

# ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

## PERSPEKTYWY FINANSOWANIA NILOTYNIBU W PIERWSZEJ LINII LECZENIA PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ SZPIKOWĄ

Wersja 1.00

[REDACTED]

---

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## SPIS TREŚCI

<b>1. Cel analizy .....</b>	<b>9</b>
<b>2. Problem zdrowotny .....</b>	<b>10</b>
2.1. Populacja docelowa .....	10
2.2. Definicja .....	10
2.3. Objawy i rozpoznanie .....	10
2.4. Epidemiologia .....	11
2.4.1. Sytuacja epidemiologiczna na świecie .....	11
2.4.2. Sytuacja epidemiologiczna w Polsce .....	11
2.5. Etiologia i patogenezą przewlekłej białaczki szpikowej .....	15
2.5.1. Czynniki etiologiczne .....	15
2.5.2. Patogeneza choroby .....	15
2.5.3. Oporność na imatynib i jej mechanizmy .....	16
2.6. Historia naturalna choroby i rokowanie .....	18
2.7. Czynniki prognostyczne .....	19
2.8. Strategie terapeutyczne .....	22
2.8.1. Farmakoterapia .....	22
2.8.2. Przeszczep komórek krwiotwórczych .....	24
2.9. Cele terapeutyczne i punkty końcowe wykorzystywane w ocenie skuteczności leczenia PBSz .....	25
2.9.1. Odpowiedź hematologiczna .....	25
2.9.2. Odpowiedź cytogenetyczna .....	26
2.9.3. Odpowiedź molekularna .....	27
<b>3. Wytyczne postępowania u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową .....</b>	<b>29</b>
3.1. Wytyczne LeukemiaNet .....	29
3.2. Wytyczne NCCN .....	30
3.3. Wytyczne NICE .....	31
3.4. Wytyczne kanadyjskie .....	31
3.5. Wytyczne australijskie .....	32
3.6. Podsumowanie .....	32
<b>4. Charakterystyka interwencji i potencjalnych komparatorów .....</b>	<b>34</b>
4.1. Nilotynib (Tasigna) .....	34

4.2.	Imatynib (Glivec) .....	36
4.3.	Dazatynib (Sprycel).....	37
4.4.	Interferon .....	39
4.4.1.	Interferon $\alpha$ (Alfaferone) .....	39
4.4.2.	Interferon $\alpha$ 2a (Roferon-A) .....	41
4.4.3.	Interferon $\alpha$ 2b (Intron-A).....	42
4.5.	Busulfan (Myleran) .....	45
4.6.	Hydroksymocznik (Hydroxycarbamid Pliva, Hydroxyurea medac, Siklos) .....	46
4.7.	Cytarabina (Alexan, Cytosar).....	48
<b>5.</b>	<b>Skuteczność metod stosowanych aktualnie i w przeszłości w leczeniu PBSz .....</b>	<b>50</b>
5.1.	Radioterapia.....	50
5.2.	Terapie farmakologiczne.....	50
5.2.1.	Chemioterapia konwencjonalna .....	50
5.2.2.	Terapia oparta na interferonie .....	51
5.2.3.	Terapia imatynibem.....	52
5.3.	Allogeniczny przeszczep szpiku .....	53
5.4.	Podsumowanie.....	53
<b>6.</b>	<b>Wstępna analiza kliniczna .....</b>	<b>55</b>
6.1.	Cel.....	55
6.2.	Wybór badań do wstępnej analizy klinicznej .....	55
6.3.	Ilościowa ocena badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa.....	55
6.4.	Charakterystyka porównawcza badań włączonych do wstępnej analizy klinicznej.....	56
6.4.1.	Populacja .....	56
6.4.2.	Interwencja.....	56
6.4.3.	Komparator .....	57
6.4.4.	Punkty końcowe .....	57
6.5.	Wyniki wstępnej analizy klinicznej .....	57
6.5.1.	Analiza skuteczności.....	58
6.5.2.	Analiza bezpieczeństwa .....	59
6.6.	Podsumowanie wstępnej analizy klinicznej .....	60
6.7.	Ograniczenia wstępnej analizy klinicznej.....	61
<b>7.</b>	<b>Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta.....</b>	<b>62</b>
7.1.	Odpowiedź hematologiczna a klinicznie istotne punkty końcowe .....	64
7.2.	Odpowiedź cytogenetyczna a klinicznie istotne punkty końcowe.....	64
7.3.	Odpowiedź molekularna a klinicznie istotne punkty końcowe .....	66

<b>8. Finansowanie leków.....</b>	<b>67</b>
8.1. Aktualny status refundacyjny .....	67
8.2. Rekomendacje finansowe .....	70
<b>9. Koszty leków.....</b>	<b>73</b>
9.1. Dawkowanie.....	73
9.2. Ceny leków.....	74
<b>10.Uzasadnienie wyboru komparatorów.....</b>	<b>76</b>
<b>11.Definiowanie problemu decyzyjnego .....</b>	<b>78</b>
11.1. Populacja docelowa .....	78
11.2. Interwencja.....	78
11.3. Komparatory.....	78
11.4. Punkty końcowe .....	80
<b>12.Zakres oceny technologii medycznych .....</b>	<b>81</b>
12.1. Analiza kliniczna.....	81
12.2. Analiza ekonomiczna .....	81
12.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	82
<b>13.Bibliografia.....</b>	<b>84</b>
<b>14.Spis tabel.....</b>	<b>89</b>
<b>15.Spis wykresów.....</b>	<b>90</b>
<b>16.Aneks.....</b>	<b>91</b>
16.1. Strategia wyszukiwania.....	91
16.2. Definicje poszczególnych faz PBSz.....	98
16.3. Szczegółowe zestawienie zaleceń wytycznych praktyki klinicznej.....	99

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AE</b>	Działania niepożądane ( <i>Adverse Events</i> )
<b>alloHSCT</b>	Allogeniczny HSCT ( <i>Allogeneic HSCT</i> )
<b>AP</b>	Faza przyspieszona ( <i>Accelerated Phase</i> )
<b>AraC</b>	Arabinozyd cytozyny, inaczej: cytarabina ( <i>Cytosine Arabinoside</i> )
<b>ASCO</b>	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej ( <i>American Society of Clinical Oncology</i> )
<b>ASH</b>	Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne ( <i>American Society of Haematology</i> )
<b>ATP</b>	Adenozynotrifosforan ( <i>Adenosine Triphosphate</i> )
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
<b>BCR-ABL</b>	Gen fuzyjny BCR-ABL, odpowiedzialny za produkcję białka o aktywności kinazy tyrozynowej ( <i>Fusion Gene BCR-ABL</i> )
<b>bd</b>	Brak danych
<b>bid</b>	Dwa razy dziennie (łac. <i>bis in die</i> )
<b>BP</b>	Faza blastyczna ( <i>Blastic Phase</i> )
<b>CADTH</b>	Kanadyjska Agencja Oceny Leków i Technologii Medycznych ( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>CCgR</b>	Całkowita odpowiedź cytogenetyczna ( <i>Complete Cytogenic Response</i> )
<b>CHR</b>	Całkowita odpowiedź hematologiczna ( <i>Complete Hematologic Response</i> )
<b>CI95%</b>	95% przedział ufności ( <i>Confidence Interval</i> )
<b>CP</b>	Faza przewlekła ( <i>Chronic Phase</i> )
<b>DAS</b>	Dazatynib ( <i>Dasatinib</i> )
<b>DNA</b>	Kwas deoksyrybonukleinowy ( <i>Deoxyribonucleic Acid</i> )
<b>EBMT</b>	Europejska Grupa do Spraw Krwi i Przeszczepu Szpiku Kostnego ( <i>European Group for Blood and Marrow Transplantation</i> )

<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ENESTnd</b>	Akronim badania klinicznego ( <i>Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials- Newly Diagnosed Patients</i> )
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FISH</b>	Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> ( <i>Fluorescent in situ Hybridization</i> )
<b>HLA</b>	Układ zgodności tkankowej ( <i>Human Leukocyte Antigen System</i> )
<b>HSCT</b>	Przeszczep komórek macierzystych układu krwiotwórczego ( <i>Hematopoietic stem cell transplantation</i> )
<b>HU</b>	Hydroksymocznik ( <i>Hydroxyurea</i> )
<b>IFN</b>	Interferon ( <i>Interferon</i> )
<b>IM</b>	Imatynib ( <i>Imatinib</i> )
<b>IRIS</b>	Akronim badania klinicznego ( <i>International Randomized Study of Interferon and STI571</i> )
<b>IS</b>	Wynik/różnica istotny statystycznie ( <i>Statistically Significant</i> )
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem ( <i>Intention-To-Treat Analysis</i> )
<b>MCgR</b>	Większa odpowiedź cytogenetyczna ( <i>Major Cytogenetic Response</i> )
<b>MMR</b>	Większa odpowiedź molekularna ( <i>Major Molecular Response</i> )
<b>mRNA</b>	Matrycowy RNA ( <i>Messenger RNA</i> )
<b>NCCN</b>	Zrzeszenie organizacji zajmujących się tematyką nowotworową w US ( <i>National Comprehensive Cancer Network</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHS Scotland</b>	System Ochrony Zdrowia w Szkocji ( <i>National Health Service In Scotland</i> )
<b>NICE</b>	Agencja HTA w Wielkiej Brytanii ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
<b>NIL</b>	Nilotynib ( <i>Nilotinib</i> )
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego u jednego pacjenta w określonym czasie. Obliczana jako odwrotność bezwzględnego zwiększenia ryzyka ARI (1/ARI) ( <i>Number Needed to Harm</i> )

<b>NNT</b>	Liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednego z nich w określonym czasie. (1/ARR) ( <i>Number Needed to Treat</i> )
<b>NS</b>	Wynik/różnica nieistotna statystycznie ( <i>Not Significant</i> )
<b>p</b>	Wartość p, czyli miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd $\alpha$ ) ( <i>p value</i> )
<b>PBAC</b>	Australijska agencja HTA ds. leków ( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )
<b>PBSz</b>	Przewlekła białaczka szpikowa ( <i>Chronic Myeloid Leukemia</i> )
<b>PDGF</b>	Płytkopochodny czynnik wzrostu ( <i>Platelet-Derived Growth Factor</i> )
<b>PDGF-R</b>	Receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu ( <i>Platelet-Derived Growth Factor Receptor</i> )
<b>PLT</b>	Płytki krwi ( <i>Platelets</i> )
<b>PCR</b>	Reakcja łańcuchowa polimerazy ( <i>Polymerase Chain Reaction</i> )
<b>PP</b>	Analiza zgodna z protokołem ( <i>Per Protocol Analysis</i> )
<b>PTO</b>	Polskie Towarzystwo Onkologiczne
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane jakością ( <i>Quality Adjusted Life Years</i> )
<b>qd</b>	Raz dziennie (łac. <i>quaque die</i> )
<b>RB</b>	Korzyść względna ( <i>Relative benefis</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RD</b>	Bezwzględna różnica ryzyka ( <i>Risk Difference</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative Risk</i> )
<b>SCF</b>	Czynnik wzrostowy komórek pnia ( <i>Stem Cell Factor</i> )
<b>TPZ</b>	Terapeutyczny program zdrowotny
<b>WBC</b>	Leukocyty ( <i>White Blood Cells</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )



## 1. CEL ANALIZY

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie oceny technologii medycznych dla produktu leczniczego nilotynibu (Tasigna) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej (PBSz).

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. prezentację opcji terapeutycznych dostępnych i finansowanych ze środków publicznych w Polsce w leczeniu PBSz,
3. przedstawienie wytycznych postępowania u chorych z PBSz (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
4. aktualną sytuację refundacyjną i dostępność do leków stosowanych w PBSz w Polsce,
5. wstępną ocenę kliniczną nilotynibu i poszczególnych opcji terapeutycznych,
6. wstępną ocenę kosztów terapii poszczególnymi opcjami terapeutycznymi,
7. możliwe formy finansowania nilotynibu ze środków publicznych,
8. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać nilotynib w ramach oceny technologii medycznych, wraz z uzasadnieniem,
9. proponowany zakres oraz metodykę poszczególnych analiz w ramach oceny technologii medycznych, wymaganych na rzecz wnioskowania o finansowanie nilotynibu ze środków publicznych.

## 2. PROBLEM ZDROWOTNY

### 2.1. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią nowo zdiagnozowani, dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową (PBSz) w fazie przewlekłej, u których nie stosowano dotąd leczenia przeciwnowotworowego (I linia leczenia).

### 2.2. Definicja

Przewlekła białaczka szpikowa (PBSz) to zespół mieloproliferacyjny, którego podstawą jest klonalny rozrost nowotworowo zmienionej komórki macierzystej szpiku. Do zmian nowotworowych w obrębie komórki macierzystej szpiku dochodzi na skutek wzajemnej translokacji długich ramion pomiędzy chromosomami 9 i 22, w wyniku czego powstaje zmieniony chromosom 22, nazywany chromosomem Philadelphia. Na dłuższym ramieniu nowo powstałego chromosomu zlokalizowany jest gen fuzyjny BCR-ABL, którego produkt, aktywna kinaza tyrozynowa, ma zdolność aktywacji wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych, prowadząc do zahamowania apoptozy i wzrostu potencjału proliferacyjnego komórki. Prowadzi to do nadmiernych podziałów i agregacji niedojrzałych form komórek szpikowych. Dlatego też główne kryteria diagnostyczne przewlekłej białaczki szpikowej (PBSz) obejmują obecność:

- chromosomu Philadelphia w badaniu cytogenetycznym i/lub
- genu BCR-ABL w badaniu wykonanym metodą PCR lub FISH. [1–3]

W oparciu o odsetek blastów we krwi obwodowej i w szpiku wyróżnia się trzy fazy w rozwoju choroby: fazę przewlekłą, fazę akceleracji oraz fazę blastyczną, inaczej zwaną kryzą blastyczną (Rozdz. 2.6).

