcytosine hydrochloride' OR '1beta arabinosylcytosine' OR '1beta-d-arabinofuranosyl cytosine' OR '1beta d arabinofuranosylcytosine' OR '4 amino 1 arabinofuranosyl 1,' AND '2 dihydro 2 pyrimidinone' OR '7 beta d arabinofuranosylcytosine' OR '7 beta dextro arabinofuranosylcytosine' OR alcysten OR alexan OR arabinocytosil OR 'arabinofuranosyl cytoside' OR 'arabinofuranosyl cytosine' OR 'arabinoside c' OR 'arabinosine cytosine' OR 'arabinosyl cytosine' OR 'arabinosyl cytosine nucleoside' OR arabitin OR aracytin OR 'arabinosylcytosine nucleoside' OR 'beta arabinofuranosylcytosine' OR cyclocide OR 'beta-arabinofuranosylcytosine hydrochloride' OR 'beta arabinosylcytosine' OR 'beta d arabinofuranosyl 1 cytosine' OR 'beta d arabinofuranosyl1cytosine' OR citarabina OR citarabine OR cyclocide OR 'cystosine arabinoside' OR cytarabide OR cytarabin OR 'cytarabine injection' OR 'cytarabine liposome' OR cytarabinoside OR cytarbine OR cytarine OR 'cytidine arabinoside' OR cytoarabine OR 'cytosa u' OR 'cytostar 4' OR 'cytosin arabinoside' OR 'cytosine arabinase' OR 'cytosine arabinofuranoside' OR 'cytosine arabinonucleoside' OR 'cytosine arabinose' OR 'cytosine arabinoside' OR 'cytosine arabiosine' OR 'cytosine beta arabinofuranoside' OR 'cytosine beta arabinoside' OR 'cytosine beta-d-arabinofuranoside' OR cytovis OR depocyt OR depocyte OR 'tarabine pfs' OR 'dct 101' OR dct101 OR iretin OR laracit OR novumtrax OR nsc63878 OR 'nsc 63878' OR tarabine OR 'u 19920 a' OR 'u 19920a' OR u19920a OR udicil OR 'udicil cs'	6949
35.	#32 OR #33 OR #34	49090
36.	'mitoxantrone'/exp	18768
37.	mitoxantron*:de,tn,ab,ti	19159

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
38.	mitozantrone OR dhaq OR pralifan OR 'inibsa brand of mitoxantrone hydrochloride' OR 'nsc 301739d' OR nsc301739d OR 'cl 232325' OR cl232325 OR 'mitoxantrone acetate' OR 'acetate, mitoxantrone' OR 'columbia brand of mitoxantrone hydrochloride' OR novantrone OR 'amgen brand of mitoxantrone hydrochloride' OR ralenova OR 'wyeth brand of mitoxantrone hydrochloride' OR novantron OR 'ahp brand of mitoxantrone hydrochloride' OR 'lederle brand of mitoxantrone hydrochloride' OR nsc279836 OR 'nsc 287836' OR nsc287836 OR 'nsc 299195' OR nsc299195 OR onkotrone OR 'baxter oncology brand of mitoxantrone hydrochloride' OR 'asta medica brand of mitoxantrone hydrochloride' OR 'mitoxantrone hydrochloride' OR 'hydrochloride, mitoxantrone' OR '(1, 4 dihydroxy 5, 8 bis (2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethylamino) 9, 10 anthracenedione)' OR '(1, 4 dihydroxy 5, 8 bis ((2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethyl) amino) 9, 10 anthracenedione)' OR '(1, 4 dihydroxy 5, 8 bis (2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethylamino) anthraquinone)' OR '(5, 8 bis (2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethylamino) quinizarin)' OR 'cl 232, 315' OR 'cl 232315' OR 'cl232, 315' OR cl232315 OR dhad OR domitrone OR elsep OR formyxan OR misostol OR mitoxanthrone OR mitoxantrona OR 'mitoxantrone diacetate' OR mitoxgen OR mitoxantrone OR mitroxone OR neotalem OR norexan OR novanthron OR 'now 85 34' OR 'now 8534' OR now8534 OR 'nsc 279836' OR 'nsc 301739' OR nsc301739 OR oncotron OR '(quinizarin, 5, 8 bis (2 ((2 hydroxyethyl) amino) ethylamino))'	1522
39.	#36 OR #37 OR #38	19251
40.	#31 AND #35 AND #39	1326
41.	#26 OR #40	1425
42.	#18 AND #41	285
43.	#42 AND [embase]/lim	282

Data wyszukiwania 15.05.2014r.

Tabela 69.
Strategia wyszukiwania baz abstraktów konferencyjnych

Lp.	Strategia	Wyniki wyszukiwania	Data wyszukiwania
Czasopismo ASCO*			
1.	„FLAM”, „FLAN”, „FIS-HAM”, „fludarabine”, „cytarabine”, „mitoxantrone” (którekolwiek ze słów w tytule) oraz „acute lymphoblastic leukemia” (w tytule lub abstrakcie)	16	16.05.2014
Czasopismo Blood**			
2.	„FLAM”, „FLAN”, „FIS-HAM”, „fludarabine”, „cytarabine”, „mitoxantrone” (którekolwiek ze słów w tytule) oraz „acute lymphoblastic leukemia” (w tytule lub abstrakcie)	52	16.05.2014

*<http://jco.ascopubs.org/search>

**<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/search/>

11.3. Badania nieopublikowane i w toku

W celu odnalezienia badań niepublikowanych w dniu 11. i 14. 04.2014 r. przeszukano rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov i www.controlled-trials.com/isrctn/). Wyszukiwanie przeprowadzono wg strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: oceniana interwencja terapeutyczna: „dasatinib”, „Sprycel”.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 18 badań (wszystkie na stronie internetowej rejestru www.clinicaltrials.gov; badania odnalezione na www.controlled-trials.com/isrctn/ nie spełniały kryteriów włączenia) z czego: 9 zakończonych (*completed*), 4 w toku (*ongoing*), 1 na etapie rekrutacji pacjentów (*recruiting*), 1 określone jako *terminated*, 1 jako wycofane przed rekrutacją, 1 jako *approved for marketing* oraz 1 o nieznanym statusie.

Kryteria włączenia do niniejszego przeglądu spełniały 2 badania, które zidentyfikowano jako *START-L* (NCT00101595) oraz *Lilly 2010* (NCT00123487). Pozostałe zidentyfikowane próby kliniczne nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu. Informacje dotyczące odnalezionych badań zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 70.

Zestawienie odnalezionych, nieopublikowanych badań klinicznych oceniających dazatynib u dorosłych pacjentów z ALL Ph+ oporną/z nietolerancją (lub b.d.) (data ostatniego wyszukiwania: 11.04.2014 r.)

Numer badania	Nazwa badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status	Wyniki w rejestrze
NCT00101595, NCT00110097 CA180-015	A Phase II Study of BMS-354825 in Subjects With Lymphoid Blast Phase Chronic Myeloid Leukemia or Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Resistant to or Intolerant of Imatinib Mesylate	Przewlekła białaczka szpikowa w fazie blastycznej lub ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia z opornością lub nietolerancją na imatinib	Dazatynib, 70 mg BID	Nierandomizowane, jednoramienne, open-label, II fazy	completed	nie (START-L)
NCT00123487 NCT00331396 CA180-035	A Randomized Two-Arm, Multicenter, Open-Label Phase II Study of BMS-354825 Administered Orally at a Dose of 70 mg Twice Daily or 140 mg Once Daily in Subjects With Chronic Myeloid Leukemia in Accelerated Phase or in Myeloid or Lymphoid Blast Phase or With Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Who Are Resistant or Intolerant to Imatinib Mesylate (Gleevec)	<ul style="list-style-type: none"> Przewlekła białaczka szpikowa w fazie akceleracji Ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia 	Dazatynib: 50 mg BID 70 mg BID 100 mg QD 140 mg QD	Randomizowane, z grupami równoległymi, open-label, II fazy	completed	nie (Lilly 2010)
NCT00940524 09-046	Phase I Study of Induction Therapy With Cytarabine, High-Dose Mitoxantrone and Dasatinib for Patients With Philadelphia-Chromosome Positive (Ph+) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): ALL-6 Protocol	<p>Wcześniej nieleczeni lub leczeni dorośli pacjenci (≥ 18 r.ż.) ze zdiagnowaną:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia Przewlekłą białaczką szpikową w fazie kryzy blastycznej <p>Potwierdzona badaniami molekularnymi obecność komorek z mutacją chromosomalną t(9;22)</p>	<p>Indukcja - Dazatynib† (poziom dawek 1-3)/Cytarabina/Mitoksantro n/Myeloid growth factor/ Allopurinol/ Deksametazon 0,1% krople do oczu/ Metotreksat</p> <p>Konsolidacja - Dazatynib† (poziom dawek 1-3)/ winkrystyna/ Deksametazon / Sulfametoksazol/Trimetop rim/ Metotreksat</p>	Jednoramienne, open-label, I fazy	ngoing	nie
NCT02043587	A Phase II Study of Punctual, Cyclic, and Intensive Chemotherapy With	Ostra białaczka lub chłoniak limfoblastyczny	Dazatynib 140 mg raz dziennie w formie doustnej;	Jednoramienne, open-label, II fazy	recruiting	nie

	Liposomal Cytarabine (Depocyt®) CNS Prophylaxis for Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma		hydrokortyzon vs. placebo przed PEG-asp 1B, 2B, & Maint. Cykl 1A (indukcja): Daunorubicyna, winkrystyna, PEG-asparaginaza, prednizon jako dodatek do cyclofosfamid. Kurs 1B: Wysokie dawki metotreksatu, doustna 6-merkaptopuryna i PEG-asparaginaza. Cykl 1C: Wysokie dawki cytarabiny i etopozydu.			
NCT00792948 NCI-2009-00800, NCI-2009-00800, CDR0000624250, S0805, S0805, U10CA032102	Phase II Study of Combination of Hyper-CVAD and Dasatinib (NSC-732517) With or Without Allogeneic Stem Cell Transplant in Patients With Philadelphia (Ph) Chromosome Positive and/or Bcr-Abl Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (A BMT Study)	Dorośli pacjenci z: • Ostrą białaczką limfoblastyczną w fazie remisji lub opornością (w tym z Ph+; • Nieleczoną postacią ALL	Hyper-CVAD + Dazatynib +/- Allogeneic Stem Cell Transplant	Jednoramiennie, open-label, II fazy	ongoing	nie
NCT01030718 CA180-036	A Study to Document the Long-Term Safety and Efficacy of BMS-354825 in Subjects With Imatinib Resistant or Intolerant Chronic Myelogenous Leukemia and Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Who Are Resistant or Intolerant to Previous Treatment and Have Completed the Previous Phase I/II Protocol (CA180-031/NCT00337454)	• Przewlekła białaczka szpikowa • Ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia Oporność lub nietolerancja na imatynib Wiek 20-75 lat	Dazatynib 50mg, 70mg lub 90mg BID	Badanie dotyczące bezpieczeństwa, z grupami równoległymi (CML-CP, CML AP/BP i ALL PH+), open-label, I i II fazy	completed	tak*
NCT00103701 CA180-002	Phase I Study of BMS-354825 in Patients With Chronic Accelerated, or Blast Phase Chronic Myelogenous Leukemia or Philadelphia Positive Acute Lymphoblastic Leukemia	Wiek ≥ 14 r.ż. ALL lub BML w fazie przewlekłej, akceleracji lub blastycznej z pierwotną lub nabytą opornością lub nietolerancją na imatynib	Dazatynib 15- 240 mg, (QD lub BID)	Nierandomizowane badanie dotyczące bezpieczeństwa, jednoramiennie, open-label, I fazy	completed	nie

<p>NCT00816283, 08047, P30CA033572, CHNMC-08047, CDR0000631569</p>	<p>BMS CA180157: A Phase I Combination Study of Dasatinib Plus Vorinostat in Accelerated Phase, Chronic Phase Refractory to Second Line Therapy or Blast Crisis Chronic Myelogenous Leukemia (CML), and in Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)</p>	<p>Przewlekła białaczka szpikowa w fazie akceleracji lub blastycznej</p> <p>Ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nowozdoagnozowani lub nawrotowi • Wcześniej leczeni chemioterapią, SCT lub TKIs 	<p>Dazatynib 50 mg BID lub 140 mg QD + vorinostat 100 mg doustnie QD</p>	<p>Jednoramiennie, open-label, I fazy</p>	<p>completed</p>	<p>nie</p>
<p>NCT00500006 0457-009, 2007_509</p>	<p>A Phase I Dose Escalation of MK0457 in Combination With Dasatinib in Patients With Chronic Myelogenous Leukemia and Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Przewlekła białaczka szpikowa • Ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia 	<p>MK0457 (2 schematy) + Dazatynib 70 mg BID</p>	<p>Nierandomizowane badanie dotyczące bezpieczeństwa, z grupami równoległymi, open-label, I fazy</p>	<p>terminated</p>	<p>nie</p>
<p>NCT00298987 CA180-033</p>	<p>Study of Dasatinib (BMS-354825) in Subjects With Chronic Myelogenous Leukemia With Accelerated or Myeloid or Lymphoid Blast Phase or Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Who Are Resistant to or Intolerant of Imatinib Mesylate</p>	<p>Zaawansowana postać przewlekłej białaczki szpikowej lub ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia, z opornością lub nietolerancją na imatynib</p>	<p>Dazatynib, 70 mg BID</p>	<p>Badanie dotyczące bezpieczeństwa, jednoramiennie, open-label, II fazy</p>	<p>completed</p>	<p>nie</p>
<p>NCT00390793 2006-0478</p>	<p>Phase II Study of Combination of Hyper-CVAD and Dasatinib in Patients With Philadelphia (Ph) Chromosome Positive and/or BCR-ABL Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)</p>	<p>Wiek \geq 18 lat Wcześniej nieleczni pacjenci z ALL Ph+ Pacjenci z nawrotem ALL PH+ lub CML w fazie blastycznej</p>	<p>Hyper-CVAD + Dazatynib</p>	<p>Nierandomizowane, jednoramiennie, open-label, II fazy</p>	<p>ongoing</p>	<p>nie</p>