### 2.3. Objawy i rozpoznanie

U około 40% pacjentów choroba ma przebieg bezobjawowy, a rozpoznanie ma zwykle miejsce w trakcie rutynowo wykonywanej morfologii krwi. W pozostałych 60% przypadków występują niecharakterystyczne objawy ogólne, takie jak osłabienie, poty nocne, utrata wagi lub objawy wynikające z powiększenia śledziony lub związane z dużą leukocytozą ( $>2 \times 10^5$ – $3 \times 10^5/\mu\text{l}$ ). Rozpoznanie opiera się na ocenie wyników badania morfologicznego krwi i szpiku oraz badaniach cytogenetycznych i molekularnych. [1, 2, 4]

## 2.4. Epidemiologia

Białaczki to najczęściej występujące nowotwory krwi. Jest to niejednorodna grupa obejmująca liczne schorzenia, z których głównymi są: ostra białaczka limfoblastyczna, przewlekła białaczka limfocytarna, ostra białaczka szpikowa oraz przewlekła białaczka szpikowa (PBSz). Według WHO w 2008 roku białaczki stanowiły około 2,8% wszystkich diagnozowanych nowotworów i były przyczyną zgonów u 257 tys. osób na całym świecie. [1, 5]

### 2.4.1. Sytuacja epidemiologiczna na świecie

Przewlekła białaczka szpikowa (PBSz) stanowi od 15% do 20% wszystkich rozpoznawanych białaczek. [6] Według dostępnych danych epidemiologicznych zachorowalność z powodu PBSz na świecie wynosi od 0,6 do 2 przypadków na 100 tys. osób rocznie, a mediana wieku w momencie rozpoznania mieści się w przedziale od 50 do 60 lat. [2, 7–9] Według rejestru prowadzonego w Stanach Zjednoczonych (*Surveillance, Epidemiology and End Results*, SEER) zachorowalność wynosi 1,5 przypadku na 100 tys. rocznie, natomiast mediana wieku w momencie diagnozy wynosi 65 lat, a zatem jest wyższa, niż wskazują na to dane epidemiologiczne z innych krajów (Polska, Irlandia Północna). [2, 8, 10] Jedną z możliwych przyczyn tych rozbieżności jest fakt, że rejestr SEER obejmuje swoim zasięgiem jedynie 28% populacji mieszkającej w USA. [11] Wyniki badania epidemiologicznego przeprowadzonego we Francji w latach 1985–2006 wykazały niemal dwukrotny wzrost wskaźnika chorobowości z poziomu 5,8 na 100 tys. mieszkańców w roku 1998 do 10,4 na 100 tys. mieszkańców w 2007. Wzrost chorobowości w tym okresie związany był z wprowadzeniem do leczenia PBSz inhibitorów kinazy tyrozynowej, który skutkował istotnym wydłużeniem przeżycia pacjentów. [7] Częstsze zachorowania na PBSz odnotowuje się wśród mężczyzn. Według różnych opracowań proporcja chorujących mężczyzn do kobiet wynosi od 1,4 do 2,2. [2, 8, 9, 12]

### 2.4.2. Sytuacja epidemiologiczna w Polsce

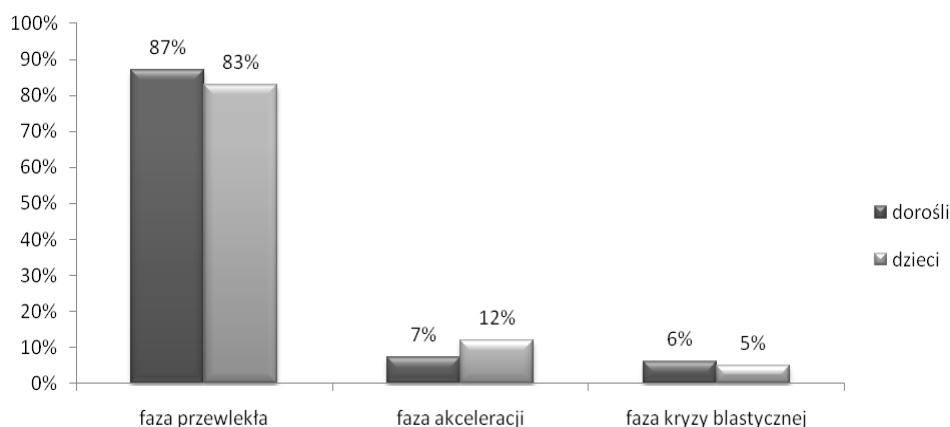
Na podstawie Krajowej Bazy Danych Nowotworowych ustalono, że w roku 2007 w Polsce odnotowano łącznie 1031 zachorowań na białaczki szpikowe. [13] Niestety w rejestrze nie są gromadzone informacje z podziałem na rodzaje białaczek szpikowych, dlatego nie jest możliwe precyzyjne określenie zapadalności na PBSz w Polsce. Według danych NFZ rocznie w Polsce rozpoznawanych jest około 350 nowych przypadków PBSz, co odpowiada zapadalności poniżej 1 na 100 tys. osób/rok. [2]

Odnaleziono dwa badania epidemiologiczne dotyczące PBSz w Polsce. Należy jednak podkreślić, iż zebrane informacje pochodziły z okresu, gdy u większości chorych stosowano hydroksymocznik lub interferon. W międzyczasie terapią z wyboru u pacjentów z nowo zdiagnozowaną PBSz stał się imatynib, w związku z czym przedstawione poniżej dane dotyczące śmiertelności mają głównie wartość historyczną.

Wyniki badania epidemiologicznego Hołowiecka 2003, przeprowadzonego w oparciu o dane zebrane z 47 ośrodków hematologicznych (w tym wszystkich akademickich), wskazują, że w 2002 roku w Polsce na PBSz leczono 1 023 pacjentów. Spośród nich 957 to osoby dorosłe (472 mężczyzn, 449 kobiet, stosunek 1,03 : 1), a 67 to osoby poniżej 18. roku życia (28 dziewczynek i 37 chłopców; stosunek 1,3 : 1). Mediana wieku w momencie rozpoznania wynosiła 47 lat w grupie osób dorosłych oraz 11 lat w grupie dzieci. Największy odsetek stanowili pacjenci w fazie przewlekłej PBSz (Wykres 1). [14] Zapadalność oszacowano na 0,53 przypadków na 100 tys. na rok. Wartość ta jest niższa niż wskazują na to dane z innych krajów. [14] Rozbieżności te mogą wynikać z faktu, że nie wszystkie nowe zachorowania są rozpoznawane lub że rozpoznanie następuje później niż w innych krajach. Można też przypuszczać, że część pacjentów, zwłaszcza w podeszłym wieku, pomimo stwierdzenia PBSz nie jest leczona w specjalistycznych ośrodkach. [14]

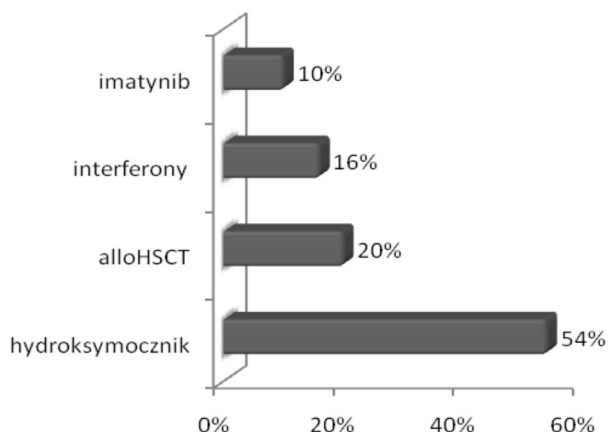
**Wykres 1.**

**Odsetek pacjentów w poszczególnych fazach przewlekłej białaczki szpikowej w 2002 roku w Polsce**



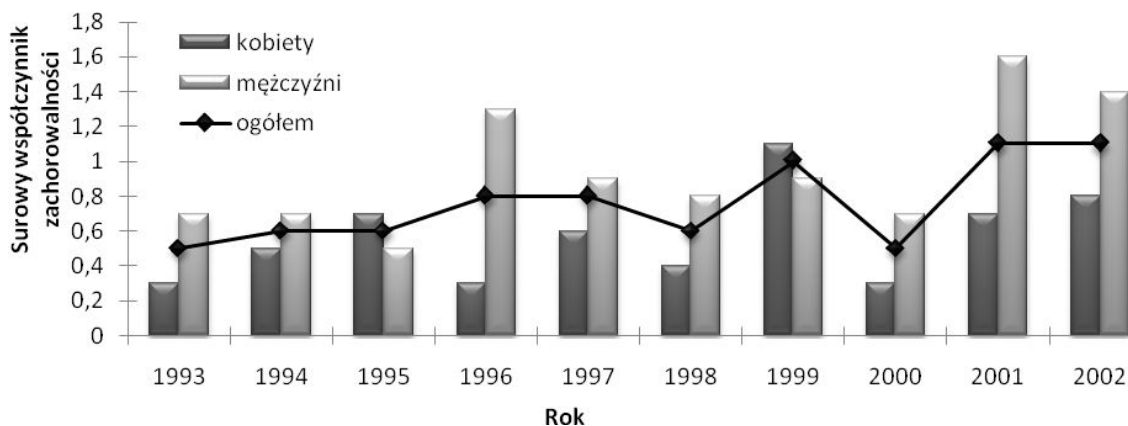
W badaniu Hołowiecka 2003 wykazano również, że mediana czasu przeżycia niezależnie od daty rozpoznania choroby w grupie osób dorosłych wynosiła 3 lata, natomiast w grupie dzieci – 4 lata. [14] Wyniki te znacznie odbiegają od aktualnych danych dotyczących przeżywalności pacjentów z PBSz, co wynika z faktu, że w tamtym okresie (2002 rok) zaledwie 10% pacjentów leczona była imatynibem, natomiast ponad połowa stosowała wyłącznie hydroksymocznik (Wykres 2). [14] Niewielki odsetek chorych stosujących imatynib należy tłumaczyć tym, że lek ten został zarejestrowany w Polsce dopiero pod koniec 2001 roku.

**Wykres 2.**  
**Odsetek pacjentów leczonych poszczególnymi metodami terapeutycznymi w Polsce w 2002 roku**

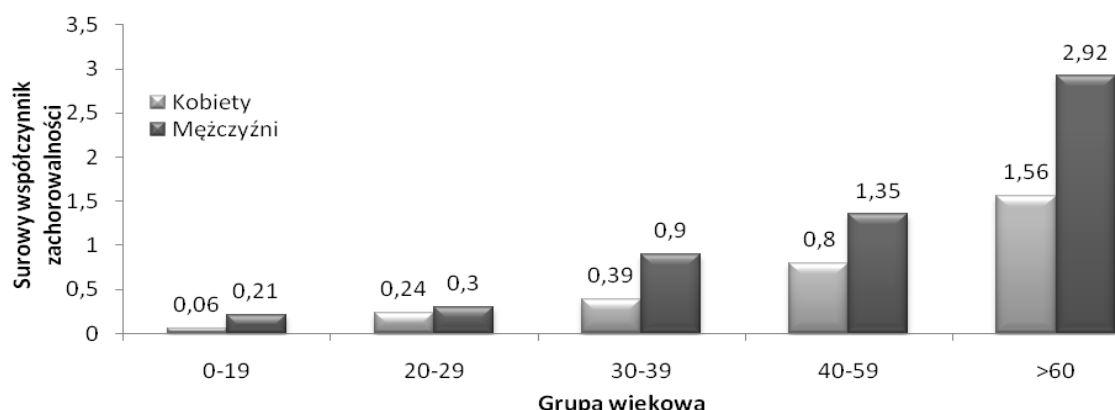


Interesujących danych na temat epidemiologii PBSz w Polsce dostarcza również praca Prejzner 2004, przeprowadzona na terenie województwa pomorskiego. Wykazano w niej, iż w latach 1993–2002 surowy współczynnik zachorowalności wzrósł ponad dwukrotnie z wartości 0,5/100 tys./rok w roku 1993 do 1,1/100 tys./rok w roku 2002. Na wzrost ogólnej liczby nowych zachorowań, który uwidocznił się w sposób szczególny w latach 2001–2002 wpływ miała głównie duża liczba nowo zdiagnozowanych przypadków wśród mężczyzn. Uśredniony, dziesięcioletni współczynnik zachorowalności wynosi 0,8/100 tys./rok i jest wyższy u mężczyzn niż u kobiet (0,9 oraz 0,6/100 tys./rok odpowiednio) (Wykres 3). [15] Wykazano ponadto wzrost zachorowalności na PBSz z wiekiem. Wśród mężczyzn w przedziale wiekowym 0 – 19 lat wynosi 0,21/100 tys./rok, podczas gdy w grupie powyżej 60 r.ż. 2,92/100 tys./rok. U kobiet w tych samych grupach wiekowych zapadalność kształtowała się odpowiednio na poziomie 0,06/100 tys./rok oraz 1,56/100 tys./rok (Wykres 4). [15]

**Wykres 3.**  
**Zachorowalność na PBSz w podziale ze względu na płeć na terenie województwa pomorskiego w latach 1993–2002**

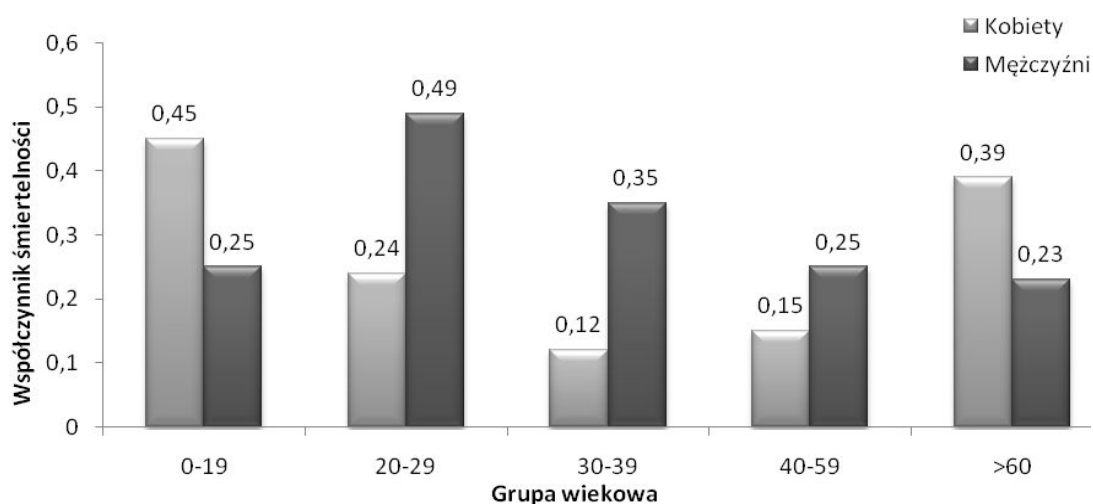


**Wykres 4.**  
Zachorowalność na PBSz z uwzględnieniem wieku i płci na terenie województwa pomorskiego w latach 1993–2002



W tej samej pracy (Prejzner 2002) stwierdzono, że współczynnik chorobowości dla województwa pomorskiego w 2002 roku wynosił 4,0/100 tys./rok i był większy niż w poprzednich latach (odpowiednio 3,5/100 tys./rok w roku 2001 oraz 2,9/100 tys./rok w roku 2000). [15] Współczynnik umieralności rozumiany jako iloraz liczby zgonów w danym roku do liczebności obserwowanej populacji w tym samym roku w latach 1997–2002 wynosił 0,54/100 tys./rok. W tym samym okresie czasu współczynnik śmiertelności, zdefiniowany jako stosunek umieralności do zapadalności, wynosił 0,57/100 tys./rok, przy czym w grupie wiekowej do 60. roku życia wyższą śmiertelność obserwowano wśród mężczyzn, natomiast po 60. roku życia – wśród kobiet (Wykres 5). [15]

**Wykres 5.**  
Współczynnik śmiertelności z uwzględnieniem wieku i płci na terenie województwa pomorskiego w latach 1997–2002



## 2.5. Etiologia i patogeneza przewlekłej białaczki szpikowej

### 2.5.1. Czynniki etiologiczne

Przewlekła białaczka szpikowa jest chorobą nabytą. Nie stwierdzono jej jednoczesnego występowania u bliźniąt monozygotycznych. Jedynym dotychczas poznanym czynnikiem etiologicznym przewlekłej białaczki szpikowej jest ekspozycja na promieniowanie jonizujące, gdyż zaobserwowano znaczący wzrost zachorowań wśród radiologów, pacjentów poddawanych radioterapii, a także w populacji japońskiej poddanej ekspozycji na radiację po wybuchu bomby atomowej w 1945 roku. [8, 16, 17]

### 2.5.2. Patogeneza choroby

Podstawowym wskaźnikiem cytogenetycznym przewlekłej białaczki szpikowej jest obecność chromosomu Philadelphia z genem BCR-ABL, który wykrywany jest według różnych źródeł u około 90 – 95% nowo zdiagnozowanych przypadków. [16, 17] Według klasyfikacji nowotworów układu hematopoetycznego, opublikowanego w 2008 roku przez WHO, przewlekłą białaczkę szpikową zaliczono do grupy nowotworów mieloproliferacyjnych. Warunkiem koniecznym do rozpoznania PBSz według WHO jest obecność genu fuzyjnego BCR-ABL. W przypadku, gdy badanie molekularne wykluczy jego obecność należy brać pod uwagę inną jednostkę z grupy nowotworów mieloproliferacyjnych. [18]

Uważa się, iż rozwój PBSz rozpoczyna się od pojedynczej, pluripotencjalnej komórki macierzystej szpiku kostnego, która w wyniku mutacji uzyskała zdolność do niekontrolowanych podziałów prowadząc do rozrostu guza. [19] Za przewagę proliferacyjną komórek nowotworowych nad prawidłowymi komórkami szpiku odpowiada aktywność kinazy tyrozynowej, której gen zlokalizowany jest na chromosomie Philadelphia (Ph), powstającym na skutek wzajemnej translokacji długich ramion chromosomu 9 i 22. W wyniku tej translokacji dochodzi do wytworzenia genu fuzyjnego BCR-ABL, stanowiącego połączenie genu BCR z chromosomu 22 oraz protoonkogenu ABL z chromosomu 9. W naturalnych warunkach gen ABL jest protoonkogenem kodującym kinazę tyrozynową, której synteza zachodzi głównie we wczesnych fazach zróżnicowania komórek, a jej aktywność w komórce podlega ścisłej regulacji poprzez liczne oddziaływania wewnątrzcząsteczkowe. Wzrost aktywności kinazy ABL wpływa na reorganizację cytoskieletu i wzrost potencjału migracyjnego komórki, a także, poprzez inne kinazy białkowe, pobudza komórki do podziałów mitotycznych. [19]

Białkowe kinazy tyrozynowe są enzymami, które uczestniczą w transporcie reszt fosforanowych z ATP na reszty tyrozyny w białkach, przez co stanowią ważny element wewnątrz- i zewnątrzkomórkowych szlaków metabolicznych. Kinazy tyrozynowe są bezpośrednio zaangażowane w różne procesy komórkowe, takie jak kontrola wzrostu czy różnicowanie się komórek. [16] Z tego względu regulacja aktywności kinaz tyrozynowych jest kluczowa dla prawidłowego funkcjonowania komórki. Jeżeli

kontrola aktywności zostanie zaburzona, może prowadzić to do transformacji nowotworowej i niekontrolowanego wzrostu i rozwoju komórek nowotworowych. [8]

Produktem ekspresji zmutowanego genu BCR-ABL, w zależności od miejsca pęknięcia genu BCR poprzedzającego translokację ramiom chromosomów, mogą być białka o różnych masach molekularnych: p210<sup>BCR-ABL</sup>, p190<sup>BCR-ABL</sup>, p230<sup>BCR-ABL</sup> i inne. W populacji chorych na PBSz niemal u 99% osób wykrywana jest forma białka 210 kDa (p230<sup>BCR-ABL</sup>). [19] Produkty białkowe zmutowanego genu wykazują aktywność kinazy tyrozynowej i są odpowiedzialne za transformację nowotworową macierzystych komórek krwiotwórczych. [8, 16, 20–22] Aktywność produktów białkowych genu BCR/ABL prowadzi do wzmożonej proliferacji i oporności na apoptozę komórek białaczkowych. Za zaburzenia w procesie proliferacji komórkowej są prawdopodobnie odpowiedzialne integryny uczestniczące w oddziaływaniach pomiędzy podścieliskiem szpiku kostnego a komórkami progenitorowymi.

Poznanie patogenezy choroby oraz zrozumienie roli kinaz tyrozynowych w rozwoju PBSz umożliwiły dalszy rozwój badań nad inhibitorami kinaz tyrozynowych. Wprowadzenie do terapii imatynibu, pierwszego przedstawiciela tej grupy leków, umożliwiło kontrolę choroby oraz istotną poprawę przeżywalności chorych z PBSz. Terapia imatynibem nie pozwala jednak na całkowite wyleczenie i musi być prowadzona przez całe życie lub do momentu stwierdzenia oporności na terapię. W przypadku wystąpienia lekooporności w Polsce stosuje się inhibitory kinazy II generacji (nilotynib oraz dazatynib), które cechują się większą selektywnością oraz silniejszym działaniem hamującym kinazę BCR-ABL. [23, 24] W ostatnim czasie nilotynib oraz dazatynib zostały dopuszczone do I-liniowego leczenia pacjentów z PBSz.

### 2.5.3. Oporność na imatynib i jej mechanizmy

U części pacjentów w trakcie stosowania imatynibu dochodzi do wykształcenia się oporności, która w zależności od momentu wystąpienia może być zaklasyfikowana jako:

- **pierwotna**, gdy od rozpoczęcia leczenia nie zaobserwowano odpowiedzi hematologicznej i/lub cytogenetycznej,
- **wtórna**, gdy początkowo uzyskano odpowiedź na leczenie, lecz została ona utracona w trakcie jego kontynuowania. [19]

Przyczyny obu rodzajów oporności mogą być identyczne, niemniej jednak w przypadku oporności pierwotnej stosunkowo częstym podłożem są zaburzenia wchłaniania leku lub zaburzenie jego dystrybucji i wchłaniania komórkowego. Z kolei mechanizmy molekularne, do których należą mutacje domeny katalitycznej, nadekspresja BCR-ABL i redundancja szlaków sygnałowych, są częstszym powodem wykształcenia się oporności wtórnej. [19]



## Mutacje punktowe

Uważa się, iż mutacje punktowe w domenie kinazowej stanowią najczęstszą przyczynę oporności, odpowiadając za 42 do 90% przypadków. Jak dotąd wykryto ponad 70 różnych mutacji punktowych w domenie kinazowej. Udowodniono, iż niektóre z nich w istotny sposób modyfikują podatność BCR-ABL na działanie imatynibu. Spośród wszystkich stwierdzonych podstawień, sześć najczęstszych diagnozowanych jest u 66% pacjentów i dotyczy zamiany aminokwasów w pozycjach 315, 253, 255, 351, 250 oraz 359. Niektóre z tych mutacji w znaczący sposób osłabiają również podatność komórek w badaniach *in vitro* na inhibitory BCR-ABL II generacji: nilotynib oraz dazatynib. Stopień oporności na inhibitory kinazy tyrozynowej wyraża się określając stężenie leku konieczne do zahamowania aktywności BCR-ABL o 50% ( $IC_{50}$ ).  $IC_{50}$  wzrasta wraz z pojawieniem się poszczególnych mutacji, w stosunku do niezmutowanego białka (Tabela 1). [25] Wystąpienie podstawienia T315I wiąże się z drastycznym zmniejszeniem podatności enzymu na działanie wszystkich dostępnych leków, natomiast większość pozostałych mutacji w obrębie domeny katalitycznej osłabia potencjał inhibicyjny nilotynibu i dazatynibu w dużo mniejszym stopniu niż ma to miejsce w przypadku imatynibu. Dodatkowo mutacje mogą występować również w całej cząsteczce, poza domeną katalityczną, prowadząc do zmian konformacyjnych osłabiających interakcje imatynibu z kinazą. [19] Zakłada się, iż inhibitory kinazy BCR-ABL nie indukują powstawania mutacji *de novo*, lecz ich stosowanie wytwarza presję selekcyjną, która faworyzuje proliferację komórek o zmniejszonej podatności na lek. [19]

Tabela 1.  
Wpływ mutacji kinazy BCR-ABL na potencjał inhibicyjny niskocząsteczkowych inhibitorów

Mutacja	$IC_{50}$ [ng/ml]		
	Imatynib	Nilotynib	Dazatynib
Brak mutacji	153–400	<5–13	0,4–0,9
G250E	796– >11800	25–116	0,9–4,1
Y253H	>3800–10442	238–688	1,3–10
E255K	1873– >5900	63–299	2,8–6,6
T315I	>3800– >11800	369– >5300	69,3– >500
F359V	826–1077	48–93	1,1–1.4

## Nadekspresja BCR-ABL

Nadekspresję BCR-ABL spowodowaną duplikacją genu fuzyjnego *BCR-ABL* zaobserwowano pierwotnie w hodowlach *in vitro*, a następnie potwierdzono u pacjentów z opornością na imatynib. Uważa się, iż nadekspresja BCR-ABL znacznie rzadziej leży u podłoża lekooporności niż mutacje

punktowe w domenie katalitycznej, niemniej jednak w jednym z badań dotyczyła ona 18% pacjentów lekoopornych. [19]

### **Redundancja szlaków sygnałowych**

Substratami kinazy BCR-ABL w komórce są inne białka uczestniczące w przekazywaniu sygnału odpowiedzialnego za modulację procesów życiowych, w wyniku których dochodzi do wzrostu potencjału proliferacyjnego i zahamowania apoptozy. Inhibicja BCR-ABL w normalnych warunkach powinna przywracać komórce jej pierwotny fenotyp lub powodować apoptozę. W związku z istnieniem wielu zależności w skomplikowanych sieciach oddziaływań sygnałowych, sygnały proliferacyjne inicjowane przez BCR-ABL potencjalnie mogą być przekazywane przez inne białka. W takich sytuacjach wyłączenie aktywności BCR-ABL nie powodowałoby zahamowania transformacji nowotworowej komórki. Analizy aktywności genów w komórkach o fenotypie opornym na imatynib, przeprowadzone przy użyciu technologii mikromacierzy, skutkowały wyselekcjonowaniem nadaktywnych genów, których produktami mogą być potencjalne alternatywne przekaźniki sygnału proliferacyjnego. [19]

## **2.6. Historia naturalna choroby i rokowanie**

W przebiegu przewlekłej białaczki szpikowej wyróżnia się 2 fazy rozwoju choroby, kiedy choroba bezpośrednio z fazy przewlekłej wchodzi w fazę kryzy blastycznej lub, co ma miejsce częściej, obserwowany jest przebieg trójfazowy, w którym faza kryzy blastycznej poprzedzona jest wystąpieniem fazy akceleracji, zwanej również fazą przyspieszoną. [1, 8] Szacuje się, że ok. 85% pacjentów diagnozowanych jest w fazie przewlekłej i to w tej fazie pacjenci najlepiej reagują na terapię. Faza akceleracji i faza blastyczna stwierdzana bywa u 5 – 10% nowo diagnozowanych pacjentów. [8, 21]

**Faza przewlekła (ang. *chronic phase*).** Podczas tego okresu choroby dochodzi do szybkiej proliferacji złośliwych komórek progenitorowych. Mimo ich dużej ilości, zachowują one zdolność do różnicowania się. Dopiero utrata potencjału różnicującego prowadzi do progresji choroby. [26] Ze względu na powolny rozwój choroby w tym stadium, ponad 40% pacjentów nie wykazuje objawów choroby i diagnozowanych jest przypadkowo podczas rutynowych badań morfologii krwi. [12, 26] W fazie przewlekłej u części pacjentów występują objawy zmęczenia, krwawienia, podwyższona temperatura ciała, utrata wagi oraz uczucie pełności w jamie brzusznej, spowodowane powiększoną śledzioną. Czas trwania fazy przewlekłej wynosi 3 – 5 lat od momentu postawienia diagnozy. [8, 26] W tej fazie zawartość blastów we krwi znajduje się na poziomie 1 – 15%. Obserwuje się zmiany cytogenetyczne charakteryzujące się obecnością chromosomu Philadelphia (Ph+), natomiast brak jest doniesień o wtórnych zmianach cytogenetycznych (np. obecność dodatkowego chromosomu Ph) w fazie przewlekłej. [8]

**Faza przyspieszona (ang. *accelerated phase*).** Nie istnieje uniwersalna definicja tej fazy choroby. [12] Według wytycznych LeukemiaNet diagnozuje się ją, gdy liczba blastów przekroczy 15%, przy równoczesnym zwiększeniu odsetka bazofili powyżej 20% i przetrwałej trombocytopenii niezwiązanej z leczeniem. [25] Objawy kliniczne w fazie akceleracji to wysoka gorączka, uczucie zmęczenia (spowodowane anemią), infekcje, krwawienia. [8, 26] Średni czas trwania fazy akceleracji szacuje się na 18 miesięcy, aczkolwiek czasami dochodzi do nagłego przejścia do fazy kryzy blastycznej w ciągu 6 miesięcy. [26] Według różnych źródeł faza akceleracji może trwać od 6 do 24 miesięcy. [8, 12] Podczas trwania tej fazy oprócz typowych zmian w postaci obecności chromosomu Ph, obserwuje się wtórne zmiany genetyczne związane z obecnością dodatkowego chromosomu Ph, izochromosomu 17q, a także trisomię chromosomu 8 oraz utratę aktywności białek myc oraz p53 (niezbędnych w regulacji komórkowej i indukcji apoptozy). [8]

**Faza kryzy blastycznej (ang. *blast crisis*).** Definicja fazy kryzy blastycznej również nie została ujednoczona, jednakże najczęściej przyjmuje się, iż rozpoczyna się ona, gdy poziom blastów we krwi przekracza 30%, a wtórne efekty cytogenetyczne są takie same jak w fazie akceleracji. [8] Ze względu na zaawansowanie choroby liczba pacjentów diagnozowanych w czasie kryzy blastycznej jest niewielka w porównaniu do wcześniejszych faz. Czas trwania tej fazy określa się na 3–6 miesięcy, po czym następuje zgon. [8, 26] Niektóre źródła określają medianę przeżycia w fazie kryzy blastycznej na 3–9 miesięcy. [12] Wśród objawów klinicznych wymienia się m.in. przewlekłą anemię, krwawienia, potliwość, ból kości, utratę wagi, powiększoną śledzionę, wątrobę i węzły chłonne. [8, 26] W fazie kryzy blastycznej dochodzi do transformacji mieloidalnej, obserwowanej u ok. 50% pacjentów, limfoidalnej u 25% pacjentów oraz transformacji niezróżnicowanej u 25% pacjentów. Obraz kliniczny tej pierwszej podobny jest do ostrej białaczki szpikowej, a tej drugiej do ostrej białaczki limfoblastycznej. Zaobserwowano, że w przypadku transformacji limfoblastycznej chemioterapia pozwala uzyskać większy odsetek remisji oraz dłuższe przeżycie niż w przypadku transformacji mieloidalnej lub niezróżnicowanej. [12]

## 2.7. Czynniki prognostyczne

PBSz może się rozwijać w diametralnie różny sposób i w różnym tempie u pacjentów znajdujących się w tej samej fazie zaawansowania choroby. Niekiedy chorobę przez długi okres udaje się zatrzymać w fazie przewlekłej, natomiast innym razem obserwuje się stosunkowo szybką progresję po kilku miesiącach od diagnozy. Analizy przeżycia pacjentów chorych na PBSz wykazały możliwość prognozowania oczekiwanej długości życia pacjentów na podstawie szeregu czynników, które można określić przed rozpoczęciem leczenia. Dwie najpopularniejsze skale oceniające ryzyko u pacjentów z PBSz (Sokala oraz Hasforda) uwzględniają wiek pacjenta, wyniki oznaczeń morfologicznych oraz wielkość śledziony.

**Skala Sokala** opracowana została na podstawie obserwacji 813 pacjentów z Europy i USA, których leczono w latach 1962 – 1981 za pomocą standardowej chemioterapii. Analiza statystyczna przy zastosowaniu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa wykazała silną korelację pomiędzy szeregiem czynników prognostycznych oraz przeżywalnością. Porównując wyniki analiz jedno- i wieloczynnikowej, wyselekcjonowano zmienne w istotny sposób korelujące ze złą prognozą przeżycia. Należały do nich: wiek, wielkość śledziony, trombocytoza oraz zwiększony odsetek blastów we krwi (Tabela 2). Stwierdzone zależności pomiędzy poszczególnymi czynnikami a śmiertelnością wykorzystano do opracowania algorytmu pozwalającego obliczyć

wartość wskaźnika, na podstawie którego można zakwalifikować pacjenta do jednej z 3 grup rokowniczych różniących się długością przeżycia całkowitego (Tabela 3, Tabela 6). [27] Mediana przeżycia wynosiła 60 miesięcy w grupie charakteryzującej się dobrym rokowaniem oraz 32 miesiące w grupie pacjentów cechujących się złym rokowaniem (

Tabela 7). [27]

**Tabela 2.**  
Wyniki analizy korelacji czynników prognostycznych z przeżywalnością – skala Sokala

Czynnik prognostyczny	Analiza jednoczynnikowa (wartość p)	Analiza wieloczynnikowa (wartość p)	
		uwzględniająca wszystkie zmienne	analiza krokowa
Płeć męska	0,5	0,06	0,09
Starszy wiek	0,02	0,0009	0,001
Powiększenie śledziony	0,000001	0,00003	0,00005
Powiększenie wątroby	0,00001	0,09	0,1
Niższy hematokryt	0,0004	0,7	0,7
Wyższa liczba leukocytów	0,001	0,6	0,6
Wyższa liczba trombocytów	0,001	0,001	0,004
Wyższy % blastów we krwi	0,000001	0,00003	0,000001

**Tabela 3.**  
Algorytm określający prognozę przeżycia w PBSz według skali Sokala

$$\lambda^1(t)/\lambda_0(t) = \text{Exp } 0,01116 \times (\text{wiek} - 43,4) + 0,0345 \times (\text{śledziona} - 7,51) + 0,188 \times [(\text{ilość płytek}/700)^2 - 0,563] + 0,0887 \times (\text{odsetek blastów} - 2,10)$$

**Skala Hasforda** opracowana została w oparciu o dane 1303 pacjentów z PBSz, u których zastosowano interferon  $\alpha$ , biorących udział w 14 różnych badaniach klinicznych. Skala Hasforda, podobnie jak skala Sokala, dzieli pacjentów na 3 grupy rokownicze w zależności od wartości wcześniej wyliczonego współczynnika: grupę o dobrym, pośrednim i złym rokowaniu (

Tabela 6). Wartość współczynnika Hasforda obliczana jest w oparciu o czynniki prognostyczne, dla których wykazano istotną korelację z przeżywalnością zarówno na podstawie analizy jedno-, jak i wieloczynnikowej: wiek pacjenta, wielkość śledziony, liczbę płytek krwi, odsetek blastów we krwi obwodowej, ilość bazofili oraz ilość eozynofili (Tabela 4, Tabela 5). Przydział do poszczególnych grup ryzyka został dokonany w oparciu o długość przeżycia. Mediana całkowitego przeżycia wynosiła 98, 65 oraz 42 miesiące odpowiednio w grupie pacjentów z niskim, średnim i wysokim ryzykiem (

Tabela 7). [28]

**Tabela 4.**  
Wyniki analizy korelacji czynników prognostycznych z przeżywalnością – wg skali Hasforda

Czynnik prognostyczny	Analiza jednoczynnikowa <sup>a</sup>	Analiza wieloczynnikowa <sup>a</sup>
-----------------------	--------------------------------------	--------------------------------------

<b>Wiek &lt;50 r.ż.</b>	≤ 0,0001	≤ 0,0001
<b>Wielkość śledziona</b>	≤ 0,0001	≤ 0,0001
<b>Poziom hemoglobiny</b>	≤ 0,0001	0,6494
<b>Liczba leukocytów</b>	0,0004	0,8864
<b>Odsetek blastów</b>	0,0345	0,0214
<b>Odsetek promielocytów</b>	0,0035	0,8845
<b>Odsetek eozynofili</b>	0,0035	0,0868
<b>Odsetek bazofili &lt;3%</b>	0,0017	0,0835
<b>Liczba płytek krwi &gt;1500 × 10<sup>9</sup>/L</b>	≤ 0,0001	0,0002
<b>Odsetek blastów w szpiku kostnym</b>	0,051	0,0877
<b>Utrata wagi</b>	≤ 0,0001	0,1851
<b>Hepatomegalia</b>	0,0331	0,8450
<b>Odsetek erytoblastów</b>	0,0434	0,8968

a) istotność statystyczna  $2\alpha = 0,1$ .