<p>NCT00349518 CA180-083, 2006-001279-39</p>	<p>A Phase II Study of Dasatinib (BMS-354825) in Subjects With Chronic or Advanced Phase Chronic Myelogenous Leukemia or Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Who Are Resistant or Intolerant to Imatinib</p>	<p>Zaawansowana lub w fazie przewlekłej postaci przewlekłej białaczki szpikowej lub ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia, z opornością lub nietolerancją na imatynib.</p>	<p>Dazatynib</p>	<p>Nierandomizowane, jednoramienne, open-label, II i III fazy</p>	<p>withdrawn prior to enrollment</p>	<p>nie</p>
<p>NCT00345826 CDR0000480396, UCLA-0509010-01, BMS-CA180039</p>	<p>Long-Term Safety and Efficacy of Dasatinib (BMS-354825) in Subjects Who Experienced Clinical Benefit on Protocol CA 180-002</p>	<p>Wiek ≥ 18 lat Przewlekła białaczka szpikowa z chromosomem Philadelphia lub ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia z opornością lub nietolerancją na imatynib.</p>	<p>Dazatynib</p>	<p>Badanie jednoramienne, open-label, I fazy</p>	<p>completed</p>	<p>nie</p>
<p>NCT00529763 CA180-160</p>	<p>A Phase II Study to Determine the Activity of Dasatinib Administered Orally (PO) at a Dose of 100 mg Once Daily (QD) in Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia (CML), at a Dose of 70 mg Twice Daily (BID) in Advanced Phase Chronic Myelogenous Leukemia (CML) Chinese Subjects Who Are Resistant to or Intolerant of Imatinib Mesylate (Gleevec®)</p>	<p>Zaawansowana lub w fazie przewlekłej postaci przewlekłej białaczki szpikowej lub ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem Philadelphia, z opornością lub nietolerancją na imatynib.</p>	<p>Dazatynib 70 mg BID</p>	<p>Nierandomizowane, jednoramienne, open-label, II fazy</p>	<p>unknown</p>	<p>tak**</p>
<p>NCT00978731 CA180-039</p>	<p>Long-Term Safety and Efficacy of Dasatinib (BMS-354825) in Chronic Myelogenous Leukemia or Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Subjects Who Experienced Clinical Benefit on Protocol CA180-002</p>	<p>Wiek ≥ 18 lat Przewlekła białaczka szpikowa (Ph+) lub ostra białaczka limfoblastyczna (Ph+), z opornością lub nietolerancją na imatynib i klinicznymi korzyściami ze stosowania DAZ (wg opinii badaczy), wg protokołu CA180002</p>	<p>Dazatynib 50 - 240mg daily wg 3 schematów: <ul style="list-style-type: none"> • 5 dni leczenia, 2 dni bez leczenia • 6 dni leczenia, 1 dzień bez leczenia • Kontynuacja dawkowania </p>	<p>Badanie dotyczące bezpieczeństwa, jednoramienne, open-label, I fazy</p>	<p>completed</p>	<p>tak***</p>
<p>NCT00337454 CA180-031</p>	<p>A Phase I/II Study of BMS-354825 in Subjects With Imatinib Resistant or Intolerant Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia and</p>	<p>W fazie I: przewlekła białaczka szpikowa W fazie II: przewlekła białaczka szpikowa w fazie akceleracji lub blastycznej lub ostra białaczka limfoblastyczna z chromosomem</p>	<p>Dazatynib: 50, 70, 90 mg BID</p>	<p>Nierandomizowane, z grupami równoległymi, open-label, I i II fazy</p>	<p>completed</p>	<p>nie</p>

	Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Who Are Resistant or Intolerant to Treatment	Philadelphia					
NCT00454753 CA180-109 Korean Early Access Program	Study of Dasatinib (BMS-354825) in Subjects With Chronic Phase or Advanced Chronic Myelogenous Leukemia (CML) or Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL) Who Are Resistant to or Intolerant of Imatinib Mesylate	Oporność lub nietolerancja na imatynib	Wiek \geq 18 lat Pacjenci z nawrotem lub oproną na imatynib postacią ALL PH+ lub CML	Dazatynib 140mg/dzień BID	<i>Expanded Access</i>	Approved for marketing	nie
NCT00982488 CA180-188, 2007-003624-37 START Rollover Study	Dasatinib in Chronic Myelogenous Leukemia or Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemic Subjects Who Are Experiencing Clinical Benefit on Current START or CA180-039 Protocols: Long Term Safety and Efficacy Analysis	Zawiera protokoły badania CA180039 i START-L; <ul style="list-style-type: none"> • Protokoły leczenia badań CA180-005, CA180-006, CA180-013, CA180-015 lub CA180-017, lub CA180-039 • Pacjenci uzyskujący klinicznie istotne korzyści z leczenia dazatyibem lub imatnibem (badanie CA180017) wg badaczy 	Dazatynib 20mg BID/40mg QD do dawki max. 100 mg BID/180 mg QD	Nieradnomizowane, z grupami równoległymi, open-label, II fazy	ongoing	nie	

*nieadekwatna interwencja (zmienne dawkowanie DAZL 50, 70, 90 mg BID; wyniki dotyczące bezpieczeństwa łącznie dla: CML-CP, CML-AP/BP i ALL Ph+)

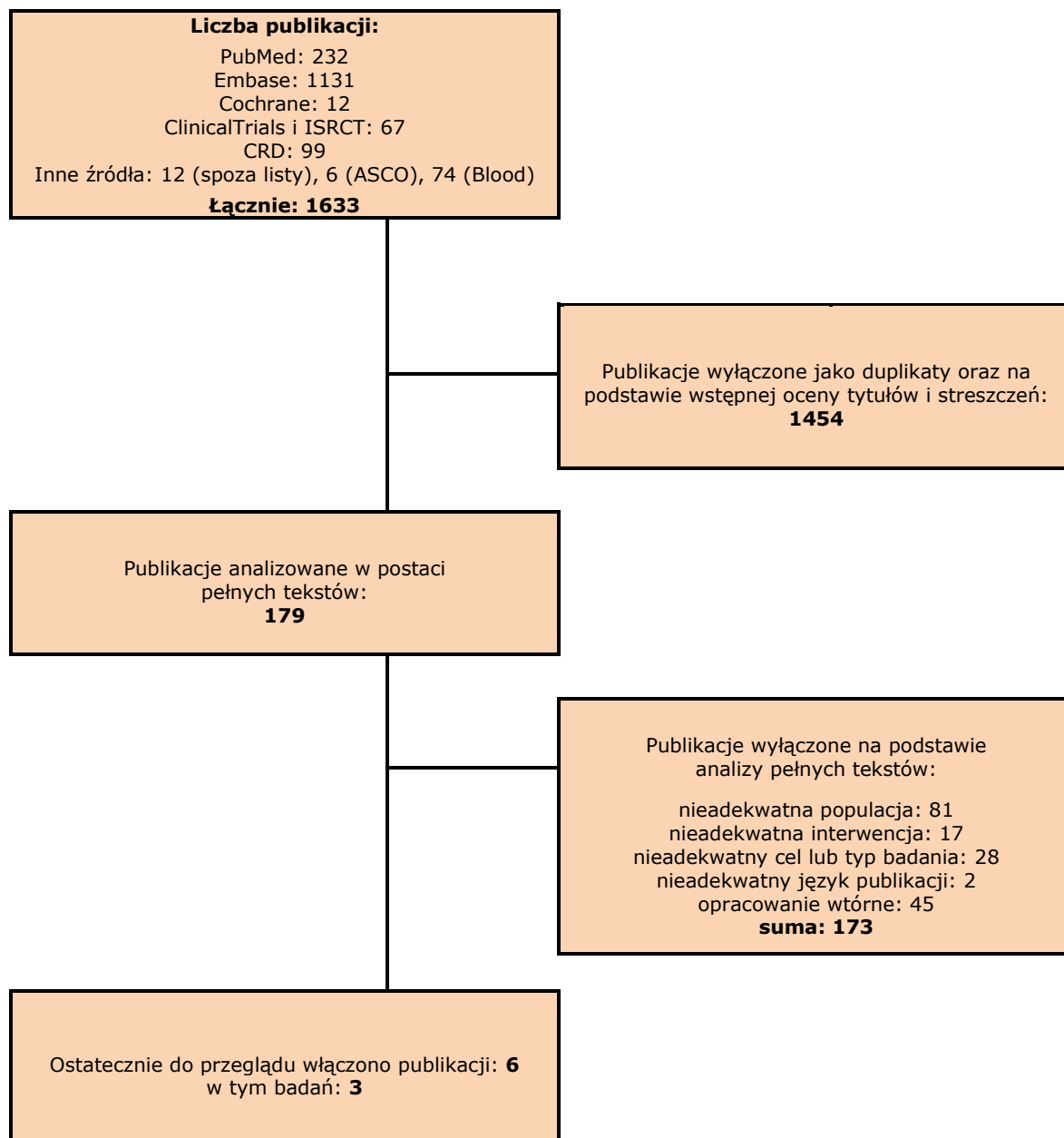
**mieszana populacja (wyniki podane łącznie dla BP-CML i ALL Ph+)

***nieadekwatna populacja (wyniki tylko dla CML)

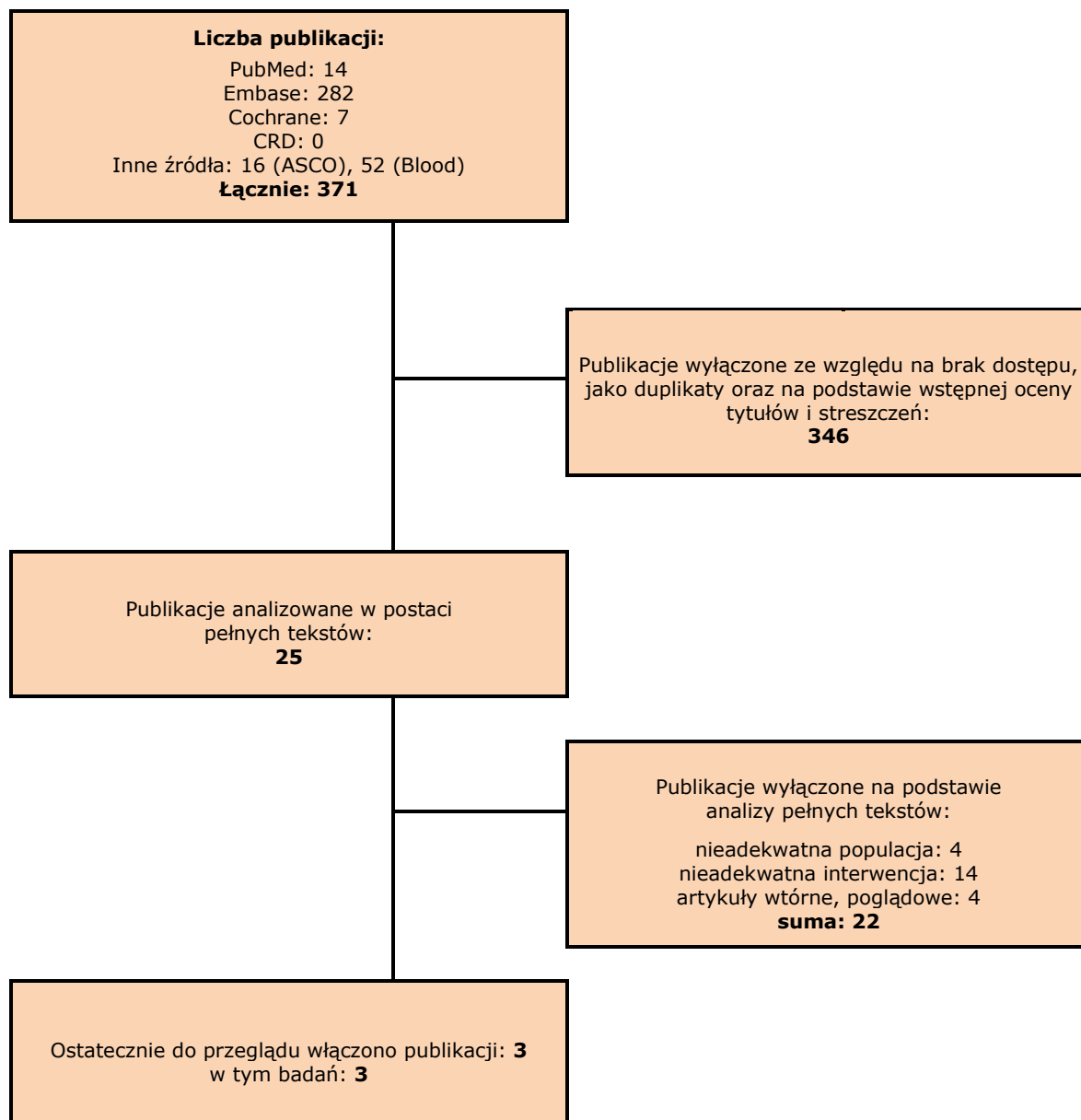
11.4. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 1.

Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla badań z użyciem dazatynibu (QUOROM)



Wykres 2.
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla badań z użyciem chemioterapii w schemacie FLAM (QUOROM)



11.5. Opis skali *Jadad*

Tabela 71.
Opis skali *Jadad*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentek z okresu leczenia i obserwacji?	+1/0
Łącznie	5

11.5.1. Ocena wiarygodności badania RCT

Tabela 72.
Ocena wiarygodności badań RCT w skali Jadad (*Lilly 2010*)

Pytanie	Lilly 2010
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
Łącznie	3

11.6. Formularze ekstrakcji danych

Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTM:.....				
Populacja		Interwencja		Punkty końcowe
<u>Kryteria włączenia:</u>				
<u>Kryteria wykluczenia:</u>				
Parametry (wyjściowo)	grupa interwencyjna	grupa kontrolna	grupa interwencyjna	

Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana interwencja			Komparator			Istotność statystyczna różnicy (p)
		N	n	%	N	n	%	

12. PIŚMIENICTWO

1. Charakterystyka produktu leczniczego SPRYCEL 20 mg tabletki powlekane, SPRYCEL 50 mg tabletki powlekane, SPRYCEL 70 mg tabletki powlekane, SPRYCEL 80 mg tabletki powlekane, SPRYCEL 100 mg tabletki powlekane, SPRYCEL 140 mg tabletki powlekane; data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 11/2013 [Materiały dostarczone przez Zleceniodawcę]
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009. Wersja 2.1. Wytyczne zostały wprowadzone w życie Zarządzeniem Prezesa AOTM nr. 1/2010
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
4. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. (www.handbook.cochrane.org)
5. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900.
6. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. British Medical Journal 2004;328:1490-1494.
7. Jadad AR, Moore RA, Carroll D I in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Controlled Clin Trials 1996; 17: 1–12.
8. Wells GA, Shea B, O’Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa Hospital Research Institute http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp [Dostęp w dniu 28.05.2014]
9. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. Controlled Clinical Trials 1986;7:177-188.
10. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes BR, Systematic Reviews: Synthesis of Best Evidence for Clinical Decisions, Ann Intern Med. 1997;126:376-380.

12.1. Publikacje włączone do analizy

Przegląd systematyczny badań pierwotnych

Ramie dazatynibu

Lilly 2010 (NCT00123487, CA180-035)

11. Lilly MB, Ottmann OG, Shah NP, Larson RA, Reiffers JJ, Ehninger G, Müller MC, Charbonnier A, Bullorsky E, Dombret H, Brigid Bradley-Garelik M, Zhu C, Martinelli G. Dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who failed imatinib: Results from a phase 3 study. Am J Hematol. 2010 Mar;85(3):164-70

START-L (NCT00101595, CA180-015)

12. Ottmann O, Dombret H, Martinelli G, Simonsson B, Guilhot F, Larson RA, Rege-Cambrin G, Radich J, Hochhaus A, Apanovitch AM, Gollerkeri A, Coutre S. Dasatinib induces rapid hematologic and

cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. *Blood*. 2007 Oct 1;110(7):2309-15

13. Porkka K, Simonsson B, Dombret H, Martinelli G, Ottmann O, Zhu C, Tornout J, Garzon F, Larson R. Efficacy of dasatinib in patients with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia who are resistant or intolerant to imatinib: 2-year follow-up data from START-L (CA180-015). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007 110: Abstract 2810 [doniesienie konferencyjne]
14. Ottmann O, Hochhaus A, Saglio G, Paquette R, Simonsson B, Porkka K, Van Tornout JMA, Apanovitch AM, Rousselot P. Dasatinib induces rapid and durable responses in patients with Ph+ ALL resistant or intolerant to imatinib: updated results from CA180015 (START-L) trial. *Haematologica/The Hematology Journal* 2007; 92(s1):9-10, 12th Congress of the European Hematology Association: Abstract 0026 [doniesienie konferencyjne]
15. Porkka K, Martinelli G, Ottmann OG, Dombret H, Garzon FT, Zhu C, Larson RA, Simonsson B. Dasatinib efficacy in patients with imatinib-resistant/-intolerant Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: 24-month data from START-L. *Haematologica* 2008; 93 (s1): 0001 [doniesienie konferencyjne]

Sakamaki 2009

16. Sakamaki H, Ishizawa K, Taniwaki M, Fujisawa S, Morishima Y, Tobinai K, Okada M, Ando K, Usui N, Miyawaki S, Utsunomiya A, Uoshima N, Nagai T, Naoe T, Motoji T, Jinnai I, Tanimoto M, Miyazaki Y, Ohnishi K, Iida S, Okamoto S, Seriu T, Ohno R. Phase 1/2 clinical study of dasatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia or Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol*. 2009 Apr;89(3):332-41

Ramię chemioterapii w chemacie FLAM

Giebel 2006

17. Giebel S, Krawczyk-Kulis M, Adamczyk-Cioch M, Jakubas B, Palynyczko G, Lewandowski K, Dmoszynska A, Skotnicki A, Nowak K, Holowiecki J; Polish Adult Leukemia Group, Fludarabine, cytarabine, and mitoxantrone (FLAM) for the treatment of relapsed and refractory adult acute lymphoblastic leukemia. A phase study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG), *Ann Hematol*. 2006 Oct;85(10):717-22. Epub 2006 Jul 11.

Kern 2001

18. Kern W, Schleyer E, Braess J, Wittmer E, Ohnesorge J, Unterhalt M, Wörmann B, Büchner T, Hiddemann W., Efficacy of fludarabine, intermittent sequential high-dose cytosine arabinoside, and mitoxantrone (FIS-HAM) salvage therapy in highly resistant acute leukemias, *Ann Hematol*. 2001 Jun;80(6):334-9.

Koller 1999

19. Koller CA, Kantarjian HM, Feldman EJ, O'Brien S, Rios MB, Estey E, Keating M., A Phase I–II Trial of Escalating Doses of Mitoxantrone with Fixed Doses of Cytarabine plus Fludarabine as Salvage Therapy for Patients with Acute Leukemia and the Blastic Phase of Chronic Myelogenous Leukemia, *Cancer*. 1999 Dec 1;86(11):2246-51.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

20. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009. Wytyczne zostały wprowadzone w życie Zarządzeniem Prezesa AOTM nr. 1/2010.
21. Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu; z dnia 2.04.2012 r. (www.bip.mz.gov.pl).
22. European Medicines Agency, <http://www.ema.europa.eu>
23. U.S. Food and Drug Administration, <http://www.fda.gov/>
24. Urząd rejestracji produktów leczniczych, wyrobów medycznych i produktów biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl/>)
25. Charakterystyka produktu leczniczego dla preparatu Sprycel®

26. Assessment Report For Sprycel (dasatinib) Procedure No.: EMEA/H/C/000709/II/23.
27. Sprycel (dasatinib) tablets Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER); <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm223728.htm>
28. FDA Drug Safety Communication: Sprycel (dasatinib) and risk of pulmonary arterial hypertension, 2011, <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm275155.htm>
29. PSUR-Okresowy raport o bezpieczeństwie udostępniony przez Zleceniodawcę
30. Kobayashi Y1, Sakamaki H, Fujisawa S, Ando K, Yamamoto K, Okada M, Ishizawa K, Nagai T, Miyawaki S, Motoji T, Usui N, Iida S, Taniwaki M, Uoshima N, Seriu T, Ohno R., Lack of non-hematological cross intolerance of dasatinib to imatinib in imatinib-intolerant patients with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia or acute lymphatic leukemia: a retrospective safety analysis., *Int J Hematol.* 2011 Jun;93(6):745-9.
31. Caocci G, Vacca A, Ledda A, Murgia F, Piras E, Greco M, Arras M, Atzeni S, Littera R, La Nasa G., Prophylactic and Preemptive Therapy with Dasatinib after Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Philadelphia Chromosome- Positive Acute Lymphoblastic Leukemia, *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012 Apr;18(4):652-4.

Publikacje włączone do wniosków, dyskusji i ograniczeń

32. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009, wprowadzone zarządzeniem prezesa AOTM z dnia 4.01.2010.
33. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
34. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
35. Rekomendacja nr 19/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie nilotynibu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C91.0, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.
36. Stolk P, Willemen MJC, Leufkens HGM. "Rare essentials": drugs for rare diseases as essential medicines. *Bulletin of the World Health Organization* 2006, 84(9); pp:745-751.
37. Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, Ubel P, Rovira J. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2007, 23(1); pp: 36-42.
38. McCabe C, Claxton K, Tsuchiya A. Orphan drugs and the NHS: should we value rarity? *BMJ* 2005; 331; pp: 1016-1019.
39. Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 w sprawie sierocych produktów leczniczych.
40. European Medicene Agency, Charakterystyka produktu leczniczego Tassigna (nilotynib). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000798/WC500034394.pdf
41. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r.
42. Zarządzenie Nr 15/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 kwietnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
43. Hales RK, Banchereau J, Ribas A, Tarhini AA, Weber JS, Fox BA, Drake CG, Assessing oncologic benefit in clinical trials of immunotherapy agents, *Annals of Oncology* 2010; 21(10):1944-51
44. McCormack PL., Keam SJ., Dasatinib. A review of its use in the treatment of chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia, *Drugs*, 2011; 71 (13): 1771-1795.
45. Benjamini O, Dumlaio TL, Kantarjian H, O'Brien S, Garcia-Manero G, Faderl S, Jorgensen J, Luthra R, Garris R, Thomas D, Kebriaei P, Champlin R, Jabbour E, Burger J, Cortes J, Ravandi F., Phase II trial of hyper CVAD and dasatinib in patients with relapsed Philadelphia chromosome positive acute

lymphoblastic leukemia or blast phase chronic myeloid leukemia, *Am J Hematol.* 2014 Mar;89(3):282-7.

46. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Jeha S, Bueso-Ramos CE, Pierce S, Shan J, Koller C, Beran M, Keating M, Freireich EJ, Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia, *Cancer.* 2004 Dec 15;101(12):2788-801.
47. Porkka K, Koskenvesa P, Lundán T, Rimpiläinen J, Mustjoki S, Smykla R, Wild R, Luo R, Arnan M, Brethon B, Eccersley L, Hjorth-Hansen H, Höglund M, Klamova H, Knutsen H, Parikh S, Raffoux E, Gruber F, Brito-Babapulle F, Dombret H, Duarte RF, Elonen E, Paquette R, Zwaan CM, Lee FY., Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia, *Blood.* 2008 Aug 15;112(4):1005-12.

12.2. Publikacje wyłączone z analizy

Ramię dazatynibu

Opracowania wtórne

48. New BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for imatinib-resistant leukemias. *Community Oncol* 2007, 4: 11-14.
49. Bixby DL, Talpaz M: Efficacy of various doses and schedules of second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008, 8: S95-S106.
50. Brave M, Goodman V, Kaminskas E, Farrell A, Timmer W, Pope S et al.: Sprycel for chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia resistant to or intolerant of imatinib mesylate. *Clin Cancer Res* 2008, 14: 352-359.
51. Breccia M, Alimena G: Pleural/pericardic effusions during dasatinib treatment: Incidence, management and risk factors associated to their development. *Expert Opin Drug Saf* 2010, 9: 713-721.
52. Brixey AG, Light RW: Pleural effusions due to dasatinib. *Curr Opin Pulm Med* 2010, 16: 351-356.
53. Chuah C, Melo JV: Targeted treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukemia: Focus on dasatinib. *Onco Targets Ther* 2009, 2: 83-94.
54. Conchon M, Freitas CM, Rego MA, Braga Junior JW: Dasatinib - clinical trials and management of adverse events in imatinib resistant/intolerant chronic myeloid leukemia. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2011, 33: 131-139.
55. Ederhy S, Izzedine H, Massard C, Dufaitre G, Spano JP, Milano G et al.: Cardiac side effects of molecular targeted therapies: Towards a better dialogue between oncologists and cardiologists. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011, 80: 369-379.
56. Fullmer A, Jabbour E: Treatment of Philadelphia-positive acute lymphocytic leukemia with tyrosine kinase inhibitors: What is the optimal regimen? *Am J Hematol* 2010, 85: 158-159.
57. Gnoni A, Marech I, Silvestris N, Vacca A, Lorusso V: Dasatinib: an anti-tumour agent via Src inhibition. *Curr Drug Targets* 2011, 12: 563-578.
58. Gruber F, Mustjoki S, Porkka K: Impact of tyrosine kinase inhibitors on patient outcomes in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2009, 145: 581-597.
59. Hughes, Timothy P., Mahon, Francois Xavier, Kim, Dong Wook, Steegmann, Juan Luis, Shah, Neil P., Wallis, Nicola, and Cortes, Jorge E., Peripheral Arterial Occlusive Disease (PAOD) In Patients (Pts) Receiving Dasatinib: Experience Across Multiple Clinical Trials, *Blood*, 2013, 21: 1489.
60. Keam SJ: Dasatinib: in chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *BioDrugs* 2008, 22: 59-69.
61. Lengfelder E, Hofmann WK, Buchner T: Acute promyelocytic leukemia: Results of the German AML cooperative group (AMLCG). *Ann Hematol* 2011, 90: S57-S58.
62. McCormack PL, Keam SJ: Spotlight on dasatinib in chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *BioDrugs* 2012, 26: 61-64.
63. Orphanos GS, Ioannidis GN, Ardavanis AG: Cardiotoxicity induced by tyrosine kinase inhibitors. *Acta Oncol* 2009, 48: 964-970.