**Tabela 5.**  
Algorytm określający prognozę przeżycia w PBSz według skali Hasforda

**=0,6666 x wiek** [0 kiedy <50; 1 kiedy ≥50] **+0,0420 x wielkość śledziona** [cm poniżej łuku] **+ 0,0584 x**  
**blasty** [%] **+ 0,0413 x eozynofile** [%] **+ 0,2039 x bazofile** [0 kiedy odsetek bazofili <3%; 1 kiedy ≥3%] **+**  
**1,0956 x ilość płytek** [0 kiedy ilość płytek krwi <1500 × 10<sup>9</sup>/l; 1 kiedy ≥1500 × 10<sup>9</sup>/l] x 1000

**Tabela 6.**  
Klasyfikacja grup rokowniczych według skal Sokala i Hasforda

<b>Rokowanie</b>	<b>Wartość wskaźnika Sokala</b>	<b>Wartość wskaźnika Hasforda</b>
<b>Dobre</b>	<0,8	<780
<b>Pośrednie</b>	0,8 - 1,2	780 – 1480
<b>Złe</b>	>1,2	>1480

**Tabela 7.**  
Charakterystyka oraz wyniki uzyskane w analizie przeżycia dla skal Sokala i Hasforda

	<b>Sokal</b>	<b>Hasford</b>
<b>Liczba pacjentów</b>	813 (Europa: 435; USA: 378)	1303 (Europa: 1228; USA: 0)

<b>Mediana wieku (lata)</b>		43	49
<b>Terapia</b>		Chemioterapia (głównie busulfan)	IFN $\alpha$
<b>Okres badania</b>		1962 – 1981	1985 – 1996
<b>Ryzyko</b>	<b>Niskie</b>	32%	40,6%
	<b>Średnie</b>	41%	44,7%
	<b>Wysokie</b>	27%	14,6
<b>Mediana przeżywalności w poszczególnych grupach ryzyka (mies.)</b>	<b>Niskie</b>	60	98
	<b>Średnie</b>	46	65
	<b>Wysokie</b>	32	42

Od czasu, kiedy opracowano przedstawione wyżej skale oceniające ryzyko pacjentów z PBSz, zaszły diametralne zmiany w metodach leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. Opracowanie i wprowadzenie do obrotu inhibitorów kinaz tyrozynowych niemal całkowicie wyparło dotychczasowe metody leczenia za pomocą standardowej chemioterapii (głównie busulfan) oraz interferonu  $\alpha$ . W wyniku tych zmian prognoza przeżycia pacjentów z PBSz uległa znaczącej poprawie. [12] Z tego też powodu zasadność dalszego stosowania skali Sokala u pacjentów leczonych inhibitorami kinaz tyrozynowych bywa obecnie kwestionowana, a najnowsze doniesienia nie są jednoznaczne. [12] W publikacji Martin 2003 wykazano brak zależności pomiędzy przynależnością do grupy ryzyka wg Sokala a przeżywalnością wolną od progresji u pacjentów leczonych imatynibem po niepowodzeniu IFN $\alpha$ . [29] Z kolei w badaniu IRIS, do którego rekrutowano zdiagnozowanych pacjentów leczonych imatynibem, wykazano silną zależność pomiędzy ryzykiem określonym wg skali Sokala a wystąpieniem CCgR oraz przeżyciem wolnym od progresji. Dla przeżycia ogółem skala Sokala w istotny sposób rozróżniała pacjentów z niskim i wysokim ryzykiem, podczas gdy różnice pomiędzy grupą pacjentów z niskim i średnim przeżyciem nie były istotne statystycznie. Wydaje się, iż stosowane skale oceny ryzyka pacjentów nadal mogą być pomocne w planowaniu strategii leczenia PBSz. [30]

## 2.8. Strategie terapeutyczne

### 2.8.1. Farmakoterapia

Zgodnie z wytycznymi LeukemiaNet, w terapii I linii PBSz aktualnie stosuje się imatynib – inhibitor kinazy tyrozynowej BCR-ABL I generacji, gdyż pozwala on uzyskać lepszą kontrolę choroby i dłuższe przeżycie niż inne terapie farmakologiczne starszej generacji (IFN, cytostatyki), a dzięki mniejszej liczbie powikłań u większości chorych przynosi lepsze efekty niż alloHSCT. Ograniczenie do leczenia

imatynibem dotyczą jedynie oporności na terapię (zarówno pierwotnej, jak i wtórnej) oraz nietolerancji leczenia. Termin oporności pierwotnej odnosi się do pacjentów, u których po 3 miesiącach nie uzyskano odpowiedzi hematologicznej, lub po 6 miesiącach nie uzyskano żadnej z możliwych odpowiedzi cytogenetycznych, lub gdy po roku terapii nie zaobserwowano większej odpowiedzi cytogenetycznej. [2] Zjawisko oporności wtórnej polega na utracie osiągniętej wcześniej odpowiedzi hematologicznej lub odpowiedzi cytogenetycznej. Dotyczy głównie zaawansowanych faz PBSz, a zwłaszcza kryzy blastycznej, gdzie występuje u ok. 70% pacjentów. [23] Wydłużanie się czasu do uzyskania odpowiedzi na imatynib stanowi podstawę do przejściowego zwiększenia dawki leku, a w przypadku stwierdzenia lekooporności, u podstawy której leży mutacja inna niż podstawienie T315I, można zaprzestać podawania imatynibu i rozpocząć leczenie innym inhibitorem kinazy BCR-ABL. Środkami stanowiącymi alternatywę dla imatynibu w przypadku wystąpienia oporności są inhibitory II generacji – nilotynib lub dazatynib. U pacjentów, u których wcześniej prowadzono leczenie hydroksymocznikiem, interferonem alfa lub też wykonano przeszczep szpiku, po czym wystąpiła wznowa choroby, również powinno się zastosować imatynib, a w drugiej kolejności dazatynib lub nilotynib. [2]

Warto jednak wspomnieć, że stosowane dotychczas w II linii terapii PBSz – nilotynib i dazatynib – najprawdopodobniej w najbliższym czasie staną się alternatywą dla imatynibu również u pacjentów nowo zdiagnozowanych. W ostatnich latach opublikowano bowiem wyniki dwóch dużych badań RCT, które wskazują, że zastosowanie nilotynibu oraz dazatynibu w I linii terapii PBSz może przyczynić się do uzyskania większych korzyści zdrowotnych niż stosowanie imatynibu. [31, 32] Oba preparaty zostały dopuszczone do obrotu w pierwszej linii leczenia na terenie Unii Europejskiej oraz USA. [33–36] Dodatkowo, nilotynib uzyskał również pozwolenie na stosowanie u pacjentów z nowo zdiagnozowaną PBSz na terenie Szwajcarii. [37] Opublikowane w ostatnim czasie wytyczne NCCN zalecają stosowanie nilotynibu oraz dazatynibu w I linii leczenia PBSz na równi z imatynibem [38], Komitet ds. Oceny Technologii Medycznych będący ciałem doradczym brytyjskiej organizacji NICE przesłał do konsultacji społecznych projekt rekomendacji, w których zaleca stosowanie nilotynibu jako terapii inicjującej u chorych z PBSz. [39]

Drobnocząsteczkowe inhibitory kinazy BCR-ABL ze względu na swoją skuteczność i dobrą tolerancję zarówno w I, jak i II linii terapii stanowią podstawowe narzędzie w walce z PBSz. Niemniej jednak w szczególnych sytuacjach klinicznych ich stosowanie może być znacząco ograniczone lub mogą wystąpić przeciwwskazania do kontynuowania leczenia. W takich przypadkach pacjenci mogą zostać poddani innym formom terapii farmakologicznej przeciw PBSz, do których należą cytostatyki oraz leki immunomodulujące.

Terapia cytostatykami (busulfan i hydroksymocznik) ma charakter paliatywny, gdyż pozwala wprowadzić na uzyskanie odpowiedzi hematologicznej, ale nie ma wpływu na wydłużenie przeżycia całkowitego. Ze względu na liczne działania niepożądane stosowanie busulfanu stanowi dzisiaj alternatywę wyłącznie dla chorych z opornością na inhibitory kinazy tyrozynowej I i II generacji, u których niemożliwe jest wykonanie przeszczepu szpiku. Hydroksymocznik stosuje się głównie jako

leczenie cytoredukujące, w celu szybkiego zmniejszenia liczby leukocytów, zwykle przed włączeniem inhibitorów kinazy tyrozynowej. [2]

Terapia immunomodulująca z wykorzystaniem IFN u części pacjentów pozwala na uzyskanie odpowiedzi cytogenetycznej oraz wydłuża przeżycie całkowitego, aczkolwiek w mniejszym stopniu niż imatynib. W związku z tym IFN rekomenduje się głównie w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej u kobiet w ciąży i karmiących piersią. [2]

## 2.8.2. Przeszczep komórek krwiotwórczych

Przeszczep komórek krwiotwórczych to inwazyjna metoda leczenia PBSz, która jako jedyna pozwala na całkowite wyleczenie pacjenta. Przed wprowadzeniem do leczenia drobnocząsteczkowych inhibitorów kinazy BCR-ABL przeszczepy komórek krwiotwórczych były leczeniem pierwszego rzutu u chorych w fazie przewlekłej w wieku do 55. roku życia, pod warunkiem posiadania spokrewnionego dawcy szpiku. W sytuacji gdy dawca szpiku nie był spokrewniony z biorcą, górna granica wieku biorcy wynosiła 45 lat, co w przypadku PBSz w istotny sposób redukowało liczbę pacjentów, u których ta metoda mogła być zastosowana. [2] Obecnie uważa się, iż ze względu na wysoką toksyczność chemioterapii stosowanej w ramach przygotowania pacjenta do transplantacji oraz dużym ryzykiem zgonu i licznych powikłań na skutek samej procedury, większe korzyści można uzyskać stosując inhibitory kinazy tyrozynowej. AlloH SCT powinien być natomiast rozważany w przypadku:

- niepowodzenia leczenia inhibitorami kinazy BCR-ABL spowodowanego mutacją T315I,
- zaawansowanych stadiów choroby. [2]

Zabieg polega na transplantacji komórek krwiotwórczych w takiej ilości, aby umożliwić odtworzenie prawidłowego procesu hematopoezy w organizmie pacjenta. Ze względu na pochodzenie przeszczepianych macierzystych komórek krwiotwórczych wyróżnia się trzy rodzaje przeszczepów:

- klasyczny przeszczep komórek szpiku kostnego, który jest wykonywany z użyciem komórek pobranych drogą aspiracji ze szpiku kostnego dawcy,
- przeszczep komórek krwi obwodowej,
- przeszczep komórek krwi pępowinowej pozyskiwanych w trakcie porodu.

Komórki macierzyste posiadają zdolność różnicowania się do innych typów komórek, w tym także do komórek szpiku. Po podaniu dożylnym komórki te zagnieżdżają się i po namnożeniu odpowiadają za odtworzenie funkcji krwiotwórczych szpiku. [40, 41]

Do najczęściej obserwowanych powikłań związanych z przeszczepem szpiku należą:

- powikłania wczesne, związane z toksycznością postępowania przygotowawczego: ciężkie powikłania infekcyjne i krwotoczne związane z okresem głębokiej neutropenii i małopłytkowości bezpośrednio po transplantacji, nudności, wymioty, rumień, utrata owłosienia, zapalenie błony śluzowej, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, zespół niedrożności zatokowej wątroby, rozlane śródmiąższowe zapalenie płuc, zakrzepowa mikroangiopatia,



- powikłania późne, związane z toksycznością postępowania przygotowawczego: azoospermia, zmniejszenie stężenia testosteronu, osłabienie libido, niewydolność jajników, przedwczesne przekwitanie, osteoporoza, niewydolność tarczycy, zaćma, nowotwory wtórne,
- choroba przeszczep-przeciw-gospodarzowi,
- niewydolność/odrzucenie przeszczepu,
- długotrwałe upośledzenie oporności. [40]

## 2.9. Cele terapeutyczne i punkty końcowe wykorzystywane w ocenie skuteczności leczenia PBSz

PBSz jest postępującą chorobą, która w zaawansowanych stadiach wiąże się z obniżeniem jakości życia, a nieleczona nieuchronnie prowadzi do zgonu. Obecnie nie ma możliwości całkowitej eradykacji choroby za pomocą dostępnej farmakoterapii, dlatego też główne cele leczenia skupiają się wokół wydłużenia czasu przeżycia, zmniejszenia śmiertelności oraz poprawy jakości życia chorych. W praktyce klinicznej do oceny skuteczności terapii wykorzystuje się również markery biochemiczne i cytogenetyczne, takie jak uzyskanie remisji hematologicznej, cytogenetycznej lub/i molekularnej. Pomimo że odpowiedzi te są surogatami, to jednak w warunkach klinicznych pozwalają na ocenę czy stosowanie terapii jest skuteczne u danego pacjenta, a co za tym idzie służą do podjęcia decyzji odnośnie dalszego leczenia (kontynuacja terapii lub zmiana na inny rodzaj terapii). [25] Dodatkowo istnieją dowody świadczące, iż uzyskanie odpowiedzi cytogenetycznej w sposób istotny statystycznie koreluje z dłuższym przeżyciem pacjentów (Rozdz. 7).

### 2.9.1. Odpowiedź hematologiczna

Odpowiedź hematologiczna polega na ocenie wartości składników morfotycznych krwi, takich jak liczba leukocytów, płytek krwi, bazofili, mielocytów, promielocytów i mieloblastów, których zwiększona ilość związana jest z nadaktywnością szpiku kostnego.

W zależności od uzyskanych wyników niektóre źródła rozróżniają stopnie nasilenia odpowiedzi hematologicznej. Szczegółowe kryteria uzyskania odpowiedzi opisano w tabeli poniżej (Tabela 8).