64. Ottman O: Treatment of Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Leuk Res* 2007, 31: S9-S10.
65. Ramirez P, DiPersio JF: Therapy options in imatinib failures. *Oncologist* 2008, 13: 424-434.
66. Ravandi F, Kebriaei P: Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009, 23: 1043-1063.
67. Rousselot P, Delannoy A: Optimal pharmacotherapeutic management of acute lymphoblastic leukaemia in the elderly. *Drugs Aging* 2011, 28: 749-764.
68. Santos FP, Cortes J: Dasatinib for the treatment of Philadelphia chromosome-positive leukemias. *Expert Opin Pharmacother* 2012, 13: 2381-2395.
69. Stock W: Current treatment options for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2010, 51: 188-198.
70. Yokota A, Kimura S: Novel agents to override imatinib resistance mechanisms. *Drug Dev Res* 2008, 69: 398-406.
71. Cheng MM, Ramsey SD, Devine EB, Garrison LP, Bresnahan BW, Veenstra DL: Systematic review of comparative effectiveness data for oncology orphan drugs. *Am J Managed Care* 2012, 18: 47-62.
72. Khoury HJ, Guilhot F, Hughes TP, Kim DW, Cortes JE: Dasatinib treatment for Philadelphia chromosome-positive leukemias: practical considerations. *Cancer* 2009, 115: 1381-1394. Le Coutre PD, Hughes TP, Mahon FX, Kim DW, Steegmann JL, Shah NP *et al.*: Peripheral arterial occlusive disease (PAOD) in patients (PTS) receiving dasatinib: Experience across multiple clinical trials. *Blood* 2013, 122.
73. Lee HJ, Thompson JE, Wang ES, Wetzler M: Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2011, 117: 1583-1594.
74. Liu-Dumlao T, Kantarjian H, Thomas DA, O'Brien S, Ravandi F: Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: current treatment options. *Curr Oncol Rep* 2012, 14: 387-394.
75. Mathisen MS, O'Brien S, Thomas D, Cortes J, Kantarjian H, Ravandi F: Role of tyrosine kinase inhibitors in the management of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep* 2011, 6: 187-194.
76. McFarland KL, Wetzstein GA: Chronic myeloid leukemia therapy: focus on second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Control* 2009, 16: 132-140.
77. Mouhayar E, Durand JB, Cortes J: Cardiovascular toxicity of tyrosine kinase inhibitors. *Expert Opin Drug Saf* 2013, 12: 687-696.
78. Piccaluga PP, Paolini S, Martinelli G: Tyrosine kinase inhibitors for the treatment of Philadelphia chromosome-positive adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2007, 110: 1178-1186.
79. Qiu ZY, Xu W, Li JY: Large granular lymphocytosis during dasatinib therapy. *Cancer Biol Ther* 2014, 15: 247-255.
80. Ribera JM, Garcia O, Fernandez-Abellan P, Lavilla E, Bernal MT, Gonzalez-Campos J *et al.*: Lack of negative impact of philadelphia chromosome in older patients with acute lymphoblastic leukaemia in the thyrosine kinase inhibitor era: Comparison of two prospective parallel protocols. *Br J Haematol* 2012, 159: 485-488.
81. Brazzelli V, Grasso V, Borroni G: Imatinib, dasatinib and nilotinib: A review of adverse cutaneous reactions with emphasis on our clinical experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013, 27: 1471-1480.
82. DeRemer DL, Ustun C, Natarajan K: Nilotinib: A second-generation tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin Ther* 2008, 30: 1956-1975.
83. McCormack PL, Keam SJ: Dasatinib: a review of its use in the treatment of chronic myeloid leukaemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia. *Drugs* 2011, 71: 1771-1795.
84. Pavlu J, Marin D: Dasatinib and chronic myeloid leukemia: Two-year follow-up in eight clinical trials. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009, 9: 417-424.
85. Ravandi F: Managing Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Role of tyrosine kinase inhibitors. *Clin Lymphoma Myeloma Leukemia* 2011, 11: 198-203.
86. Steinberg M: Dasatinib: a tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myelogenous leukemia and philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Clin Ther* 2007, 29: 2289-2308.
87. Wong SF: New dosing schedules of dasatinib for CML and adverse event management. *J Hematol Oncol* 2009, 2: 10.
88. Wong SF: Dasatinib dosing strategies in Philadelphia chromosome-positive leukemia. *J Oncol Pharm Pract* 2009, 15: 17-27.

89. Larson S, Stock W: Progress in the treatment of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Hematol* 2008, 15: 400-407.
90. Oliansky, D. M., Larson, R. A., Weisdorf, D., Dillon, H., Ratko, T. A., Wall, D., McCarthy, P. L., and Hahn, T., The Role of Cytotoxic Therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Update of the 2006 Evidence-Based Review, *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2012, 1; 18-36.
91. Ribera, J. M., Dasatinib in the treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia, *Medicina Clinica Monografias*, 2008, 9; 30-32.

Nieadekwatna populacja

92. Agostino NM, Chinchilli VM, Koszyk-Szewczyk A, Gingrich R, Sivik J, Drabick J: Effect of the tyrosine kinase inhibitors (sunitinib, sorafenib, dasatinib, and imatinib) on blood glucose levels in diabetic and non-diabetic patients. *Blood* 2009, 114.
93. Agostino NM, Chinchilli VM, Lynch CJ, Koszyk-Szewczyk A, Gingrich R, Sivik J *et al.*: Effect of the tyrosine kinase inhibitors (sunitinib, sorafenib, dasatinib, and imatinib) on blood glucose levels in diabetic and nondiabetic patients in general clinical practice. *J Oncol Pharm Pract* 2011, 17: 197-202.
94. Apperley JF, Cortes JE, Kim DW, Roy L, Roboz GJ, Rosti G *et al.*: Dasatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase after imatinib failure: the START a trial. *J Clin Oncol* 2009, 27: 3472-3479.
95. Atallah E, Kantarjian H, De Lima M, Borthakur G, Wierda W, Champlin R *et al.*: The Role of Dasatinib in Patients with Philadelphia (Ph) Positive Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) and Chronic Myeloid Leukemia (CML) Relapsing after Stem Cell Transplantation (SCT). *ASH Annual Meeting Abstracts* 2006, 108: 4520.
96. Bachanova V, Verneris MR, Defor T, Brunstein CG, Weisdorf DJ: Prolonged survival in adults with acute lymphoblastic leukemia after reduced-intensity conditioning with cord blood or sibling donor transplantation. *Blood* 2009, 113: 2902-2905.
97. Benz R, Boesiger J, Fehr J: Systemic Mastocytosis with c-KITD816V Mutation Treated with Dasatinib. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2007, 110: 4656.
98. Foà R, Vitale A, Guarini A, De Propriis MS, Elia L, Cimino G, Luppi M, Castagnola C, Simona S, Nieddu R, Piersantelli MN, *et al.*, Dasatinib as First-Line Treatment of Adult Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Patients. Final Results of the GIMEMA LAL1205 Study, *Blood*, 2011, 19.
99. Fujisawa S, Nakamae H, Ogura M, Ishizawa K, Taniwaki M, Utsunomiya A *et al.*: Efficacy and safety of dasatinib versus imatinib in Japanese patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP): Subset analysis of the DASISION trial with 2-year follow-up. *Int J Hematol* 2014, 99: 141-153.
100. Goldblatt M, Huggins JT, Doelken P, Gurung P, Sahn SA: Dasatinib-induced pleural effusions: A lymphatic network disorder? *Am J Med Sci* 2009, 338: 414-417.
101. Gozzini A, Stagno F, Cambrin GR, Luciano L, Breccia M, Abruzzese E *et al.*: Long-term follow-up and safety of Dasatinib in CML/ALL Ph1+ imatinib resistant patients in a compassionate use program. *Haematologica* 2009, 94: 347-348.
102. Inokuchi K, Wakita S, Hirakawa T, Tamai H, Yokose N, Yamaguchi H *et al.*: RCSD1-ABL1-positive B lymphoblastic leukemia is sensitive to dexamethasone and tyrosine kinase inhibitors and rapidly evolves clonally by chromosomal translocations. *Int J Hematol* 2011, 94: 255-260.
103. Jaso, J., Thomas, D. A., Cunningham, K., Jorgensen, J. L., Kantarjian, H. M., Medeiros, L. J., and Wang, S. A., Prognostic significance of immunophenotypic and karyotypic features of Philadelphia positive B-lymphoblastic leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors, *Cancer*, 2011, 17; 4009-4017.
104. Kebriaei, P., Saliba, R., Rondon, G., Chiattonne, A., Luthra, R., Anderlini, P., Andersson, B., Shpall, E., Popat, U., Jones, R., Worth, L., Ravandi, F., Thomas, D., O'Brien, S., Kantarjian, H., De Lima, M., Giralt, S., and Champlin, R., Long-term follow-up of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Impact of tyrosine kinase inhibitors on treatment outcomes, *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2012, 4; 584-592.
105. Klyuchnikov, E., Schafhausen, P., Kroger, N., Brummendorf, T. H., Osanmaz, O., Asenova, S., Zabelina, T., Ocheni, S., Ayuk, F., Zander, A. R., and Bacher, U., Second-generation tyrosine kinase inhibitors in the post-transplant period in patients with chronic myeloid leukemia or Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia, *Acta Haematologica*, 2009, 1; 6-10.
106. Kyo, T., Okatani, T., Kyo, K., Imanaka, R., Itagaki, M., Katayama, Y., Iwato, K., and Asaoku, H., Results of treatment with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in combination with intensive

- chemotherapy in philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia(Ph+ALL), *Blood* 2011, 2; 118.
107. Lamanna, N., Weiss, M., Berman, E., Frattini, M. G., Heaney, M., Jurcic, J. G., Rosenblat, T. L., Landau, H., Weissbrot, H., and Maslak, P. G., High dose cytarabine and mitoxantrone in combination with dasatinib as active induction therapy in adult patients with philadelphia chromosome positive (ph+) acute lymphoblastic leukemia (ALL), *Blood*, 2012, 21, 120.
 108. Lee, H. J., Kantarjian, H. M., Thomas, D. A., Faderl, S., Koller, C., Ferrajoli, A., Jabbour, E., Garris, R., Kebriaei, P., Champlin, R., Borthakur, G., Wierda, W. G., Burger, J. A., Cortes, J. E., O'Brien, S., and Ravandi, F., Long-term follow-up of combined hypercvad (hCVAD) regimen with dasatinib (Db) in the front line therapy of patients (pts) with Philadelphia chromosome positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia (ALL), *Blood*, 2011, 21, 118.
 109. Lee, S., Kim, D. W., Kim, Y. J., Yhim, H. Y., Kwak, J. Y., Yang, D. H., Lee, J. J., Kim, S. J., Kim, J. S., Park, S. J., Choi, C. W., Lee, J. W., Min, W. S., and Park, C. W., First-line dasatinib plus conventional chemotherapy in adults with newly diagnosed philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL): Interim analysis of the Korean prospective phase II study, *Blood*, 2011.
 110. Meggyesi N, Kozma A, Halm G, Nahajevszky S, Batai A, Fekete S *et al.*: Additional chromosome abnormalities, BCR-ABL tyrosine kinase domain mutations and clinical outcome in Hungarian tyrosine kinase inhibitor-resistant chronic myelogenous leukemia patients. *Acta Haematol* 2012, 127: 34-42.
 111. Mustjoki S, Auvinen K, Kreutzman A, Rousselot P, Hernesniemi S, Melo T *et al.*: Rapid mobilization of cytotoxic lymphocytes induced by dasatinib therapy. *Leukemia* 2013, 27: 914-924.
 112. Saydam G, Haznedaroglu IC, Temiz YT, Soysal T, Sucak G, Tombuloglu M *et al.*: Retrospective evaluation of patients treated with Dasatinib for philadelphia positive leukemias: Turkish experience of 16 months. *Haematologica* 2009, 94: 574-575.
 113. Shimoni A, Leiba M, Schleuning M, Martineau G, Renaud M, Koren-Michowitz M *et al.*: Prior treatment with the tyrosine kinase inhibitors dasatinib and nilotinib allows stem cell transplantation (SCT) in a less advanced disease phase and does not increase SCT Toxicity in patients with chronic myelogenous leukemia and philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2009, 23: 190-194.
 114. Soverini S, Gnani A, Colarossi S, Castagnetti F, Abruzzese E, Paolini S *et al.*: Philadelphia-positive patients who already harbor imatinib-resistant Bcr-Abl kinase domain mutations have a higher likelihood of developing additional mutations associated with resistance to second- or third-line tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2009, 114: 2168-2171.
 115. Soverini S, Gnani A, Colarossi S, Castagnetti F, Abruzzese E, Paolini S *et al.*: Long-term mutation follow-up of philadelphia-chromosome positive leukemia patients treated with second-generation tyrosine kinase inhibitors after imatinib failure shows that newly acquired BCR-ABL kinase domain mutations leading to relapse mainly arise during the first year. *Haematologica* 2009, 94: 94-95.
 116. Soverini S, Gnani A, Colarossi S, Castagnetti F, Abruzzese E, Paolini S *et al.*: Second- and third-line tyrosine kinase inhibitor therapy in imatinib-resistant philadelphia-positive leukemias: Patients who already harbour Bcr-Abl kinase domain mutations have a higher likelihood of developing further mutations leading to relapse after an initial response. *Haematologica* 2009, 94: 95.
 117. Soverini S, De Benedittis C, Polakova KM, Brouckova A, Castagnetti F, Gugliotta G *et al.*: Ultra Deep Sequencing (UDS) allows more sensitive detection of tyrosine kinase inhibitor (TKI)-resistant BCR-ABL mutations that would influence therapeutic decision at the time of switchover to second- or third-line therapy. *Blood* 2013, 122.
 118. Verma D, Kantarjian H, Strom SS, Rios MB, Jabbour E, Quintas-Cardama A *et al.*: Malignancies occurring during therapy with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) for chronic myeloid leukemia (CML) and other hematologic malignancies. *Blood* 2011, 118: 4353-4358.
 119. Wang J, Huang X, Hu J, Li J, Jin J, Meng F *et al.*: Phase 2 study of dasatinib in Chinese patients with chronic myeloid leukemia (CML) in chronic phase (CP) or advanced phase who are resistant to or intolerant of imatinib (IM). *Leuk Lymphoma* 2013, 54: 3-5.
 120. Gray K: Dasatinib (Sprycel) and pulmonary arterial hypertension. *Aust Prescr* 2012, 35: 68.
 121. Mustjoki S, Ekblom M, Arstila TP, Dybedal I, Epling-Burnette PK, Guilhot F *et al.*: Clonal expansion of T/NK-cells during tyrosine kinase inhibitor dasatinib therapy. *Leukemia* 2009, 23: 1398-1405.
 122. Olsson-Stromberg U, Hermansson M, Lundan T, Ohm AC, Engdahl I, Hoglund M *et al.*: Molecular monitoring and mutation analysis of patients with advanced phase CML and Ph+ ALL receiving dasatinib. *Eur J Haematol* 2010, 85: 399-404.

123. Papayannidis C, Iacobucci I, Soverini S, Paolini S, Santucci S, Cilloni D *et al.*: Innovative phase I-II study of concomitant and consecutive treatment with dasatinib and mk-0457 in refractory PH+ CML and all patients. *Haematologica* 2009, 94: 231.
124. Takahashi N, Miura M, Scott SA, Niioka T, Sawada K: Pharmacokinetics of dasatinib for Philadelphia-positive acute lymphocytic leukemia with acquired T315I mutation. *J Hematol Oncol* 2012, 5: 23.
125. Mejstrikova E, Slamova L, Fronkova E, Volejnikova J, Muzikova K, Domansky J *et al.*: Acute bilineal leukemia is a very rare entity in childhood. *Blood* 2011, 118.
126. Muller MC, Erben P, Schenk T, Lauber S, Kruth J, Hoffmann J *et al.*: Response to Dasatinib after Imatinib Failure According to Type of Preexisting BCR-ABL Mutations. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2006, 108: 748.
127. Mustjoki S, Hernesniemi S, Rauhala A, Kahkonen M, Almqvist A, Lundan T *et al.*: A novel dasatinib-sensitive RCSD1-ABL1 fusion transcript in chemotherapy-refractory adult pre-B lymphoblastic leukemia with t(1;9)(q24;q34). *Haematologica* 2009, 94: 1469-1471.
128. Nannya Y, Hatake K, Kurokawa M, Nishizawa M, Tetsuka J, Meiji M *et al.*: Dasatinib drug use results surveys for all cases as nationwide real world data. *Blood* 2013, 122.
129. Ottmann OG, Martinelli G, Dombret H, Kantarjian H, Hochhaus A, Simonsson B *et al.*: A Phase II Study of Dasatinib in Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML) in Lymphoid Blast Crisis or Philadelphia-Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL) Who Are Resistant or Intolerant to Imatinib: The 'START-L' CA180015 Study. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2005, 106: 42.
130. Porkka K, Koskenvesa P, Lundan T, Rimpilainen J, Mustjoki S, Smykla R *et al.*: Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Blood* 2008, 112: 1005-1012.
131. Qin Y, Lai Y, Jiang H, Wang J, Shi H, Huang X: Philadelphia-Positive Leukemia Patients With The Y253H Or F359V Mutations Have a High Risk Of Developing New Mutations In The Setting Of Dasatinib Resistance. *Blood* 2013, 122: 5188.
132. Ram R, Gafter-Gvili A, Vidal L, Paul M, Ben-Bassat I, Shpilberg O *et al.*: Management of adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis. *Cancer* 2010, 116(14): 3447-3457.
133. Ravandi F, Faderl S, Thomas DA, Brown D, Garris R, Borthakur G *et al.*: Phase II study of combination of the hyperCVAD regimen with dasatinib in patients (pts) with newly diagnosed Philadelphia chromosome positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia (ALL). *ASCO Meeting Abstracts* 2008, 26: 7020.
134. Ravandi F, Kantarjian HM, Cortes J, Thomas DA, Faderl S, Jones D *et al.*: Combination of the hypercvad regimen with dasatinib is effective in patients with relapsed philadelphia chromosome (Ph) positive acute lymphoblastic Leukemia (ALL) and lymphoid blast phase chronic myeloid Leukemia (CML-LB). *Blood* 2009, 114.
135. Ravandi F, O'Brien S, Garris R, Faderl SH, Thomas DA, Burger JA *et al.*: Final report of single-center study of chemotherapy plus dasatinib for the initial treatment of patients with philadelphia-chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2013, 122.
136. Saglio G, Hochhaus A, Goh YT, Masszi T, Pasquini R, Maloisel F *et al.*: Dasatinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic myeloid leukemia in blast phase after 2 years of follow-up in a phase 3 study: efficacy and tolerability of 140 milligrams once daily and 70 milligrams twice daily. *Cancer* 2010, 116: 3852-3861.
137. Santos FPS, O'Brien S, Thomas DA, Cortes J, Faderl S, Jorgensen JL *et al.*: Prognostic impact of CD20 and CD25 expression in patients with philadelphia-positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* 2009, 114.
138. Sawyers CL, Kantarjian H, Shah N, Cortes J, Paquette R, Donato N *et al.*: Dasatinib (BMS-354825) in Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML) and Philadelphia-Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL) Who Are Resistant or Intolerant to Imatinib: Update of a Phase I Study. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2005, 106: 38.
139. Schiffer CA, Cortes JE, Saglio G, Le Coutre P, Guilhot F, Bahceci E *et al.*: Lymphocytosis following first-line treatment for CML in chronic phase with dasatinib is associated with improved responses: A comparison with imatinib. *Blood* 2010, 116.
140. Shah N, Sawyers CL, Kantarjian HMM, Donato N, Nicoll J, Cortes J *et al.*: Correlation of clinical response to BMS-354825 with BCR-ABL mutation status in imatinib-resistant patients with chronic myeloid leukemia (CML) and Philadelphia chromosome-associated acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *ASCO Meeting Abstracts* 2005, 23: 6521.

141. Skoetz N, Kluge S, Monsef I, Bauer K, Siebert H, Kreuzer KA *et al.*: Twelfth biannual report of the Cochrane Haematological Malignancies Group - Focus on tyrosine kinase inhibitors. *J Natl Cancer Inst* 2011, 103: E1.
142. Sweet KL, Crescentini RM, Cultrera JL, Lancet JE, Komrokji RS: Hypercvad for treatment of adult acute lymphocytic leukemia: The moffitt cancer center experience. *Blood* 2011, 118.
143. Abdelhalim A, Barcos M, Block AW, Sait SNJ, Starostik P, Wetzler M *et al.*: Remission of Philadelphia chromosome-positive central nervous system leukemia after dasatinib therapy [13]. *Leuk Lymphoma* 2007, 48: 1053-1056.
144. Hennigs JK, Keller G, Baumann HJ, Honecker F, Kluge S, Bokemeyer C *et al.*: Multi tyrosine kinase inhibitor dasatinib as novel cause of severe pre-capillary pulmonary hypertension? *BMC Pulm Med* 2011, 11: 30.
145. Jabbour E, O'Brien S, Thomas DA, Faderl S, Koller CA, Dara S *et al.*: Combination of the hyperCVAD Regimen with Dasatinib Is Effective in Patients with Relapsed Philadelphia Chromosome (Ph) Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and Lymphoid Blast Phase Chronic Myeloid Leukemia (CML-LB). *ASH Annual Meeting Abstracts* 2008, 112: 2919.
146. Jiang Q, Qi YZ, Lai YY, Jiang B, Jiang H, Sh HX *et al.*: Efficacy and new mutation of Philadelphia-positive leukemia patients with highly nilotinib-resistant BCR-ABL mutations during dasatinib therapy. *Leuk Lymphoma* 2013, 54: 23-24.
147. Jinca C, Arghirescu S, Boeriu E, Ritli L, Baghiu D, Isac A *et al.*: BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia in children - A challenge for treatment. Single centre experience. *Pediatr Blood Cancer* 2009, 53: 767.
148. Khan MA, Walling T, Cumpston A, Craig M: CMV Colitis in a Patient Receiving Dasatinib. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2007, 110: 4567.
149. Kheder M, Ravandi F, Kantarjian H, Cortes JE, O'Brien S, Thomas DA *et al.*: Higher Bone Marrow Lymphocyte Percentage 3 to 6 Month After Therapy with Hypercvad + Dasatinib Than That with Hypercvad + Imatinib or Hypercvad Alone In Patients with Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2010, 116: 4336.
150. Leiba M, Shimoni A, Guilhot F, Martineau G, Renaud M, Francois S *et al.*: No Evidence for Increased Transplant Related Complications in Ph+ Chronic Myelogenous Leukemia and Acute Lymphoblastic Leukemia with Prior Treatment with Dasatinib. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2006, 108: 2975.
151. Matsushita M, Tonegawa K, Mori T, Kohashi S, Kato J, Matsuki E *et al.*: Detection of leukemia associated antigen-specific cytotoxic T cells in a patient with Philadelphia chromosome-positive leukemia during treatment with dasatinib. *Leuk Lymphoma* 2014, 55: 722-724.
152. Wang J, Huang X, Hu J, Li J, Jin J, Meng F *et al.*: Phase 2 study of dasatinib in chinese patients (Pts) with chronic myeloid leukemia (CML) in chronic phase (CP) or advanced phase who are resistant to or intolerant of imatinib (IM). *Blood* 2011, 118.
153. Cortes J, Kim DW, Raffoux E, Martinelli G, Ritchie E, Roy L, Coutre S, Corm S, Hamerschlak N, Tang JL, Hochhaus A, Khoury HJ, Brümmendorf TH, Michallet M, Rege-Cambrin G, Gambacorti-Passerini C, Radich JP, Ernst T, Zhu C, Van Tornout JM, Talpaz M., Efficacy and safety of dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blast phase., *Leukemia*. 2008 Dec;22(12):2176-83.
154. Coutre S, Martinelli G, Dombret A. *et al*, Dasatinib (D) in patients (pts) with chronic myelogenous leukemia (CML) in lymphoid blast crisis (LB-CML) or Philadelphia-chromosome positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL) who are imatinib (IM)-resistant (IM-R) or intolerant (IM-I): The CA180015 'START-L' study, *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), 2006: 6528.
155. Cortes J, Rousselot P, Kim DW, Ritchie E, Hamerschlak N, Coutre S, Hochhaus A, Guilhot F, Saglio G, Apperley J, Ottmann O, Shah N, Erben P, Branford S, Agarwal P, Gollerkeri A, Baccarani M, Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis., *Blood*. 2007 Apr 15;109(8):3207-13.
156. Kantarjian H, Cortes J, Kim DW, Dorlhiac-Llacer P, Pasquini R, DiPersio J, Müller MC, Radich JP, Khoury HJ, Khoroshko N, Bradley-Garelik MB, Zhu C, Tallman MS., Phase 3 study of dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase resistant or intolerant to imatinib: 15-month median follow-up., *Blood*. 2009 Jun 18;113(25):6322-9.
157. Kantarjian H, Dong-Wook Kim, , Pedro Dorlhiac-Llacer, Ricardo Pasquini, Nina Khoroshko, John F. DiPersio, Martin C Müller, M. Brigid Bradley-Garelik, Chao Zhu, Martin S. Tallman, Dasatinib 140 Mg Once Daily (QD) Demonstrates Equivalent Efficacy and Improved Safety Compared with 70 Mg Twice Daily (BID) in Patients with Accelerated Phase Chronic Myeloid Leukemia (CML-AP): 2-Year Follow-up Data from CA180-035, *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2008 112: Abstract 3224.