**Tabela 8.**  
**Definicje odpowiedzi hematologicznej według wytycznych praktyki klinicznej**

Typ odpowiedzi		Definicja odpowiedzi
<b>Wytyczne LeukemiaNet</b>		
<b>odpowiedź hematologiczna</b>	całkowita (CHR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• WBC &lt;10 x 10<sup>9</sup>/l</li> <li>• bazofile &lt;5%</li> <li>• brak mielocytów, promielocytów, mieloblastów w rozmazie</li> <li>• PLT &lt;450 x 10<sup>9</sup>/l</li> <li>• niewyczuwalna śledziona</li> </ul>
<b>Wytyczne NCCN</b>		
<b>odpowiedź hematologiczna</b>	całkowita (CHR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• normalizacja obrazu krwi obwodowej z WBC&lt;10 x 10<sup>9</sup>/l</li> <li>• PLT &lt;450 x 10<sup>9</sup>/l</li> <li>• brak form niedojrzałych w rozmazie krwi obwodowej</li> <li>• brak objawów choroby z niewyczuwalną śledzioną</li> </ul>
	częściowa (PHR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• normalizacja obrazu krwi obwodowej z WBC&lt;10 x 10<sup>9</sup>/l</li> <li>• PLT &lt;50% wartości wyjściowej, ale &gt;450 x 10<sup>9</sup>/l</li> <li>• obecność form niedojrzałych</li> <li>• splenomegalia ale śledziona pomniejszona o 50% wymiaru wyjściowego</li> </ul>

## 2.9.2. Odpowiedź cytogenetyczna

Odpowiedź cytogenetyczna opiera się na ocenie ilości metafazowych komórek Ph+. Wynik badania cytogenetycznego komórek szpiku lub krwi obwodowej informuje o proporcjach dzielących się komórek nowotworowych do komórek normalnych. W wyniku stosowania inhibitorów BCR-ABL dochodzi do selektywnego zahamowania wzrostu komórek nowotworowych i skierowania ich na drogę apoptozy. Niski odsetek komórek Ph+ lub brak ich detekcji świadczy o skuteczności leczenia, w wyniku którego doszło do częściowego zahamowania rozrostu. Wysoki odsetek komórek Ph+ może stanowić sygnał informujący o oporności nowotworu na stosowaną terapię.

W zależności od uzyskanych wyników wyróżnia się stopnie nasilenia odpowiedzi cytogenetycznej, których szczegółowe kryteria opisano w tabeli poniżej (Tabela 9).

**Tabela 9.**  
**Definicje odpowiedzi cytogenetycznej na podstawie wytycznych praktyki klinicznej**

Typ odpowiedzi		Definicja odpowiedzi
<b>Wytyczne LeukemiaNet</b>		
<b>odpowieź cytogenetyczna</b>	całkowita (CCgR)	brak Ph+ w metafazie
	częściowa (PCgR)	1%–35% Ph+ w metafazie
	mniejsza (mCgR)	36%–65% Ph+ w metafazie
	minimalna (minCgR)	66%–95% Ph+ w metafazie
	brak (noCgR)	>95% Ph+ w metafazie
<b>Wytyczne NCCN</b>		
<b>odpowieź cytogenetyczna</b>	całkowita (CCgR)	brak Ph+ w metafazie
	większa (MCgR)/ (całkowita + częściowa)	0%–35% Ph+ w metafazie
	częściowa (PCgR)	1%–34% Ph+ w metafazie
	mniejsza (mCgR)	35%–90% Ph+ w metafazie

### 2.9.3. Odpowiedź molekularna

Odpowiedź molekularna polega na ocenie ilościowej transkryptu BCR-ABL przy użyciu metody PCR lub FISH w komórkach szpiku lub krwi obwodowej. Najczęściej uzyskane wartości odpowiedzi molekularnej podaje się jako stosunek ilości transkryptu zmutowanego genu BCR-ABL do transkryptu naturalnego genu ABL lub jako redukcję poziomu transkryptu BCR-ABL w stosunku do wartości standardowej, wyrażoną w skali logarytmicznej. Jako standardową wartość referencyjną przyjęto średni wyjściowy poziom transkryptu BCR-ABL z badania IRIS.

Metody służące do oceny odpowiedzi molekularnej należą do najczulszych, dlatego też ten rodzaj remisji służy powszechnie do oceny skuteczności w badaniach klinicznych nowych leków, a także w praktyce klinicznej (Tabela 10).

**Tabela 10.**  
Definicje odpowiedzi molekularnej na podstawie wytycznych praktyki klinicznej

Typ odpowiedzi		Definicja odpowiedzi
<b>Wytyczne LeukemiaNet</b>		
<b>odpowieź molekularna</b>	całkowita (CMR)	niewykrywalne BCR-ABL mRNA za pomocą PCR w dwóch kolejnych oznaczeniach o odpowiedniej jakości (czułość $>10^4$ )
	większa (MMR)	stosunek BCR-ABL do ABL $<0,1\%$
<b>Wytyczne NCCN</b>		
<b>odpowieź molekularna</b>	całkowita (CMR)	niewykrywalne BCR-ABL mRNA za pomocą technik PCR
	większa (MMR)	$\geq 3$ log redukcja BCR-ABL mRNA

Ze względu na dostępność coraz bardziej czułych metod ilościowej oceny poziomu transkryptu BCR-ABL oraz konieczność ujednoczenia sposobu raportowania remisji molekularnej, wprowadzono następujące definicje poszczególnych stopni odpowiedzi molekularnej: [42]

**Większa odpowiedź molekularna (MMR):** zdefiniowana jako  $\geq 3$  log redukcję poziomu BCR-ABL w stosunku do międzynarodowego standardu, co jest jednoznaczne z wartością  $\leq 0,1\%$  dla stosunku transkryptu BCR-ABL do transkryptu genu ABL w badaniu IRIS.

**Całkowita odpowiedź molekularna (CMR):** stanowi głębszy poziom odpowiedzi od MMR, wyróżnia się następujące stopnie jej nasilenia:

- **CMR<sup>4</sup>:** zdefiniowana jako  $\geq 4$  log redukcję poziomu BCR-ABL w stosunku do międzynarodowego standardu, co jest jednoznaczne z wartością  $\leq 0,01\%$  dla stosunku transkryptu BCR-ABL do transkryptu genu ABL w badaniu IRIS.
- **CMR<sup>4,5</sup>:** stanowi najgłębszy z ocenianych stopni odpowiedzi molekularnej i graniczy z progami detekcji transkryptu BCR-ABL. Odpowiedź ta zdefiniowana jest jako  $\geq 4,5$  log redukcja poziomu BCR-ABL w stosunku do międzynarodowego standardu, co jest jednoznaczne z wartością  $\leq 0,0032\%$  dla stosunku transkryptu BCR-ABL do transkryptu genu ABL w badaniu IRIS.

**Tabela 11.**  
Definicja poszczególnych stopni odpowiedzi molekularnej w skali międzynarodowej.

Rodzaj odpowiedzi molekularnej	Definicja punktu końcowego	
	Redukcja poziomu BCR-ABL w stosunku do międzynarodowego standardu	Stosunek transkryptu BCR-ABL do transkryptu ABL w badaniu IRIS
<b>MMR</b>	$\geq 3$ log	$\leq 0,1\%$
<b>CMR<sup>4</sup></b>	$\geq 4$ log	$\leq 0,01\%$
<b>CMR<sup>4,5</sup></b>	$\geq 4,5$ log	$\leq 0,0032\%$

### 3. WYTYCZNE POSTĘPOWANIA U PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ BIAŁACZKĄ SZPIKOWĄ

Przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie wybranych elektronicznych baz informacji medycznej za pomocą strategii wyszukiwania ukierunkowanej na identyfikację wytycznych praktyki klinicznej (Rozdz. 16.1). Odnaleziono 6 opracowań zawierających wytyczne lub rekomendacje dotyczące leczenia przewlekłej białaczki szpikowej:

- zalecenia LeukemiaNet, opublikowane w 2010 roku,
- zalecenia NCCN z 2011 roku,
- zalecenia brytyjskiego NICE z roku 2003,
- zalecenia kanadyjskiej grupy CCGM-CML z 2006 roku,
- zalecenia australijskie, opublikowane w portalu Medicare Australia – aktualne na 2010 rok.

Analizowane dokumenty zawierają dane dotyczące kryteriów leczenia i opieki nad chorymi na PBSz oraz monitorowania skuteczności terapii. Obejmują również rekomendacje odnośnie terapii podstawowej PBSz, leczenia powikłań, głównie toksyczności hematologicznej, zdarzeń żołądkowo-jelitowych, toksyczności wątrobowej oraz postępowania w przypadku wystąpienia lekooporności. Najbardziej kompleksowe wytyczne, w których uwzględniono definicje faz PBSz, wskazania dotyczące postępowania z pacjentem oraz kryteria i podział odpowiedzi na leczenie, zostały zawarte w dokumentach opublikowanych przez LeukemiaNet oraz NCCN. Pozostałe zalecenia w dużej mierze opierają się na publikacjach LeukemiaNet i/lub NCCN. Rekomendacje i zalecenia LeukemiaNet zostały również przyjęte przez Stowarzyszenie Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek, a zatem należy je uznać za aktualnie obowiązujące również w Polsce. [43, 44]

#### 3.1. Wytyczne LeukemiaNet

Pierwsze europejskie wytyczne, przygotowane przez panel ekspertów LeukemiaNet opierające się na doniesieniach naukowych oraz doświadczeniu klinicznym ukazały się w 2006 roku. W kolejnych latach, wraz z pojawianiem się nowych doniesień naukowych, podlegały one uzupełnieniu i aktualizacji. Obecnie obowiązujące wytyczne zostały zaktualizowane w 2010 roku. [25, 45]

##### Wytyczne dotyczące farmakoterapii

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami I linią terapii w fazie przewlekłej PBSz powinien być imatynib w dawce 400 mg raz dziennie. W przypadkach nietolerancji, suboptymalnej odpowiedzi, a także w razie braku odpowiedzi na leczenie alternatywę terapeutyczną stanowią dazatynib lub nilotynib. Dodatkowo, w przypadku wystąpienia suboptymalnej odpowiedzi na leczenie imatynibem, możliwe jest zastosowanie jego większych dawek. Wybór optymalnej opcji terapeutycznej można rozważyć

w oparciu o analizę mutacji genetycznych. Skuteczne leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych nie powinno być przerywane. Dawka leków nie powinna być zmniejszana poniżej zalecanej przy braku działań niepożądanych. U kobiet w ciąży oraz pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania imatynibu zalecana jest terapia IFN $\alpha$ . Hydroksymocznik w leczeniu PBSz może być używany u pacjentów z ogólnymi przeciwwskazaniami do stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej lub krótkoterminowo (przed rozpoczęciem terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej), jako terapia cytoredukcyjna. [25, 45]

### **Wytyczne dotyczące przeszczepu komórek krwiotwórczych**

Allogeniczny przeszczep szpiku zalecany jest u chorych w przełomie blastycznym lub w fazie akceleracji oraz u osób z progresją do zaawansowanej fazy choroby, a także z mutacją T315I, którzy nie odpowiadają na żaden z dostępnych obecnie inhibitorów kinazy tyrozynowej. Allogeniczny przeszczep szpiku powinien być wykonany również u chorych z suboptymalną odpowiedzią na leczenie dazatynibem lub nilotynibem. Przed wykonaniem allogenicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych u pacjentów w fazie akceleracji lub w fazie przełomu blastycznego, nieleczonych dotychczas inhibitorami kinazy tyrozynowej zaleca się wstępną terapię imatynibem (600-800 mg/dzień), dazatynibem lub nilotynibem, a u pacjentów opornych na imatynib wyłącznie terapię inhibitorami II generacji. [25, 45]

## **3.2. Wytyczne NCCN**

W 2011 roku amerykańskie stowarzyszenie ośrodków badawczych zajmujących się tematyką nowotworów (NCCN) wydało rekomendacje dotyczące leczenia pacjentów z PBSz, opracowane w oparciu o najbardziej aktualne doniesienia naukowe. Zgodnie z tymi zaleceniami w leczeniu I linii PBSz można stosować jeden z trzech dostępnych inhibitorów kinazy tyrozynowej: imatynib w dawce 400 mg na dobę, nilotynib w dawce 300 mg podawany dwa razy na dobę lub dazatynib w dawce 100 mg podawany raz na dobę. Wytyczne zaznaczają również, iż nilotynib oraz dazatynib mogą być szczególnie korzystne jako terapie inicjujące u pacjentów z wysokim poziomem ryzyka w skali Sokala lub Hasforda. Wyższa dawka imatynibu (800 mg na dobę) nie jest rekomendowana jako terapia I linii.

W przypadku wystąpienia suboptymalnej odpowiedzi NCCN zaleca kontynuację terapii dazatynibem lub nilotynibem według dotychczasowego schematu dawkowania, natomiast pacjenci przyjmujący imatynib powinni rozpocząć przyjmowanie leku w wyższej dawce (400 mg na dwa razy dobę) lub zmienić dotychczasową terapię na inhibitor kinazy tyrozynowej II generacji. W przypadku nieskuteczności leczenia I linii NCCN rekomenduje zastosowanie nilotynibu lub dazatynibu jako alternatywy dla imatynibu. U pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie dazatynibem bądź nilotynibem wytyczne zalecają zmianę terapii na alternatywny inhibitor kinazy tyrozynowej II generacji. Nilotynib oraz dazatynib są również zalecane przez NCCN w przypadku progresji do zaawansowanych faz choroby, przy czym w przypadku kryzy blastycznej leczenie za pomocą inhibitorów kinazy tyrozynowej powinno być skojarzone z chemioterapią.

Allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych nie jest zalecany we wczesnych fazach choroby u osób dotąd nieleczonych za pomocą inhibitorów kinazy tyrozynowej. Transplantację powinno się natomiast wykonać u pacjentów ze stwierdzoną mutacją T315I, w przypadku progresji choroby do fazy przyspieszonej w zależności od skuteczności leczenia farmakologicznego oraz u wszystkich osób po progresji do kryzy blastycznej. Wytyczne NCCN sugerują również rozważenie włączenia pacjenta do programu badawczego w przypadku niepowodzenia leczenia za pomocą aktualnie zarejestrowanych inhibitorów kinazy tyrozynowej lub w przypadku progresji do zaawansowanych faz choroby. [38]

### 3.3. Wytyczne NICE

W 2003 roku NICE wydał rekomendację zalecającą stosowanie imatynibu jako terapii I linii u chorych z PBSz w fazie przewlekłej. W dokumencie tym wskazano, że imatynib stanowi opcję terapeutyczną dla pacjentów z nowo rozpoznaną PBSz w fazie akceleracji lub przełomu blastycznego, a także u pacjentów z progresją z fazy przewlekłej do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego, wcześniej nieleczonych imatynibem. U pacjentów przyjmujących IFN $\alpha$  jako leczenie I linii zmianę na imatynib należy podjąć w oparciu o dane dotyczące odpowiedzi i tolerancji pacjenta na wcześniejsze leczenie. [46]

W 2011 roku Komitet ds. Oceny Technologii Medycznych, będący organem doradczym w ramach NICE, przedstawił do konsultacji społecznych projekt nowych rekomendacji dotyczących leczenia I-liniowego PBSz. Zgodnie z tym projektem zaleca się rozpoczęcie leczenia fazy przewlekłej PBSz u pacjentów z nowo zdiagnozowaną chorobą od standardowej dawki imatynibu (400 mg raz na dobę) lub nilotynibu (300 mg dwa razy na dobę). Jednocześnie w tym samym dokumencie NICE nie rekomenduje stosowania dazatynibu w I linii leczenia fazy przewlekłej PBSz. [39]

W opublikowanych przez NICE w styczniu 2012 wytycznych nilotynib, jako jedyna oceniana interwencja farmakologiczna, jest zalecany w leczeniu PBSz w fazach przewlekłej oraz przyspieszonej po stwierdzeniu wystąpienia oporności lub nietolerancji na imatynib w standardowej dawce. Tym samym stosowanie zwiększonych dawek imatynibu lub leczenie dazatynibem nie jest rekomendowane przez NICE w wymienionym wskazaniu. [47]

### 3.4. Wytyczne kanadyjskie

Wytyczne kanadyjskie z 2006 roku, opracowane przez Canadian Consensus Group of the Management of Chronic Myeloid Leukemia (CCGM-CML), jako jedyne w terapii I linii PBSz rekomendują wykonanie allogenicznego HSCT u nowo zdiagnozowanych pacjentów, którzy z medycznego punktu widzenia kwalifikują się do transplantacji i dokonają takiego wyboru terapeutycznego po zapoznaniu ich z korzyściami i ryzykiem takiego zabiegu. Natomiast imatynib zalecają u:

- pacjentów z nowo rozpoznaną PBSz którzy nie zdecydowali się na transplantację jako opcję terapeutyczną I rzutu lub bez zgodnego dawcy przeszczepu,
- pacjentów leczonych IFN $\alpha$  z/bez cytarabiny, u których wystąpiła nietolerancja terapii,
- pacjentów leczonych IFN $\alpha$  z odpowiedzią mniejszą niż CCgR.

Dawka imatynibu powinna być dostosowana do stopnia zaawansowania choroby, stąd w fazie przewlekłej zaleca się stosowanie dawki 400 mg na dobę, w fazie akceleracji 600 mg na dobę, a w fazie kryzy blastycznej całkowitą dzienną dawkę 800 mg. Niepowodzenie terapii imatynibem definiowane jako brak odpowiedzi CHR, MCgR, CCgR lub MMR odpowiednio po 3, 12, 18 i 24 miesiącach leczenia, jest wskazaniem do zwiększenia dawki leku do 800 mg na dobę lub przeprowadzenia allogenicznego HSCT. U wszystkich pacjentów z progresją choroby do faz zaawansowanych kanadyjska grupa ekspertów rekomenduje allogeniczny HSCT, a gdy wykonanie transplantacji jest niemożliwe, zaleca zwiększenie dawki imatynibu, terapię IFN z/bez cytarabiny (u pacjentów z opornością na imatynib), hydroksymocznikiem albo busulfanem (u pacjentów z przeciwwskazaniami do IFN), a także rozważenie udziału w prowadzonych badaniach klinicznych. Pacjenci, u których lekiem I linii w leczeniu PBSz był IFN, powinni kontynuować dotychczasową terapię pod warunkiem wystąpienia odpowiedzi CCgR i braku nietolerancji leczenia. [48]

### 3.5. Wytyczne australijskie

Wytyczne australijskie, opublikowane na portalu MediCare Australia, dotyczą wskazań farmakoterapii przeciw PBSz. W leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej rekomenduje się stosowanie imatynibu, nilotynibu oraz dazatynibu. Zgodnie z rejestracją imatynib może być stosowany w I linii leczenia we wszystkich fazach PBSz. [49] Nilotynib i dazatynib zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi należy stosować w terapii pacjentów, u których nie powiodło się leczenie imatynibem [50, 51].

### 3.6. Podsumowanie

Według starszych wytycznych (opublikowanych do 2010 roku) terapię I linii w PBSz powinien stanowić imatynib w dawce 400 mg raz dziennie, natomiast inhibitory kinazy tyrozynowej II generacji (dazatynib i nilotynib) oraz imatynib w zwiększonej dawce (maksymalnie 800 mg) zaliczane były do terapii II linii.

Według najświeższych wytycznych, opublikowanych przez NCCN w 2011 roku, w I linii leczenia PBSz zalecane są imatynib w dawce 400 mg raz dziennie, dazatynib w dawce 100 mg raz dziennie lub nilotynib w dawce 300 mg dwa razy dziennie. W przypadku niepowodzenia leczenia I linii wytyczne zalecają wprowadzenie inhibitora kinazy tyrozynowej II generacji (gdy terapią I linii był imatynib) lub zmianę leczenia na alternatywny inhibitor kinazy tyrozynowej II generacji (gdy terapię I linii stanowił inhibitor kinazy tyrozynowej II generacji).



W projekcie wytycznych przedstawionych w 2011 roku do konsultacji społecznych przez NICE w leczeniu I linii jako zalecane opcje terapeutyczne wskazano imatynib w dawce 400 mg oraz nilotynib w dawce 300 mg dwa razy dziennie. Nie zalecono natomiast stosowania dazatynibu w tym wskazaniu.

Pozostałe metody farmakoterapii, takie jak interferon  $\alpha$  oraz klasyczna chemioterapia, nie są zalecane w leczeniu I linii PBSz, lecz mogą być stosowane w wąskiej populacji pacjentów, u których występują przeciwwskazania do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej lub zastosowane leczenie nie daje oczekiwanych efektów. Mogą być również stosowane w leczeniu paliatywnym. IFN zalecany jest u pacjentek w ciąży lub karmiących piersią, natomiast leczenie hydroksymocznikiem może być prowadzone krótkoterminowo w celu normalizacji poziomu leukocytów przed wdrożeniem leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej. Przeszczep komórek krwiotwórczych według wytycznych nie powinien być stosowany jako terapia I linii, jednak zalecany jest w przypadku progresji do faz zaawansowanych oraz w przypadku braku lub suboptymalnej odpowiedzi.

Szczegółowe zestawienie zaleceń wydanych przez poszczególne organizacje znajduje się w Rozdz. 16.3.

## 4. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW

### 4.1. Nilotynib (Tasigna)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** ATC: L01XE08, inhibitor kinazy białkowej. [52]

**Mechanizm działania:** nilotynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej ABL onkoproteiny BCR-ABL w liniach komórkowych oraz w pierwotnych komórkach białaczki z chromosomem Ph(+). Charakteryzuje się wysokim powinowactwem do miejsca wiązania ATP. Hamuje niezmutowane białko BCR-ABL oraz wykazuje aktywność wobec większości zmutowanych form BCR-ABL z opornością na imatynib. Nilotynib selektywnie hamuje proliferację i indukuje apoptozę w liniach komórkowych i w pierwotnych komórkach z obecnym chromosomem Philadelphia u pacjentów z PBSz. Wykazuje brak działania lub słabe działanie wobec większości badanych kinaz białkowych, w tym Src, z wyjątkiem receptorów kinaz PDGF, Kit i Ephrin, które hamuje w stężeniach osiągalnych po doustnym podaniu. [52]

**Wskazania do stosowania:** w krajach Unii Europejskiej, Szwajcarii oraz USA nilotynib jest zarejestrowany do leczenia osób dorosłych z nowo zdiagnozowaną, przewlekłą białaczką szpikową z Ph+ w fazie przewlekłej, a także w przypadku wystąpienia oporności lub nietolerancji na wcześniejsze leczenie, w tym również leczenie imatynibem. [35, 37, 52, 53]

**Dawkowanie i czas trwania terapii:** nilotynib dostępny jest w formie doustnej. U pacjentów nowo zdiagnozowanych stosuje się dawkę 300 mg 2 razy na dobę, natomiast w II linii terapii, tj. w przypadku oporności lub nietolerancji na imatynib, zalecaną dawką jest 400 mg 2 razy na dobę. [52] Produktu leczniczego nie należy przyjmować w trakcie posiłków. Leczenie należy kontynuować dopóki przynosi ono korzyść kliniczną dla pacjenta. W przypadku neutropenii lub trombocytopenii niezwiązanej z chorobą podstawową należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu lub zmniejszenie dawki. W przypadku istotnej ciężkiej lub umiarkowanej toksyczności niehematologicznej leczenie należy przerwać. Po ustąpieniu objawów toksyczności można wznowić podawanie leku w dawce 400 mg raz na dobę, a w uzasadnionych przypadkach można powrócić do dawki 300 mg dwa razy na dobę u pacjentów nowo zdiagnozowanych oraz do dawki 400 mg dwa razy na dobę u pacjentów z opornością lub nietolerancją leczenia imatynibem. Przy wzroście aktywności lipazy w surowicy lub wzroście stężenia bilirubiny do stopnia 3/4 oraz zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych dawkę należy zmniejszyć do 400 mg raz na dobę lub przerwać leczenie. [52]

Nilotynib nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 r.ż. [52]

**Działania niepożądane:** do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem nilotynibu bez względu na linię leczenia i stopień zaawansowania choroby należą zdarzenia związane z zahamowaniem czynności szpiku kostnego (neutropenia, trombocytopenia, anemia).

Pozostałe działania niepożądane, występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów, zestawiono poniżej z uwzględnieniem linii leczenia.

I linia leczenia: niehematologiczne działania niepożądane, określane jako bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), to: bóle głowy, nudności, wysypka, świąd, ból mięśni, zmęczenie. Do częstych działań niepożądanych ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ) należą: zaparcia, biegunka, wymioty, bóle w nadbrzuszu, bóle w jamie brzusznej, łysienie, suchość skóry, ból stawów, skurcze mięśni, osłabienie, obrzęki obwodowe, zapalenie mieszków włosowych, brodawczak skóry, hipokalemia, cukrzyca, hipercholesterolemia, hiperlipidemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, jadłowstręt, bezsenność, zawroty głowy, niedoczulica, swędzenie oczu, zapalenie spojówek, suchość oka, zawroty głowy, wydłużenie odcinka QT w zapisie EKG, kołatania serca, nadciśnienie, uderzenia gorąca, duszność, kaszel, rozdęcie jamy brzusznej, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, niestrawność, wzdęcia, zaburzenia czynności wątroby, rumień, nadmierna potliwość, siniaki, trądzik, zapalenie skóry, nocne poty, ból kości, ból kończyn, ból pleców, gorączka, ból w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, zwiększenie amylazy we krwi, zwiększenie aktywności alkalicznej fosfatazy, zwiększenie masy ciała.

II linia leczenia: bardzo częste działania niepożądane ( $\geq 1/10$ ) to: ból głowy, nudności, zaparcia, biegunka, wysypka, świąd, zmęczenie. Częste działania niepożądane ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ) to: jadłowstręt, wymioty, ból w nadbrzuszu, ból brzucha, łysienie, suchość skóry, rumień, bóle mięśniowe, ból stawów, kurcze mięśni, ból kości, ból kończyn, osłabienie, obrzęki obwodowe. [52]

Szczegółowe dane dotyczące pozostałych działań niepożądanych (tj. występujących u mniej niż 5% leczonych) dostępne są w ChPL, dołączonej do niniejszej analizy. [52]

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu. [52]

**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** stosowanie preparatu Tasigna wiąże się z możliwością wystąpienia: zahamowania czynności szpiku, wydłużenia odstępu QT, nagłego zgonu. Podczas przyjmowania leku należy rozważyć możliwe interakcje preparatu z innymi lekami. Takie czynniki jak rodzaj przyjmowanego pokarmu, czynności wątroby, przebyte wycięcie żołądka mogą mieć wpływ na biodostępność leku. Produktu nie należy stosować u chorych z nietolerancją laktozy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. W przypadku zwiększenia aktywności lipaz w surowicy należy przerwać leczenie w celu wykluczenia zapalenia trzustki. [52]

**Status rejestracyjny:** w dniu 19 listopada 2007 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację nilotynibu na terenie całej Unii Europejskiej pod nazwą handlową Tasigna do leczenia pacjentów z opornością lub nietolerancją wcześniejszego leczenia, natomiast w dniu 23 grudnia 2010 roku Komisja Europejska wydała również zezwolenie na stosowanie preparatu Tasigna w I linii leczenia

PBSz. [35] W dniu 17 czerwca 2010 roku FDA wydała zgodę na rejestrację nilotynibu na terenie USA u pacjentów z nowo zdiagnozowaną PBSz w fazie przewlekłej (I linia leczenia). [54]

## 4.2. Imatynib (Glivec)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** ATC: L01XE01, inhibitor kinazy tyrozynowej. [55]

**Mechanizm działania:** imatynib jest silnym inhibitorem kinazy białkowo-tyrozynowej BCR-ABL *in vitro* oraz *in vivo*. Wybiórczo wywołuje apoptozę oraz hamuje proliferację w komórkach linii BCR-ABL, jak i w komórkach białaczkowych pobranych od pacjentów z PBSz z obecnością Ph<sup>+</sup> oraz pobranych od pacjentów z OBL z obecnością Ph<sup>+</sup>. Imatynib, jako inhibitor receptorów kinaz tyrozynowych płytkopochodnego czynnika aktywacji (PDGF-R) i czynnika komórek pnia (SCF), hamuje procesy komórkowe, do aktywacji których konieczne są PDGF i SCF. Imatynib hamuje ścieżkę transdukcji sygnału oraz proliferację komórek zależną od zaburzonej regulacji aktywności PDGF-R i kinazy ABL. [55]

**Wskazania do stosowania:** imatynib zarejestrowano do leczenia dzieci, młodzieży oraz dorosłych z nowo rozpoznaną PBSz z chromosomem Philadelphia, których nie zakwalifikowano do zabiegu transplantacji szpiku kostnego jako leczenia pierwszorazowego lub u których stwierdzono nieskuteczność terapii IFN $\alpha$ . Imatynib można również stosować u pacjentów w fazie akceleracji i kryzy blastycznej. Dodatkowo imatynib został zarejestrowany do leczenia dorosłych z:

- nowo rozpoznaną OBL z chromosomem Philadelphia w skojarzeniu z chemioterapią,
- nawracającą lub oporną na leczenie OBL w monoterapii,
- zespołami mielodysplastycznymi/mieloproliferacyjnymi związanymi z rearanżacją genu PDGF-R,
- zaawansowanym zespołem hipereozynofilowym i/lub przewlekłą białaczką eozynofilową z rearanżacją FIP1L1-PDGFR $\alpha$ ,
- ze złośliwymi, nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi, Kit (CD117)-dodatnimi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST),
- istotnym ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia Kit (CD117)-dodatnich nowotworów (GIST) – leczenie adjuwantowe,

nieoperacyjnymi, guzowatymi włókniami mięsaka skóry (DFSP) oraz pacjentów z nawracającymi i/lub przerzutami DFSP, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego. [55]

**Dawkowanie i czas trwania terapii:** podstawowa dawka imatynibu u dorosłych wynosi 400 mg/dobę w fazie przewlekłej oraz 600 mg/dobę w fazie akceleracji i przełomu blastycznego. Natomiast u dzieci  $\geq 2$  lat we wszystkich fazach choroby należy stosować dawkę 340 mg/m<sup>2</sup> p.c. na dobę, przy czym nie zaleca się przekraczania całkowitej dawki 800 mg. Produkt może być podawany raz dziennie lub w dwóch dawkach podzielonych. W przypadku postępu choroby (na każdym jej etapie), braku zadowalającej odpowiedzi hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach terapii, braku odpowiedzi

cytogenetycznej po 12 miesiącach terapii lub utraty uprzednio osiągniętej odpowiedzi hematologicznej i/lub odpowiedzi cytogenetycznej można rozważyć zwiększenie dawki. Dopuszcza się zwiększenie dawki leku u pacjentów, u których nie występują poważne działania niepożądane (w tym poważna neutropenia lub trombocytopenia niespowodowana białaczką). U dorosłych z PBSz w fazie przewlekłej dawka leku może zostać zwiększona z 400 mg do 600 mg lub 800 mg na dobę, a u osób w fazie akceleracji lub przełomu blastycznego z 600 mg do 800 mg na dobę. U dzieci (we wszystkich fazach choroby) dawka leku powinna być zwiększona z 340 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę do 570 mg/m<sup>2</sup> pc, przy czym nie powinno się przekraczać dawki 800 mg/dobę. [55]

**Działania niepożądane:** do najczęstszych należą: neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, ból głowy, nudności, biegunka, wymioty, niestrawność, ból brzucha, obrzęk okołoczołowy, zapalenie skóry, wypryski lub wysypka, skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle stawów, zatrzymanie płynów, obrzęk, uczucie zmęczenia, zwiększenie masy ciała. Natomiast do często obserwowanych należą: pancytopenia, neutropenia z gorączką, jadłowstręt, bezsenność, zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, niedoczulica, obrzęk powiek, nasilone łzawienie, krwotok spojówkowy, zapalenie spojówek, suchość oka, nieostre widzenie, zaczerwienie twarzy, krwotok, duszności, krwawienie z nosa, kaszel, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, świąd, obrzęk twarzy, sucha skóra, rumień, łysienie, poty nocne, reakcja nadwrażliwości na światło, obrzęk stawów, osłabienie, gorączka, obrzęk tkanki podskórnej, dreszcze, zesztynienie mięśni, zmniejszenie masy ciała. [55]

Szczegółowe dane dotyczące pozostałych działań niepożądanych dostępne są w ChPL dołączonej do niniejszej analizy. [55]

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu. [55]

**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** stosowanie preparatu Glivec wiąże się z możliwością wystąpienia: niedoczynności tarczycy u pacjentów po usunięciu gruczołu tarczowego, uszkodzenia wątroby, zahamowania czynności szpiku, wystąpienia znacznego zatrzymania płynów (zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku oraz chorobą serca w wywiadzie). Takie czynniki jak funkcjonowanie wątroby i nerek mogą mieć wpływ na biodostępność leku. Podczas przyjmowania leku należy rozważyć ponadto możliwe interakcje preparatu z innymi lekami. [55]