158. Ravandi, Farhad, Thomas, Deborah, Kantarjian, Hagop, Faderl, Stefan, Koller, Charles, Dara, Samuel, Garris, Rebecca, Kebriaei, Partow, Borthakur, Gautam, Wierda, William, Burger, Jan, Cortes, Jorge, and O'Brien, Susan, Phase II Study of Combination of hyperCVAD with Dasatinib in Frontline Therapy of Patients with Philadelphia Chromosome (Ph) Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL), ASH Annual Meeting Abstracts, 2008, 112.
159. Ravandi, Farhad, Thomas, Deborah, Kantarjian, Hagop, Faderl, Stefan, Koller, Charles, Brown, Devri, Garris, Rebecca, Borthakur, Gautam, Burger, Jan, Kebriaei, Partow, Jorgensen, Jeffrey, Jones, Dan, Cortes, Jorge, and O'Brien, Susan, Phase II Study of Combination of the HyperCVAD Regimen with Dasatinib in Patients with Philadelphia Chromosome (Ph) or BCR-ABL Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and Lymphoid Blast Phase Chronic Myeloid Leukemia (CML-LB), ASH Annual Meeting Abstracts, 2007, 110.
160. Ravandi, F., Thomas, D. A., O'Brien, S., Garris, R., Faderl, S., Shan, J., Borthakur, G., Burger, J. A., Ferrajoli, A., Kebriaei, P., Champlin, R., Estrov, Z., Wang, S. A., Jorgensen, J. L., Luthra, R., Cortes, J. E., and Kantarjian, H. M., Detection of minimal residual leukemia predicts the outcome of patients with philadelphia-chromosome positive acute lymphoblastic leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors plus chemotherapy, *Blood*, 2011, 118.
161. Ravandi, F., Thomas, D. A., O'Brien, S., Faderl, S., Jorgensen, J., Luthra, R., Jones, D., Garris, R., Cortes, J. E., and Kantarjian, H., Dynamics of minimal residual leukemia after combinations of the HyperCVAD regimen with imatinib or dasatinib in patients with philadelphia-chromosome positive acute lymphoblastic Leukemia, *Blood*, 2010, 116.
162. Ravandi, F., O'Brien, S., Thomas, D., Faderl, S., Jones, D., Garris, R., Dara, S., Jorgensen, J., Kebriaei, P., Champlin, R., Borthakur, G., Burger, J., Ferrajoli, A., Garcia-Manero, G., Wierda, W., Cortes, J., and Kantarjian, H., First report of phase 2 study of dasatinib with hyper-CVAD for the frontline treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia, *Blood*, 2010, 116, 2070- 2077.
163. Ravandi, F., Jorgensen, J. L., Thomas, D. A., O'Brien, S., Garris, R., Faderl, S., Huang, X., Wen, S., Burger, J. A., Ferrajoli, A., Kebriaei, P., Champlin, R. E., Estrov, Z., Challagundla, P., Wang, S. A., Luthra, R., Cortes, J. E., and Kantarjian, H. M., Detection of MRD may predict the outcome of patients with Philadelphia chromosome-positive ALL treated with tyrosine kinase inhibitors plus chemotherapy, *Blood*, 2013, 7; 1214-1221.
164. Rousselot, Philippe, Cayuela, Jean Michel, Recher, Christian, Leguay, Thibaut, Salanoubat, Celia, Witz, Francis, Alexis, Magda, Janvier, Maud, Hunault, Mathilde, Agape, Philippe, Berthou, Christian, Jourdan, Eric, Fernandes, Jose, Sutton, Laurent, Banos, Anne, Reman, Oumedaly, Lioure, Bruno, Gokbuget, Nicola, Hoelzer, Dieter, Delannoy, Andre, Bassan, Renato, Ribera, Jose Maria, Giebel, Sebastian, Hayette, Sandrine, Ottmann, Oliver, and Dombret, Herve, Dasatinib (Sprycel(R)) and Chemotherapy for First-Line Treatment in Elderly Patients with De Novo Philadelphia Positive ALL: Results of the First 22 Patients Included in the EWALL-Ph-01 Trial (on Behalf of the European Working Group on Adult ALL (EWALL)), ASH Annual Meeting Abstracts, 2008, 11; 2920.
165. Rousselot, P., Coude, M. M., Huguet, F., Lafage, M., Leguay, T., Salanoubat, C., Witz, F., Alexis, M., Janvier, M., Hunault, M., Agape, P., Berthou, C., Jourdan, E., Fernandes, J., Sutton, L., Banos, A., Reman, O., Lioure, B., Cayuela, J. M., Hayette, S., Gokbuget, N., Hoelzer, D., Delannoy, A., Gambacorti-Passerini, C., Bassan, R., Ribera, J. M., Giebel, S., Dombret, H., and Ottmann, O. G., Dasatinib (SPRYCEL(registered trademark)) and low intensity chemotherapy for first-line treatment in patients with de novo philadelphia positive all aged 55 and over: Final results of the ewall-PH-01 study, *Blood*, 2012, 120.
166. Rousselot, P., Cayuela, J. M., Hayette, S., Recher, C., Leguay, T., Salanoubat, C., Witz, F., Alexis, M., Janvier, M., Hunault-Berger, M., Agape, P., Berthou, C., Jourdan, E., Fernandes, J., Sutton, L., Banos, A., Reman, O., Lioure, B., Gokbuget, N., Hoelzer, D., Delannoy, A., Bassan, R., Ribera, J., Giebel, S., Ottmann, O., and Dombret, H., Dasatinib (sprycel) and chemotherapy for first-line treatment in elderly patients with De novo Philadelphia positive ALL (ewall-ph-01): Analysis of response and resistance, *Haematologica*, 2009, 94; 195-196.
167. Rousselot, P., Cayuela, J. M., Hayette, S., Recher, C., Leguay, T., Salanoubat, C., Witz, F., Alexis, M., Hunault, M., Janvier, M., Agape, P., Berthou, C., Jourdan, E., Fernandes, J., Sutton, L., Banos, A., Reman, O., Lioure, B., Thomas, X., Ifrah, N., Gokbuget, N., Hoelzer, D., Delannoy, A., Bassan, R., Ribera, J. M., Giebel, S., Dombret, H., and Ottmann, O. G., Dasatinib (Sprycel(registered trademark)) and low intensity chemotherapy for first-line treatment in elderly patients with de novo philadelphia positive all (EWALL-PH-01): Kinetic of response, resistance and prognostic significance, *Blood*, 2010, 116.
168. Rodriguez, G. H., Ahmed, S. I., Al-akhrass, F., Rallapalli, V., and Safdar, A., Characteristics of, and risk factors for, infections in patients with cancer treated with dasatinib and a brief review of other complications, *Leukemia and Lymphoma*, 2012, 8; 1530-1535.
169. Saglio G, , Hagop M. Kantarjian, Andreas Hochhaus, Yeow Tee Goh, Tamas Masszi, Ricardo Pasquini, Frederic Maloisel, M. Brigid Bradley-Garelik, Chao Zhu, Herve Dombret, Dasatinib 140 Mg Once Daily (QD) Demonstrates Equivalent Efficacy and Improved Safety Compared with 70 Mg Twice

Daily (BID) in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Blast Phase (CML-BP): 2-Year Data from CA180-035, Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008 112: Abstract 3226.

170. Soverini, S., Vitale, A., Poerio, A., Gnani, A., Colarossi, S., Iacobucci, I., Cimino, G., Elia, L., Lonetti, A., Vignetti, M., Paolini, S., Meloni, G., di, Maio, V, Papayannidis, C., Amabile, M., Guarini, A., Baccarani, M., Martinelli, G., and Foa, R., Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia patients already harbor BCR-ABL kinase domain mutations at low levels at the time of diagnosis, *Haematologica*, 2011, 4; 552-557.
171. Soverini, S., Poerio, A., Vitale, A., Gnani, A., Colarossi, S., Castagnetti, F., Iacobucci, I., Lonetti, A., Palandri, F., Rosti, G., Amabile, M., Paolini, S., Papayannidis, C., Gugliotta, G., Vignetti, M., Mandelli, F., Baccarani, M., Foa, R., and Martinelli, G., At the time of diagnosis, Ph+ cells from both chronic phase chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia patients already harbour Bcr-Abl kinase domain Mutations, *Haematologica*, 2009, 214.
172. Teng, C. L., Yu, J. T., Chen, H. C., and Hwang, W. L., Maintenance therapy with dasatinib after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia, *Annals of Hematology*, 2013, 8; 1137-1139.

Nieadekwatna interwencja

173. Benjamini, O., Kantarjian, H. M., O'Brien, S., Thomas, D., Ravandi, F., Jain, P., Pierce, S., Borthakur, G., Kadia, T. M., Jabbour, E., Estrov, Z., Luthra, R., and Cortes, J. E., Combination chemotherapy with tyrosine kinase inhibitors can overcome BCR-ABL mutations in acute lymphoblastic leukemia or blast crisis CML, 55th AST Annual Meeting and Exposition, poster, 2013
174. Benjamini O, Dumlaio TL, Kantarjian H, O'Brien S, Garcia-Manero G, Faderl S *et al.*: Phase II trial of HyperCVAD and Dasatinib in patients with relapsed Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia or blast phase chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol* 2014, 89: 282-287.
175. Crescentini RM, Sweet KL, Lancet JE, Komrokji RS, Cultrera JL: Treating acute lymphocytic leukemia in the older adult: The moffitt cancer center experience. *Blood* 2011, 118.
176. Dangi U, Sengar M, Menon H, Amare P, Subramaniam P, Laskar S *et al.*: Treatment outcomes in PH+ ALL-a single centre experience. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2013, 29: 295.
177. Delannoy A, Delabesse E, Lheritier V, Castaigne S, Rigal-Huguet F, Raffoux E *et al.*: The long-term outcome of elderly patients with philadelphia-positive acute lymphoblastic Leukemia (ph+all) in the imatinib era. *Haematologica* 2009, 94: 30-31.
178. Fava C, Kantarjian HM, Jabbour E, O'Brien S, Jain N, Rios MB *et al.*: Failure to achieve a complete hematologic response at the time of a major cytogenetic response with second-generation tyrosine kinase inhibitors is associated with a poor prognosis among patients with chronic myeloid leukemia in accelerated or blast phase. *Blood* 2009, 113: 5058-5063.
179. Ottmann OG, Larson RA, Kantarjian HM, Le Coutre PD, Baccarani M, Hochhaus A *et al.*: Phase II study of nilotinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome - Positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2013, 27: 1411-1413.
180. Papayannidis C, Iacobucci I, Soverini S, Colarossi S, Gnani A, Lonetti A *et al.*: Efficacy and clinical outcome of philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia patients treated with second generation tyrosine kinase inhibitors (TKIs): The Bologna experience. *Haematologica* 2009, 94: 51.
181. Ram R, Wolach O, Vidal L, Gafter-Gvili A, Shpilberg O, Raanani P: Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia have a better outcome when treated with pediatric-inspired regimens: systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol* 2012, 87(5): 472-478.
182. Topp MS, Goekbuget N, Kufer P, Zugmaier G, Klinger M, Degenhard E *et al.*: Blinatumomab (anti-cd19 bite) for targeted therapy of minimal residual disease (mrd) in patients with B precursor acute Lymphoblastic Leukemia (all): Update of an ongoing phase II study. *Haematologica* 2009, 94: 195.
183. Goker H, Tekgunduz E, Sari I, Pala C, Dogu MH, Ozturk E *et al.*: Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia in daily practice: A multicenter experience. *J Clin Oncol* 2013, 31.
184. Lee HJ, O'Brien S, Kantarjian HM, Ravandi F, Faderl S, Koller C *et al.*: Outcome of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia (ALL) with relapse after tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. *Blood* 2011, 118.
185. Bachanova V, Marks DI, Zhang MJ, Wang H, De Lima M, Aljurf MD *et al.*: 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, 28: 658-665.

186. Jiang Q, Qin Y, Lai Y, Jiang H, Wang J, Shi H *et al.*: Philadelphia-positive leukemia patients with the Y253H Or F359V mutations have a high risk of developing new mutations in the setting of dasatinib resistance. *Blood* 2013, 122.
187. Kantarjian H, Ottmann O, Pasquini R, Goh YT, Kim DW, VanTornout J: Dasatinib (SPRYCEL) 140 mg once daily (QD) vs 70 mg twice daily (BID) in patients (pts) with advanced phase chronic myeloid leukemia (ABP-CML) or Ph(+) ALL who are resistant or intolerant to imatinib (im): results of the CA180-035 study. *Blood* 2006, 108.
188. Katayama Y, Iwato K, Imanaka R, Ochi T, Okatani T, Kyo K *et al.*: Treatment of minimal residual disease (MRD) in patients with philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia and chronic myelogenous leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A single center experience. *Bone Marrow Transplant* 2014, 49: S438.
189. Liew E, Atenafu EG, Schimmer AD, Yee KWL, Schuh AC, Minden MD *et al.*: Outcomes of adult patients with relapsed acute lymphoblastic leukemia following frontline treatment with a pediatric regimen. *Leuk Res* 2012, 36: 1517-1520.