**Status rejestracyjny:** w dniu 7 listopada 2001 roku Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację imatynibu na terenie całej Unii Europejskiej w formie kapsułek 50 mg i 100 mg. Natomiast w dniu 11 listopada 2003 roku wydano zgodę na dopuszczenie do obrotu imatynibu w postaci tabletek powlekanych 100 mg i 400 mg. Dla wszystkich form produktu leczniczego imatynib pozwolenie odnowiono 7 listopada 2006 roku. W Polsce imatynib dostępny jest pod nazwą handlową Glivec. [55]

### 4.3. Dazatynib (Sprycel)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** ATC: L01XE06, leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy proteinowej. [56]

**Mechanizm działania:** dazatynib jest silnym, subnanomolarnym inhibitorem kinazy BCR-ABL i rodziny kinaz Src oraz innych wybranych kinaz, takich jak c-kit, kinazy receptora efryny i receptora PDGF $\beta$ . Dazatynib łączy się zarówno z nieaktywną, jak i aktywną postacią enzymu BCR-ABL. [56]

**Wskazania do stosowania:** w krajach Unii Europejskiej oraz USA dazatynib został zarejestrowany do leczenia osób dorosłych z nowo zdiagnozowaną, przewlekłą białaczką szpikową z Ph+ w fazie przewlekłej lub cierpiących na przewlekłą białaczkę szpikową we wszystkich fazach choroby, w przypadku gdy wystąpiła oporność lub nietolerancja wcześniejszej terapii, w tym terapii zawierającej imatynib. Preparat może być również stosowany u dorosłych z OBL z obecnością chromosomu Philadelphia oraz limfoblastyczną postacią przełomu blastycznego PBSz, gdy wystąpiła oporność lub nietolerancja na wcześniej zastosowane leczenie. [56]

**Dawkowanie i czas trwania terapii:** podawany doustnie, niezależnie od posiłków, o stałej porze – rano lub wieczorem. W przewlekłej fazie PBSz, w tym również u pacjentów nowo zdiagnozowanych, zalecana dawka wynosi 100 mg raz na dobę. Natomiast w fazie akceleracji oraz mieloblastycznej lub limfoblastycznej postaci przełomu blastycznego dawka początkowa wynosi 140 mg raz na dobę. Leczenie dazatynibem prowadzi się do momentu wystąpienia progresji choroby lub nietolerancji leczenia. Nieznane są skutki zaprzestania leczenia po uzyskaniu przez pacjenta całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy rozważyć zastosowanie przerw w podawaniu, obniżenie dawki lub zakończenie terapii w oparciu o zalecenia zawarte w ChPL. [56]

Dazatynib nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 r.ż. [56]

**Działania niepożądane:** Do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem dazatynibu bez względu na linię leczenia należą zdarzenia związane z zahamowaniem czynności szpiku kostnego (neutropenia, trombocytopenia, anemia). Pozostałe działania niepożądane z uwzględnieniem linii leczenia zestawiono poniżej.

I linia leczenia: najczęściej raportowanymi działaniami niepożądany są: retencja płynów (w tym wysięk w jamie opłucnej), biegunka, bóle głowy, wysypka, bóle kostno-mięśniowe, nudności, zmęczenie, ból mięśni, wymioty, zapalenie mięśni.

II linia leczenia: do najczęściej występujących działań niepożądanych należą: retencja płynów (w tym wysięk w jamie opłucnej), biegunka, bóle głowy, nudności, wysypki skórne, duszność, krwawienie, zmęczenie, bóle kostno-mięśniowe, zakażenie, wymioty, kaszel, ból brzucha, gorączka, gorączka neutropeniczna.

Szczegółowe dane dotyczące występowania pozostałych działań niepożądanych (raportowanych bez względu na linię leczenia) dostępne są w ChPL dołączonej do niniejszej analizy. [56]

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu. [56]

**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** stosowanie preparatu Sprycel wiąże się z możliwością wystąpienia: zahamowania czynności szpiku kostnego, krwawień (w tym z przewodu pokarmowego i do ośrodkowego układu nerwowego), retencji płynów, wydłużenia odcinka QT oraz innych zdarzeń niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym, jak: zastoinowa niewydolność serca, zaburzenia czynności serca, zawał serca zakończony zgonem. Podczas przyjmowania leku należy rozważyć możliwe interakcje preparatu z innymi lekami. Produktu nie należy stosować u chorych z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy. [56]

**Status rejestracyjny:** Komisja Europejska wydała zgodę na rejestrację dazatynibu na terenie całej Unii Europejskiej pod nazwą handlową Sprycel do leczenia PBSz z opornością lub nietolerancją wcześniejszego leczenia w dniu 20 listopada 2006 roku [56] oraz do leczenia I linii PBSz w dniu 8 grudnia 2010 roku. [36] W dniu 28 października 2010 roku FDA wydała zgodę na stosowanie dazatynibu na terenie USA u pacjentów z nowo zdiagnozowaną PBSz w fazie przewlekłej (I linia leczenia). [57]

## 4.4. Interferon

### 4.4.1. Interferon $\alpha$ (Alfaferone)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** ATC: L03AB01, interferon  $\alpha$  naturalny.

**Mechanizm działania:** preparat jest wysokooczyszczonym, ludzkim interferonem  $\alpha$ , pochodzącym z leukocytów zdrowych dawców. [58] Interferony  $\alpha$  wytwarzane są endogennie podczas procesów zapalnych przez leukocyty, fibroblasty i limfocyty. Posiadają właściwości immunomodulujące, przeciwwirusowe i cytotoksyczne. Wykazują także wpływ na różnicowanie się komórek oraz biorą udział w stymulacji układu immunologicznego. [59] Hamują czynność szpiku kostnego, wpływając na zmniejszenie liczby leukocytów, liczby płytek krwi oraz zmniejszenie stężenia hemoglobiny. [60]

**Wskazania do stosowania:** preparat przeznaczony jest do leczenia nowotworów układu krwiotwórczego, w tym przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej, oraz we wskazaniach pozahematologicznych takich jak np. przerzutowy rak jasnokomórkowy nerki, przewlekłe zapalenie wątroby typu B i C i kłykciny kończyste. [58]

**Dawkowanie i czas trwania terapii:** W leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej lek podawany jest podskórnie lub domięśniowo. Podawanie preparatu należy rozpocząć od dawki 3 mln j.m./dobę i w zależności od tolerancji na lek zwiększać co tydzień do maksymalnej dawki 9 mln j.m./dobę. Po ustabilizowaniu liczby leukocytów preparat należy podawać w ustalonej dawce 3 razy w tygodniu. Leczenie prowadzi się do wystąpienia nietolerancji na lek lub progresji choroby. [58]

**Działania niepożądane:** W pierwszych dniach leczenia prawie we wszystkich przypadkach stwierdza się objawy grypopodobne: gorączka, dreszcze, ból głowy, ból mięśni i osłabienie. Rzadziej występują objawy ze strony przewodu pokarmowego: brak apetytu, nudności, wymioty, biegunka. U niektórych pacjentów osłabienie może utrzymywać się, a nawet znacznie nasilić w miarę stosowania leku, co w pewnych przypadkach zmusza do przerwania leczenia. Interferon alfa działa hamująco na czynności szpiku kostnego, co prowadzi do zmniejszenia liczby granulocytów i płytek krwi. W związku z tym istnieje zwiększone ryzyko zakażeń oraz krwawień. W czasie leczenia interferonem alfa odnotowano przypadki obniżenia ciśnienia tętniczego krwi i zaburzeń rytmu serca u pacjentów z chorobami układu krążenia. U kilku pacjentów leczonych wysokimi dawkami interferonu alfa, obserwowano zaburzenia czynności OUN (depresja, drażliwość, senność, splątanie, ataksja), którym może towarzyszyć nieprawidłowy zapis EEG. Objawy te całkowicie ustępują z chwilą odstawienia leku. Donoszono o rzadkich przypadkach depresji z myślami lub próbami samobójczymi, występujących w trakcie leczenia preparatem Alfaferone. W przypadku wystąpienia wymienionego działania niepożądanego leczenie należy przerwać. [58]

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, przewlekłe zapalenie wątroby o podłożu autoimmunologicznym, niewydolność nerek (klirens kreatyniny  $<25\text{ml/min}$ ) lub wątroby (stopień C wg skali Child-Pugh), ciężka współistniejąca choroba serca: niewyrównana zastoinowa niewydolność krążenia, zaburzenia rytmu serca o ciężkim przebiegu, świeżo przebyty zawał serca, niepoddająca się leczeniu choroba gruczołu tarczowego, padaczka lub inne zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego, przewlekłe zapalenie wątroby z marskością w stadium niewydolności (stopień C wg skali Child-Pugh), przewlekłe zapalenie wątroby leczone lekami immunosupresyjnymi, z wyłączeniem przypadków leczonych krótkotrwale kortykosteroidami przed wdrożeniem leczenia preparatem Alfaferone. [58]

**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** W czasie leczenia preparatem Alfaferone należy prowadzić monitorowanie czynności wątroby i nerek, aktywności hormonów tarczycowych, przeprowadzać badania morfologii krwi obwodowej, a także dbać o odpowiednie nawodnienie leczonych pacjentów. Zaburzenia czynności tarczycy należy leczyć w sposób adekwatny dla danej jednostki chorobowej, a stosowanie preparatu Alfaferone można kontynuować z chwilą osiągnięcia prawidłowego poziomu TSH. Podstawą do zachowania szczególnej ostrożności jest występowanie w wywiadzie takich schorzeń jak choroby serca, astma oraz zahamowanie czynności szpiku w czasie leczenia, wystąpienie przemijającej wysypki skórnej, zaburzenia krzepnięcia krwi. U osób starszych przyjmujących większe dawki interferonu alfa może dojść do bardziej nasilonych objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego, wymagające przerwania leczenia. Wystąpienie objawów nadwrażliwości na leczenie, takich jak pokrzywka, obrzęk naczyniowo-ruchowy, skurcz oskrzeli czy wstrząs anafilaktyczny, stanowi podstawę do natychmiastowego przerwania leczenia. W przypadku wystąpienia istotnej mielosupresji należy zmniejszyć dawkę przyjmowanego leku. Przedłużające się zahamowanie czynności szpiku stanowi podstawę do przerwania leczenia



**Status rejestracyjny:** naturalny interferon  $\alpha$  został zarejestrowany w Polsce w dniu 12 lutego 2001 roku pod nazwą handlową Alfaferone. [61]

#### 4.4.2. Interferon $\alpha 2a$ (Roferon-A)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** ATC: L03AB04, rekombinowany interferon  $\alpha 2a$ .

**Mechanizm działania:** preparat jest ludzkim interferonem  $\alpha 2a$ , uzyskanym metodą inżynierii genetycznej z bakterii *Escherichia coli*. [62] Interferony  $\alpha$  wytwarzane są endogennie podczas procesów zapalnych przez leukocyty, fibroblasty i limfocyty. Posiadają właściwości immunomodulujące, przeciwwirusowe i cytotoksyczne. Wykazują także wpływ na różnicowanie się komórek oraz biorą udział w stymulacji układu immunologicznego. [59] Hamują czynność szpiku kostnego, wpływając na zmniejszenie liczby leukocytów, liczby płytek krwi oraz zmniejszenie stężenia hemoglobiny. [60]

**Wskazania do stosowania:** preparat przeznaczony jest do leczenia nowotworów układu krwiotwórczego, w tym przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej oraz we wskazaniach pozahematologicznych, takich jak np. AIDS z postępującym mięsakiem Kaposiego, zaawansowane stadium raka nerki, przewlekłe zapalenie wątroby typu B i C oraz czerniak złośliwy. [62]

**Dawkowanie i czas trwania terapii:** W leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej lek podawany jest podskórnie. Podawanie preparatu zaleca się rozpocząć od dawki 3 mln j.m./dobę i w zależności od tolerancji na lek zwiększyć po 3 dniach do 6 mln j.m./dobę, a następnie do 9 mln j.m./dobę. Pacjenci powinni być leczeni przez co najmniej 8 tygodni, a najlepiej przez co najmniej 12 tygodni. Leczenie powinno się następnie kontynuować w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie do czasu całkowitej remisji hematologicznej lub przez max. 18 miesięcy. Optymalny czas trwania leczenia produktem Roferon-A nie jest znany. [62]

**Działania niepożądane:** Większość pacjentów leczonych Roferonem-A cierpiała na objawy grypopodobne: zmęczenie, gorączka, dreszcze, zmniejszenie apetytu, ból głowy, ból mięśni, ból stawów i obfite poty. U około 2/3 pacjentów leczonych na nowotwory występował jadłowstręt, a u około połowy stwierdzono nudności. Zaburzenia ze strony układu krążenia (przemijające spadki ciśnienia, nadciśnienie tętnicze, obrzęk, sinica, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, ból w klatce piersiowej) dotyczyły około 1/5 chorych cierpiących na nowotwory.

Dodatkowo działaniami niepożądanymi zaobserwowanymi w trakcie leczenia Roferonem-A, opisanymi jako bardzo częste, były leukopenia, hipokalcemia, łysienie (odwracalne po odstawieniu leku, mogące trwać przez kilka tygodni do momentu odstawienia). Do częstych działań niepożądanych raportowanych podczas terapii należały: zaburzenia krwi i układu chłonnego, jak trombocytopenia i niedokrwistość (występowały częściej u osób w mielosupresji i w poważnych przypadkach ustępowały zazwyczaj po około 7–10 dniach od zakończenia leczenia). [62]

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, ciężka choroba serca w wywiadzie, ciężka niewydolność nerek, wątroby lub szpiku, napady drgawkowe niepoddające się leczeniu i/lub zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, przewlekłe zapalenie wątroby z zaawansowaną, niewyrównaną niewydolnością lub marskością wątroby, przewlekłe zapalenie wątroby leczone lekami immunosupresyjnymi, noworodki i małe dzieci (ryzyko anafilaksji na alkohol benzylowy zawarty w produkcie). [62]

**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** Pacjenci powinni zostać poinformowani, iż w trakcie leczenia preparatem Roferon-A może dojść do następujących powikłań, które potencjalnie mogą prowadzić do konieczności przerwania terapii: nadwrażliwość na leczenie, zahamowanie działania leków immunosupresyjnych u osób z przeszczepami, długo utrzymująca się gorączka związana z objawami grypowymi lub ciężkimi infekcjami, zaburzenia psychiatryczne takie jak depresje, myśli i próby samobójcze, samobójstwa, zdarzenia okulistyczne, w tym retinopatie włącznie z krwawieniem do siatkówki i wysiękami w siatkówce, zaburzenia endokrynologiczne objawiające się hiperglikemią. U pacjentów przyjmujących Roferon-A opisano również zaburzenia czynności nerek, wątroby oraz szpiku, do których należały zaostrzenia choroby autoimmunologicznej u pacjentów z zapaleniem wątroby, zmniejszenie liczby leukocytów (w szczególności granulocytów), płytek krwi i zmniejszenia stężenia hemoglobiny. U osób leczonych interferonami dochodziło do powstawania różnego rodzaju autooprzeciwciał, co stwarza konieczność monitorowania występowania zaburzeń u osób ze skłonnościami do chorób o podłożu autoimmunologicznym. [62]

**Status rejestracyjny:** po raz pierwszy preparat Roferon-A został dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej 15 grudnia 1999 roku. Pozwolenie zostało przedłużone 25 kwietnia 2005 roku. [62]

#### 4.4.3. Interferon $\alpha 2b$ (Intron-A)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** ATC: L03AB05, rekombinowany interferon  $\alpha 2b$ . [63]

**Mechanizm działania:** preparat jest ludzkim interferonem  $\alpha 2b$ , uzyskanym metodą inżynierii genetycznej z bakterii *Escherichia coli*. [63] Interferony  $\alpha$  wytwarzane są endogennie podczas procesów zapalnych przez leukocyty, fibroblasty i limfocyty. Posiadają właściwości immunomodulujące, przeciwwirusowe i cytotoksyczne. Wykazują także wpływ na różnicowanie się komórek oraz biorą udział w stymulacji układu immunologicznego. [59] Hamują czynność szpiku kostnego, wpływając na zmniejszenie liczby leukocytów, liczby płytek krwi oraz zmniejszenie stężenia hemoglobiny. [60]