Nieadekwatny język publikacji

190. Fujii Y, Amano M, Seriu T: Pharmacological properties and clinical efficacy of dasatinib hydrate (Sprycel(registered trademark)), an anticancer drug for chronic myelogenous leukemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Folia Pharmacol Jpn* 2009, 134: 159-167.
191. Pardo Sanchez R, Vuelta Arce M, Monfort Cervera MP, Sanchez Parada L, Sanchez-Pacheco Tardon L, Aguilera Vicente T: Toxicity of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: Imatinib, dasatinib and nilotinib. *Aten Farm* 2012, 14: 343-354.

Nieadekwatny cel lub typ badania

192. Ahmed S, Rodriguez G, Ejaz S, Al Akhrass F, Safdar A: Infectious complications in cancer patients treated with dasatinib (BMS-354825). *Clin Microbiol Infect* 2009, 15: S507.
193. Abruzzese, E., Del, Poeta G., Barbato, R., Fratoni, S., Trawinska, M. M., Zangrilli, D., Coletta, A. M., Patroi, I. M., Francesconi, F., Santeusano, G., De, Fabritiis P., and Amadori, S., Complete regression of cutaneous lesions of refractory Ph+ ALL after 4 weeks of treatment with BMS-354825, June 1, 2006; *Blood*: 107 (11).
194. Jones D, Thomas D, Yin CC, O'Brien S, Cortes JE, Jabbour E *et al.*: Kinase domain point mutations in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia emerge after therapy with BCR-ABL kinase inhibitors. *Cancer* 2008, 113: 985-994.
195. Soverini S, Colarossi S, Gnani A, Castagnetti F, Rosti G, Bosi C *et al.*: Resistance to dasatinib in Philadelphia-positive leukemia patients and the presence or the selection of mutations at residues 315 and 317 in the BCR-ABL kinase domain. *Haematologica* 2007, 92: 401-404.
196. Takahashi N, Miura M, Scott S, Saitoh H, Motegi M, Fujishima N *et al.*: Dasatinib Cerebrospinal Fluid Concentration and Plasma Pharmacokinetics: Potential for Central Nervous System Prophylaxis In Philadelphia Chromosome-Positive Leukemia. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2010, 116: 1807.
197. Dasatinib (BMS 354825) for imatinib-resistant chronic myeloid and acute lymphoblastic leukaemia: horizon scanning technology ultra-orphan note (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2006, 3.
198. Carella AM, Catania G, Pica G, Beltrami G, Nati S, Vimercati R *et al.*: Adult philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph + ALL) treated at diagnosis with imatinib followed by 2nd line TKI (imatinib or dasatinib) and stem cell transplantation. *Blood* 2009, 114.
199. Liu-Dumlao T, O'Brien S, Cortes JE, Thomas DA, Faderl S, Jabbour E *et al.*: Combination of the hypercvad regimen with dasatinib in patients with relapsed Philadelphia chromosome (Ph) positive acute lymphoblastic leukemia (ALL) or lymphoid blast phase of chronic myeloid leukemia (CML-LB). *Blood* 2011, 118.
200. Francis, J., Ahluwalia, M. S., Wetzler, M., Wang, E., Papham, P., Smiley, S., McCarthy, P. L., Cohen, I. L., Spangenthal, E., and Battiwalla, M., Reversible cardiotoxicity with tyrosine kinase inhibitors, *Clinical Advances in Hematology and Oncology*, 2010, 8; 128-132.
201. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, Nicoll J, Paquette R *et al.*: Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2006, 354: 2531-2541.
202. Mechcatie E: Increased PAH risk seen with dasatinib. *Community Oncol* 2011, 8: 524-525.

203. Papayannidis C, Iacobucci I, Soverini S, Paolini S, Cilloni D, Messa F *et al.*: Innovative phase I study of concomitant and consecutive treatment with dasatinib and MK-0457 in refractory Ph+ CML and ALL patients. *J Clin Oncol* 2009, 27: 7080.
204. Papayannidis C, Iacobucci I, Soverini S, Paolini S, Clissa C, Parisi S *et al.*: Efficacy and clinical outcome of philadelphia (PH) positive acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients treated with second generation tyrosine kinase inhibitors (TKIS): The bologna experience. *Haematologica* 2010, 95: 257.
205. Kobayashi Y1, Sakamaki H, Fujisawa S, Ando K, Yamamoto K, Okada M, Ishizawa K, Nagai T, Miyawaki S, Motoji T, Usui N, Iida S, Taniwaki M, Uoshima N, Seriu T, Ohno R., Lack of non-hematological cross intolerance of dasatinib to imatinib in imatinib-intolerant patients with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia or acute lymphatic leukemia: a retrospective safety analysis., *Int J Hematol.* 2011 Jun;93(6):745-9.
206. Caocci G, Vacca A, Ledda A, Murgia F, Piras E, Greco M, Arras M, Atzeni S, Littera R, La Nasa G., Prophylactic and Preemptive Therapy with Dasatinib after Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Philadelphia Chromosome- Positive Acute Lymphoblastic Leukemia, *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012 Apr;18(4):652-4.
207. Quintas-Cardama, A. and Cortes, J., Dasatinib-induced restoration of donor chimerism in BCR-ABL1-positive ALL after failure of imatinib therapy and allo-SCT, *Bone Marrow Transplantation*, 2009, 7; 579-581.
208. Chromik, Joerg, Pfeifer, Heike, Wunderle, Lydia, Schoch, Nadine, Wassmann, Barbara, Brueck, Patrick, Gollerkeri, Ashwin, Hoelzer, Dieter, and Ottmann, Oliver G., Sustained Molecular Responses to Dasatinib (SPRYCEL(R)) in Patients with Philadelphia Chromosome-Positive (Ph(+)) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) or Lymphoid Blast Phase (LyBP) Chronic Myeloid Leukemia after Imatinib (IM) Failure: A Single-Center Experience, *ASH Annual Meeting Abstracts*, 2006,108.
209. Conchon, M., Sanabani, S. S., Bendit, I., Serpa, M., Filho, U. A., de Barros, Ferreira P., Novaes, M. M., Saboya, R., Llacer-Dorliac, P. E., and Dullely, F. L., Achievement of complete donor-type chimerism and remission with dasatinib in Philadelphia chromosome-positive ALL relapsing after allogeneic transplantation, *Bone Marrow Transplantation*, 2010, 45; 1125-1126.
210. Fava, C., Rege-Cambrin, G., Busca, A., Gottardi, E., Daraio, F., and Saglio, G., Second generation TKIs can induce complete molecular response in ph-positive acute lymphoblastic leukemia after allogeneic stem cell transplant, *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 2013, 13; S367-S368.
211. Shah, N., Sawyers, C. L., Kantarjian, H. M. M., Donato, N., Nicoll, J., Cortes, J., Paquette, R., Huang, F., Clark, E., and Talpaz, M., Correlation of clinical response to BMS-354825 with BCR-ABL mutation status in imatinib-resistant patients with chronic myeloid leukemia (CML) and Philadelphia chromosome-associated acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL), *ASCO Meeting Abstracts*, 2005, 16_suppl.
212. Sharma, S. K., Choudhary, D., Handoo, A., Kharya, G., Gupta, N., Pavecha, P., and Chadha, R., Gelatinous transformation of bone marrow following the use of dasatinib in a patient with philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia, *Leukemia Research Reports*, 2013, 2; 7-8.
213. Satake, A., Okada, M., Asada, T., Fujita, K., Ikegame, K., Tamaki, H., Fujimori, Y., and Ogawa, H., Dasatinib is effective against optic nerve infiltration of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia, *Leukemia and Lymphoma*, 2010, 10; 1920-1922.
214. Sartor, C., Papayannidis, C., Abbenante, M. C., Iacobucci, I., Broccoli, A., Venturi, C., Testoni, N., Ferrari, A., and Martinelli, G., Recurrent gastrointestinal hemorrhage in treatment with dasatinib in a patient showing SMAD4 mutation with acute lymphoblastic leukemia philadelphia positive and juvenile polyposis hereditary hemorrhagic telangiectasia syndrome, *Hematology Reports*, 2013, 5; 26-27.
215. Soverini, S., Martinelli, G., Colarossi, S., Gnani, A., Rondoni, M., Castagnetti, F., Paolini, S., Rosti, G., and Baccarani, M., Second-line treatment with dasatinib in patients resistant to imatinib can select novel inhibitor-specific BCR-ABL mutants in Ph+ ALL, *Lancet Oncology*, 2007, 8; 273-274.
216. Tachibana, T., Numata, A., Tanaka, M., Motohashi, K., Fujisawa, S., Fujita, H., Sakai, R., Tomita, N., Maruta, A., Ishigatsubo, Y., and Kanamori, H., Successful treatment with dasatinib and allogeneic peripheral blood stem cell transplant for imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia relapsing after bone marrow transplant and donor lymphocyte infusion, *Leukemia and Lymphoma*, 2011, 7; 1376-1379.
217. Visani, G., Piccaluga, P., Malagola, M., and Isidori, A., Efficacy of dasatinib in conjunction with alpha-interferon for the treatment of imatinib-resistant and dasatinib-resistant Ph+ acute lymphoblastic leukemia, *Leukemia* 2009, 9; 1688-1689.
218. Reddiconto, G., Chiusolo, P., Fiorini, A., Farina, G., Sora, F., Leone, G., and Sica, S., Dasatinib restores full donor chimerism in a patient with imatinib-resistant Ph+ ALL relapsing after unrelated cord blood transplantation, *Leukemia and Lymphoma*, 2007, 48; 2054-2057.

219. Tatarczuch John F., Creati, Louise, Januszewicz, Elchanan H., Burbury K, Pulmonary Hypertension (PHT) and Pleural Effusion During Dasatinib Therapy For CML Frequently Lead To Drug Withdrawal, *Blood*, 2013, 21: 1504.

Ramię chemioterapii w chemacie FLAM

Nieadekwatna interwencja

220. Ahn JS, Yang DH, Jung SH, Lee JJ, Kim I, Park S *et al.*: Clinical Efficacy of Mitoxantrone-Based Salvage Chemotherapy in Adult Patients with Relapsed or Refractory ALL; Retrospective Multicenter Study of Korean Adult ALL Working Party. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2012, 120: 4306.
221. Alimoghaddam K, Ghaffari F, Jalali A, Sharifi-Aliabadi L, Jahani M, Baybordi E *et al.*: Outcome of FLAG and FLANG regimens in the treatment of acute leukemias patients. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2012, 6: 1-5.
222. Feldman EJ, Alberts DS, Arlin Z, Ahmed T, Mittelman A, Baskind P *et al.*: Phase I clinical and pharmacokinetic evaluation of high-dose mitoxantrone in combination with cytarabine in patients with acute leukemia. *J Clin Oncol* 1993, 11: 2002-2009.
223. Holowiecka-Goral A, Holowiecki J, Giebel S, Stella-Holowiecka B, Krawczyk-Kulis M, Kos K *et al.*: Liposomal cytarabine in advanced-stage acute lymphoblastic leukemia and aggressive lymphoma with central nervous system involvement: Experience of The Polish Acute Leukemia Group. *Leuk Lymphoma* 2009, 50: 478-480.
224. Humpe A, Gunther A, Bruggemann M, Repp R, Raff T, Kneba M *et al.*: Donor lymphocyte infusions but not alemtuzumab induce long-lasting complete remission in T-PLL after allogeneic haematopoietic progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2011, 46: S368-S369.
225. Jiang B, Wang W, Bao L, Huang X, Lu J, Wang D *et al.*: Efficacy and Safety of Fludarabine Combined with Cytarabine in the Treatment of Patients with Relapsed and Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *ASH Annual Meeting Abstracts* 2005, 106: 4593.
226. Kanamori H, Kako S, Kato H, Nishiwaki S, Furukawa T, Saito M *et al.*: Fludarabine-Based Reduced Intensity Hematopoietic Stem Cell Transplantation (RIST) for Patients Aged 50-70 Years with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in Remission: A Study From the ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). *ASH Annual Meeting Abstracts* 2011, 118: 1935.
227. Karp JE, Smith BD, Resar LS, Greer JM, Blackford A, Zhao M *et al.*: Phase 1 and pharmacokinetic study of bolus-infusion flavopiridol followed by cytosine arabinoside and mitoxantrone for acute leukemias. *Blood* 1924, 117: 3302-3310.
228. Kozłowski P, Astrom M, Ahlberg L, Bernell P, Hulegardh E, Hagglund H *et al.*: High curability via intensive reinduction chemotherapy and stem cell transplantation in young adults with relapsed acute lymphoblastic leukemia in Sweden 2003-2007. *Haematologica* 2012, 97: 1414-1421.
229. Lamanna N, Weiss M, Berman E, Frattini MG, Heaney M, Jurcic JG *et al.*: High Dose Cytarabine and Mitoxantrone in Combination with Dasatinib As Active Induction Therapy in Adult Patients with Philadelphia Chromosome Positive (ph+) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *ASH Annual Meeting Abstracts* 2012, 120: 4293.
230. Lemoli RM, Visani G, Leopardi G, Motta MR, Rizzi S, Testoni N *et al.*: Autologous transplantation of chemotherapy-purged PBSC collections from high-risk leukemia patients: A pilot study. *Bone Marrow Transplant* 1999, 23: 235-241.
231. Mielcarek M, Storer BE, Flowers MED, Storb R, Sandmaier BM, Martin PJ: Outcomes among Patients with Recurrent High-Risk Hematologic Malignancies after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007, 13: 1160-1168.
232. Tavernier E, Boiron J-M, Huguet F, Bradstock K, Vey N, Kovacsovic T *et al.*: Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial. *Leukemia* 2007, 21: 1907-1914.
233. Vidarsson B, Abonour R, Williams EC, Woodson RD, Turman NJ, Kim K *et al.*: Fludarabine and cytarabine as a sequential infusion regimen for treatment of adults with recurrent, refractory or poor prognosis acute leukemia. *Leuk Lymphoma* 2001, 41: 321-331.

Nieadekwatna populacja

234. Kuan JW, Lau N-S, Wong LL, Lau L-G, Chang KM: Case series of primary breast diffuse large B-Cell lymphoma in ampang Hospital, Malaysia. *Blood* 2012, 120.
235. Sau A, Onofrillo D, La BG, Salutari P, D'Arcangelo L, Patriarca A *et al.*: T-cell acute lymphoblastic leukemia or T-cell lymphoblastic lymphoma? This is the question. A case report. *Haematologica* 2009, 94: 228.
236. Ribera J-M, Oriol A, Gonzalez M, Vidriales B, Brunet S, Esteve J *et al.*: 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: 87-95.
237. Salvucci M, Zanchini R, Molinari AL, Zuffa E, Poletti V, Poletti G *et al.*: Lung toxicity following fludarabine, cytosine arabinoside and mitoxantrone (FLAN) treatment for acute leukemia. *Haematologica* 2000, 85: 769-770.

Nieadekwatny typ publikacji

238. Cioch MB, Dmoszynska A: Imatinib therapy of Ph positive acute lymphoblastic leukaemia - 2 Case reports. *Rep Pract Oncol Radiother* 2005, 10: 103-106.
239. Inoue A, Kawakami C, Takitani K, Ikemoto T, Tamai H: Acute monoblastic leukemia that switched lineage at relapse to acute lymphoblastic leukemia: A case report. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012, 34: e258-e260.
240. Stefanko E, Dziętczenia J, Mazur G, Wrobel T: Brain abscesses during reinduction therapy in acute lymphoblastic leukaemia - Case report. *Acta Haematol Pol* 2009, 40: 933-938.
241. Wrzesien-Kus A, Robak T, Pluta A, Zwolinska M, Wawrzyniak E, Wierzbowska A *et al.*: Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive and/or BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia - Retrospective analysis of Polish Adult Leukemia Group (PALG). *Ann Hematol* 2006, 85: 366-373.

13. SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka badania; DAZ 140 QD (<i>Lilly 2010</i>)	27
Tabela 2. Kryteria selekcji pacjentów; DAZ 140 QD (<i>Lilly 2010</i>)	28
Tabela 3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów; DAZ 140 QD (<i>Lilly 2010</i>)	28
Tabela 4. Charakterystyka interwencji; DAZ 140 QD (<i>Lilly 2010</i>)	30
Tabela 5. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (<i>Lilly 2010</i>).....	31
Tabela 6. Liczba i odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie w okresie obserwacji ≥ 2 lat, z podziałem na rodzaje odpowiedzi; DAZ 140 QD (<i>Lilly 2010</i>)	33
Tabela 7. Mediana do wystąpienia odpowiedzi na leczenie oraz czasu trwania odpowiedzi, z podziałem na rodzaje odpowiedzi; DAZ 140 QD (<i>Lilly 2010</i>).....	34
Tabela 8. Mediana czasu przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji choroby DAZ 140 QD (<i>Lilly 2010</i>).....	35
Tabela 9. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem DAZ; DAZ 140 QD (<i>Lilly 2010</i>).....	35
Tabela 10. Charakterystyka badań; DAZ 70 BID (<i>Lilly 2010, START-L, Sakamaki 2009</i>).....	38
Tabela 11. Kryteria selekcji pacjentów; DAZ 70 BID (<i>Lilly 2010, START-L, Sakamaki 2009</i>)	40
Tabela 12. Charakterystyka wyjściowa pacjentów; DAZ 70 BID (<i>Lilly 2010, START-L, Sakamaki 2009</i>).....	41
Tabela 13. Charakterystyka interwencji; DAZ 70 BID (<i>Lilly 2010, START-L, Sakamaki 2009</i>).....	43
Tabela 14. Zasady zmiany dawkowania i przerywania leczenia; DAZ 70 BID (<i>Lilly 2010, START-L, Sakamaki 2009</i>).....	44
Tabela 15. Charakterystyka interwencji w okresie obserwacji badań; DAZ 70 BID (<i>Lilly 2010, START-L, Sakamaki 2009</i>)	46
Tabela 16. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych; (<i>Lilly 2010, START-L, Sakamaki 2009</i>).....	49
Tabela 17. Liczba i odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, z podziałem na rodzaje odpowiedzi, długotrwała obserwacja (≥ 2 lata); DAZ 70 BID (<i>Lilly 2010, START-L</i>)	54
Tabela 18. Liczba i odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, z podziałem na rodzaje odpowiedzi, średni czas trwania obserwacji (≥ 8 mies. i 12 tyg.); DAZ 70 BID (<i>START-L, Sakamaki 2009</i>)	55
Tabela 19. Mediana do wystąpienia odpowiedzi na leczenie oraz czasu trwania odpowiedzi, z podziałem na rodzaje odpowiedzi; DAZ 70 BID (<i>Lilly 2010, START-L, Sakamaki 2009</i>)	56
Tabela 20. Mediana czasu przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji choroby DAZ 70 BID (<i>Lilly 2010, START-L</i>).....	57
Tabela 21. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem dazatynibu; DAZ 70 BID (<i>Lilly 2010, START-L, Sakamaki 2009</i>)	58
Tabela 22. Charakterystyka badań włączonych do analizy (<i>Giebel 2006, Koller 1999, Kern 2001</i>) – chemioterapia w schemacie FLAM	61
Tabela 23. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z analizowanych prób klinicznych(<i>Giebel 2006, Kern 2001, Koller 1999</i>) – chemioterapia w schemacie FLAM	63
Tabela 24. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do prób klinicznych (<i>Giebel 2006, Kern 2001, Koller 1999</i>)	64
Tabela 25. Charakterystyka interwencji (<i>Giebel 2006, Kern 2001, Koller 1999</i>).....	66

Tabela 26. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (<i>Giebel 2006, Kern 2001, Koller 1999</i>).....	68
Tabela 27. Wyniki dla analizowanego punktu końcowego (CR) (<i>Giebel 2006, Kern 2001, Koller 1999</i>)	69
Tabela 28. Wyniki dla analizowanego punktu końcowego (PR) (<i>Kern 2001</i>).....	69
Tabela 29. Wyniki dla analizowanego punktu końcowego (NR) (<i>Kern 2001</i>).....	70
Tabela 30. Wyniki dla analizowanego punktu końcowego (OS) (<i>Giebel 2006</i>)	70
Tabela 31. Wyniki dla analizowanego punktu końcowego (DFS) (<i>Giebel 2006</i>).....	70
Tabela 32. Odsetki pacjentów poddanych przeszczepowi macierzystych komórek krwiotwórczych (<i>Giebel 2006</i>)	71
Tabela 33. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił przedwczesny zgon, zgon ogółem i z powodu powikłań związanych z leczeniem (<i>Giebel 2006, Kern 2001</i>).....	71
Tabela 34. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane (<i>Giebel 2006</i>)	72
Tabela 35. Zdarzenia niepożądane uwzględnione w ChPL dla preparatu Sprycel®, raportowane w kluczowych badaniach klinicznych z użyciem ocenianej interwencji [25].....	74
Tabela 36. Potwierdzone medycznie zdarzenia niepożądane pogrupowane zgodnie z klasyfikacją <i>System Organ Class</i> wg MedDRA (28 czerwca 2012 do 27 czerwca 2013 r.) dla dazatynibu [29]	79
Tabela 37. Charakterystyka badania; DAZ (<i>Kobayashi 2011</i>)	83
Tabela 38. Kryteria selekcji pacjentów; DAZ (<i>Kobayashi 2011</i>).....	83
Tabela 39. Charakterystyka wyjściowa pacjentów; DAZ (<i>Kobayashi 2011</i>)	84
Tabela 40. Charakterystyka interwencji; DAZ (<i>Kobayashi 2011</i>)	84
Tabela 41. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane w stopniu 3. lub wyższym (<i>Kobayashi 2011</i>).....	85
Tabela 42. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły: przerwanie tymczasowe leczenia, utrata pacjentów z badania, modyfikacja dawki związana z AEs (<i>Kobayashi 2011</i>).....	85
Tabela 43. Analiza przypadków (<i>Caocci 2012</i>).....	86
Tabela 44. Wnioski płynące z uwzględnionego przeglądu systematycznego (<i>McCormack 2011</i>)	104
Tabela 45. Charakterystyka badania; DAZ 100 QD+HyperCVAD (<i>Benjamini 2014</i>).....	105
Tabela 46. Kryteria selekcji pacjentów; DAZ 100 QD + HyperCVAD (<i>Benjamini 2014</i>)	106
Tabela 47. Charakterystyka wyjściowa pacjentów; DAZ 100 QD + HyperCVAD (<i>Benjamini 2014</i>)..	106
Tabela 48. Charakterystyka interwencji; DAZ 100 QD + HyperCVAD (<i>Benjamini 2014</i>).....	107
Tabela 49. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (<i>Benjamini 2014</i>)	108
Tabela 50. Liczba i odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, z podziałem na rodzaje odpowiedzi; DAZ 100 QD + HyperCVAD (<i>Benjamini 2014</i>).....	109
Tabela 51. Mediana do wystąpienia odpowiedzi na leczenie oraz czasu trwania odpowiedzi, z podziałem na rodzaje odpowiedzi; DAZ 100 QD + HyperCVAD (<i>Benjamini 2014</i>)	109
Tabela 52. Mediana czasu przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji choroby DAZ 100 QD + HyperCVAD (<i>Benjamini 2014</i>).....	110
Tabela 53. Charakterystyka badania; DAZ 140 QD lub 70 mg BID – populacja z zajęтым OUN (<i>Porkka 2008</i>).....	110
Tabela 54. Kryteria selekcji pacjentów; DAZ 140 QD lub 70 mg BID – populacja z zajęтым OUN (<i>Porkka 2008</i>)	111

Tabela 55. Charakterystyka wyjściowa pacjentów; DAZ 140 QD lub 70 mg BID – populacja z zajęтым OUN (Porkka 2008)	111
Tabela 56. Charakterystyka interwencji; DAZ 140 QD lub 70 mg BID – populacja z zajęтым OUN (Porkka 2008)	112
Tabela 57. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (Porkka 2008)	112
Tabela 58. Liczba i odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, z podziałem na rodzaje odpowiedzi; DAZ 140 QD lub 70 mg BID – populacja z zajęтым OUN (Porkka 2008)	113
Tabela 59. Mediana do wystąpienia odpowiedzi na leczenie oraz czasu trwania odpowiedzi, z podziałem na rodzaje odpowiedzi; DAZ 140 QD lub 70 mg BID – populacja z zajęтым OUN (Porkka 2008)	113
Tabela 60 Strategia wyszukiwania w bazie CRD (badania wtórne).....	114
Tabela 61. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (badania pierwotne)	114
Tabela 62. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (badania pierwotne i wtórne)	115
Tabela 63. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (badania pierwotne)	116
Tabela 64. Strategia wyszukiwania baz abstraktów konferencyjnych oraz stron z rejestrami nieopublikowanych badań klinicznych	117
Tabela 65 Strategia wyszukiwania w bazie CRD (badania wtórne).....	119
Tabela 66. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (badania pierwotne)	121
Tabela 67. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (badania pierwotne i wtórne)	123
Tabela 68. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (badania pierwotne)	126
Tabela 69. Strategia wyszukiwania baz abstraktów konferencyjnych	128
Tabela 70. Zestawienie odnalezionych, nieopublikowanych badań klinicznych oceniających dazatynib u dorosłych pacjentów z ALL Ph+ oporną/z nietolerancją (lub b.d.) (data ostatniego wyszukiwania: 11.04.2014 r.)	130
Tabela 71. Opis skali Jadad	137
Tabela 72. Ocena wiarygodności badań RCT w skali Jadad (Lilly 2010).....	138

14. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla badań z użyciem dazatynibu (QUOROM)	135
Wykres 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji dla badań z użyciem chemioterapii w schemacie FLAM (QUOROM)	136