**Wskazania do stosowania:** preparat przeznaczony jest do leczenia nowotworów układu krwiotwórczego, w tym przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej, oraz we wskazaniach pozahematologicznych, takich jak np. przewlekłe zapalenie wątroby typu B i C, czerniak złośliwy. [63]

**Dawkowanie i czas trwania terapii:** W leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej lek podawany jest podskórnie w dziennej dawce od 4 do 5 mln i.m./m<sup>2</sup> pow. ciała. Po uzyskaniu kontroli nad liczbą krwinek białych należy podawać maksymalną tolerowalną dawkę leku w celu utrzymania remisji hematologicznej. Lek można również podawać w terapii skojarzonej z cytarabiną. Stosowanie Intronu A należy przerwać, jeśli po okresie od 8 do 12 tygodni nie uzyska się co najmniej częściowej remisji hematologicznej lub klinicznie istotnego zmniejszenia liczby komórek białaczkowych. [63]

**Działania niepożądane:** do działań niepożądanych o bardzo częstym występowaniu ( $\geq 1/10$ ), zaobserwowanych w trakcie leczenia pacjentów preparatem IntronA w ramach badań klinicznych, należały: zapalenia gardła i zakażenia wirusowe, leukopenia, jadłowstręt, zaburzenia psychiczne takie jak: depresja, bezsenność, niepokój, chwiejność emocjonalna, pobudzenie, nerwowość, zaburzenia układu nerwowego, w tym zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia koncentracji, suchość w ustach, zaburzenia oka, takie jak niewyraźne widzenie, zapalenie spojówek, nieprawidłowe widzenie, zaburzenie gruczołu łzowego, ból oka, zaburzenia układu oddechowego, w tym duszność i kaszel, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, jak np.: nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka, zapalenie jamy ustnej, dyspepsja, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, w tym łysienie, świąd, suchość skóry, wysypka, zwiększona podatność na zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, w tym ból mięśni, ból stawów, ból mięśniowo-szkieletowy. Do bardzo częstych zaburzeń ogólnego stanu zdrowia należały: zapalenia i reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, sztywność, gorączka, objawy grypopodobne, astenia, drażliwość, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, spadek masy ciała. Ponadto działaniami niepożądanymi o częstym występowaniu ( $\geq 1/100$  do  $1/10$ ), raportowanymi w trakcie trwania badań klinicznych, były: zapalenie oskrzeli, zatok, błony śluzowej nosa, opryszczka pospolita, trombocytopenia, limfadenopatia, limfopenia, niedoczynność oraz nadczynność tarczycy, splątanie, zaburzenia snu, osłabienie popędu seksualnego, drżenie, parestezje, hipestezja, migrena, uderzenia gorąca, senność, wypaczone odczuwanie smaku, zapalenie spojówek, nieprawidłowe widzenie, zaburzenie gruczołu łzowego, ból oka, zawroty głowy, szumy uszne, kołatanie serca i tachykardia, nadciśnienie tętnicze, krwawienie z nosa, zaburzenie oddychania, przekrwienie błony śluzowej, wodnisty wyciek z nosa, suchy kaszel, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, ból w prawym nadbrzuszu, zapalenie języka, zapalenie dziąseł, zaparcie, luźne stolce, hepatomegalia, łuszczyca, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka toczniowa, wyprysk, rumień, zaburzenia skóry, zapalenia stawów, brak miesiączki, ból piersi, nieprawidłowe miesiączkowanie, krwawienie z dróg rodnych, zaburzenie cyklu miesiączkowego, zaburzenia pochwy, ból w miejscu wstrzyknięcia. [63]

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, ciężka choroba serca w wywiadzie (nieleczona zastoinowa niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca o ciężkim przebiegu, świeżo przebyty zawał serca), ciężka niewydolność nerek i wątroby, w tym wywołane przerzutami, padaczka lub zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, przewlekłe zapalenie wątroby z zaawansowaną, niewyrównaną niewydolnością lub marskością wątroby, przewlekłe zapalenie wątroby, leczone lekami immunosupresyjnymi, z wyjątkiem krótkotrwałego leczenia kortykosteroidami, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, choroba autoimmunologiczna w wywiadzie, pacjenci po przeszczepach narządów, poddani terapii immunosupresyjnej, wcześniej ujawniona choroba tarczycy,

chyba że poddaje się ona leczeniu konwencjonalnemu, dzieci i młodzież z ciężkimi zaburzeniami psychicznymi, w tym depresją i myślami lub próbami samobójczymi. [63]

**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** U niektórych pacjentów w trakcie leczenia produktem Intron-A, a nawet po jego zakończeniu obserwowano ciężkie objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, w szczególności depresję, myśli i próby samobójcze. Częściej zdarzenia te obserwowano u dzieci i młodzieży. Podczas leczenia interferonami alfa obserwowano też inne objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, jak zaburzenia afektywne dwubiegunowe, mania, splątanie i zaburzenia stanu psychicznego. Jeśli objawy te się utrzymują i jest to konieczne, pacjenta należy poddać leczeniu psychiatrycznemu i zaleca się przerwanie przyjmowania produktu leczniczego. W trakcie leczenia preparatem Roferon-A może dojść do następujących powikłań, które potencjalnie mogą prowadzić do konieczności przerwania terapii: ostre reakcje nadwrażliwości na leczenie (pokrzywka, obrzęk naczyniowo-ruchowy, skurcz oskrzeli, anafilaksja), wydłużenie wskaźników krzepnięcia i zaburzenia czynności wątroby, obniżenie ciśnienia krwi, wymagające leczenia wspomagającego, zahamowanie działania leków immunosupresyjnych u osób z przeszczepami, długo utrzymująca się gorączka związana z objawami grypowymi, zdarzenia okulistyczne, w tym retinopatie włącznie z krwawieniem do siatkówki i wysiękami w siatkówce, zamknięcie tętnicy lub żyły środkowej siatkówki oka. Każdy pacjent zgłaszający zmiany ostrości widzenia lub zgłaszający inne objawy okulistyczne musi być szybko poddany pełnemu badaniu okulistycznemu. Rzadko u pacjentów leczonych interferonem alfa raportowano nacieki w płucach, śródmiąższowe zapalenie płuc prowadzące do zgonu. Etiologia tych zdarzeń nie została jednak określona. Leku należy ostrożnie używać u pacjentów w ciężkim stanie ogólnym, np. z chorobą płuc w wywiadzie (np.: przewlekłą obturacyjną chorobą płuc) lub cukrzycą, w której występują skłonności do kwasicy ketonowej. Ostrożność należy zachowywać również u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia i zahamowaniem czynności szpiku kostnego. Otępienie i śpiączkę, w tym przypadki encefalopatii raportowano rzadko, przeważnie u starszych pacjentów otrzymujących duże dawki leku. Objawy te były zazwyczaj przemijające. Zaleca się ściśle monitorowanie osób z chorobą serca w wywiadzie, poddawanych leczeniu preparatem IntronA, a także monitorowanie poziomu lipidów we krwi. Leczenie pacjentów z łuszczycą i sarkoidozą zaleca się, gdy potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem. Leczenie interferonem może również być związane ze wzrostem ryzyka odrzucenia przeszczepu nerki oraz wątroby. U osób leczonych interferonami dochodziło do powstawania różnego rodzaju autooprzeciwciał, co stwarza konieczność monitorowania występowania zaburzeń u osób ze skłonnościami do chorób o podłożu autoimmunologicznym. Podawanie produktu IntronA w terapii skojarzonej z chemioterapią może prowadzić do zwiększenia ryzyka toksyczności, która może zagrażać życiu lub spowodować śmierć. Ze względu na zwiększone ryzyko toksyczności konieczne jest dokładne dostosowanie dawek zarówno IntronA, jak również stosowanych chemioterapeutyków. [62]

**Status rejestracyjny:** preparat IntronA został dopuszczony do obrotu w Unii Europejskiej w ramach centralnej procedury rejestracyjnej 9 marca 2000 roku. [63]

## 4.5. Busulfan (Myleran)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** ATC: L01AB01, leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, leki alkilujące – estry kwasu sulfonowego. [64]

**Mechanizm działania:** busulfan wykazuje działanie cytotoksyczne i alkilujące. W mechanizmie działania kluczową rolę odgrywa wiązanie DNA. Nieznany jest dokładny mechanizm wybiórczego działania na granulopoezę. Zastosowanie leku nie prowadzi do wyleczenia, ale dzięki skutecznemu zmniejszeniu liczby granulocytów łagodzi objawy i poprawia stan kliniczny pacjenta. [64]

**Wskazania do stosowania:** preparat przeznaczony jest do leczenia nowotworów układu krwiotwórczego, w tym przewlekłej białaczki granulocytarnej w fazie przewlekłej, oraz w leczeniu niektórych przypadków nadpłytkowości samoistnej i mielofibrozy. [64]

**Dawkowanie i czas trwania terapii:** preparat podawany doustnie w dawce dobieranej w sposób indywidualny dla każdego pacjenta. W indukcji remisji należy stosować dawkę od 0,06 do 4 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę. Dawka leku może być zwiększona, gdy po 3 tygodniach terapii brak jest oczekiwanej poprawy. Leczenie preparatem busulfan prowadzi się do chwili zmniejszenia liczby leukocytów do wartości 15–25 x 10<sup>9</sup>/l. W przypadku, gdy po zakończeniu leczenia liczba leukocytów osiągnie wartość 50 x 10<sup>9</sup>/l lub wystąpią objawy choroby, należy ponownie wdrożyć leczenie busulfanem. Dawkę leku należy zmodyfikować w sytuacji, gdy prowadzone jest jednocześnie leczenie innymi lekami cytotoksycznymi. [64]

**Działania niepożądane:** w trakcie stosowania leku bardzo często ( $\geq 1/10$ ) raportowano następujące działania niepożądane: zależne od dawki hamowanie czynności szpiku kostnego, objawiające się leukopenią i małopłytkowością, idiopatyczne zapalenie płuc po zastosowaniu dużych dawek busulfanu, nudności, wymioty, biegunkę, owrzodzenia jamy ustnej, hiperbilirubinemię, żółtaczkę, zespół zamknięcia żył wątrobowych, śródzrakowe zwłóknienie zatokowe z zanikiem i martwicą komórek wątrobowych, zahamowanie czynności jajników, brak miesiączki z objawami menopauzy u kobiet w okresie rozrodczym, ciężką i utrzymującą się niewydolność jajników, w tym upośledzenie dojrzewania u dziewcząt w początkowej fazie dojrzewania, niepłodność, azoospermie, atrofie jąder. Do częstych działań niepożądanych ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) należy także wtórna ostra białaczka, śródmiąższowe zapalenie płuc, a w przypadku podawania wysokich dawek leku również: tamponada serca u pacjentów z talasemią, łysienie, przebarwienia skóry, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego. [64]

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu oraz oporność na terapię busulfanem. [64]

**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** Ze względu na immunosupresyjne działanie leku nie zaleca się stosowania żywych szczepionek u pacjentów w trakcie podawania busulfanu. Leczenie produktem Myleran należy przerwać w przypadku wystąpienia działań toksycznych na układ

oddechowy. W przypadku jednoczesnego stosowania itrakonazolu i metronidazolu ze standardowymi dawkami busulfanu zaleca się monitorowanie morfologii krwi raz w tygodniu w celu zapobieżenia nadmiernej mielosupresji i nieodwracalnej aplazji szpiku. Pacjentom, u których stosowani duże dawki busulfanu, należy profilaktycznie podać leki przeciwdrgawkowe. W komórkach pacjentów przyjmujących busulfanu obserwowano różne aberracje chromosomowe. W oparciu o wyniki krótkotrwałych badań, IARC (Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem, WHO) zakwalifikowała Myleran jako lek potencjalnie rakotwórczy. Stwierdzono istnienie związku przyczynowego pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego Myleran i wystąpieniem raka. Opisano rozległą dysplazję nabłonka u pacjentów leczonych długotrwale produktem leczniczym Myleran, przy czym niektóre zmiany przypominały stany przedrakowe. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Myleran opisano występowanie wielu nowotworów złośliwych. Istnieją dowody naukowe na działanie białaczkotwórcze Myleranu podobne do innych środków alkilujących. Z powodu potencjalnej rakotwórczości należy unikać stosowania produktu Myleran u pacjentów bez objawów klinicznych czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej. Jeśli stosowanie leku jest konieczne, należy stosować jak najkrótsze cykle leczenia. [64]

**Status rejestracyjny:** pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu preparatu busulfan wydano 27 stycznia 1993 roku. W Polsce busulfan w leczeniu paliatywnym PBSz jest dostępny pod nazwą handlową Myleran. [64]

#### 4.6. Hydroksymocznik (Hydroxycarbamid Pliva, Hydroxyurea medac, Siklos)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** ATC: L01X X05, cytostatyki. [65, 66]

**Mechanizm działania:** wykazuje działanie cytotoksyczne i antymitotyczne w wyniku blokowania kompleksu reduktazy rybonukleotydowej, co prowadzi do zahamowania syntezy DNA. Jego działanie na szpik kostny objawia się głównie zahamowaniem tworzenia granulocytów oraz, w mniejszym stopniu, zahamowaniem produkcji płytek krwi i erytrocytów. [65, 66]

**Wskazania do stosowania:** hydroksymocznik został zarejestrowany do leczenia PBSz w fazie przewlekłej oraz przyspieszonej. Inne wskazania obejmują: inne zespoły mieloproliferacyjne: czerwienica prawdziwa, nadpłytkowość samoistna z dużym ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych, osteomielifibroza, zapobieganie nawrotom kryz bólowych w przebiegu zamknięcia naczyń [65–67]

**Dawkowanie i czas trwania terapii:** w przewlekłej białaczce szpikowej preparat podawany jest doustnie w dawce początkowej 40 mg/kg masy ciała na dobę. Dawkę leku należy zmniejszyć o 50%, gdy liczba leukocytów osiągnie wartość  $<20 \times 10^9/l$ . W leczeniu podtrzymującym dawka dobierana jest w sposób indywidualny tak, aby liczba leukocytów utrzymywała się przedziale  $5-10 \times 10^9/l$ . W przypadku, gdy w trakcie terapii hydroksymocznikiem obserwowana jest progresja choroby, leczenie przerywa się na czas nieokreślony, a gdy liczba leukocytów spadnie  $<2,5 \times 10^9/l$  lub gdy

liczba PLT jest  $<100 \times 10^9/l$ , leczenie powinno zostać przerwane aż do chwili normalizacji tych wartości. U pacjentów odpowiadających na leczenie terapia hydroksymocznikiem jest kontynuowana bezterminowo. [65, 66]

**Działania niepożądane:** do częstych działań niepożądanych należy zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, niedokrwistość typu megaloblastycznego, zaparcia, biegunka. [65, 66]

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, niewydolność wątroby lub nerek, znaczne zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, małopłytkowość oraz ciężka niedokrwistość. [65, 66]

**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** stosowanie hydroksymocznika może spowodować zahamowanie czynności szpiku kostnego z leukopenią jako pierwszym i najczęściej występującym objawem. Trombocytopenia i niedokrwistość występują nieco rzadziej i rzadko bez równoczesnego wystąpienia leukopenii. W trakcie leczenia regularnie należy przeprowadzać badanie stężenia hemoglobiny, całkowitej liczby białych krwinek oraz liczby płytek krwi a także parametry określające czynność wątroby i nerek. W przypadku wystąpienia niedokrwistości przed lub w trakcie leczenia należy podać, jeśli zajdzie taka konieczność, czerwone krwinki. Należy zachowywać szczególną ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, szczególnie na początku leczenia. Hydroksymocznik może zwiększać stężenia kwasu moczowego w surowicy, co może wymagać odpowiedniego zmodyfikowania dawki leku. U pacjentów przyjmujących przewlekle hydroksymocznik w chorobach rozrostowych szpiku może dojść do rozwoju wtórnej białaczki. W pojedynczych przypadkach obserwowano raka płaskonabłonkowego skóry, dlatego też należy obserwować zmiany na skórze w trakcie leczenia. Hydroksymocznik może prowadzić do trudnych w leczeniu owrzodzeń nóg, co niejednokrotnie wymaga przerwania leczenia. Ze względu na możliwe nasilenia działań niepożądanych, hydroksymocznik należy podawać z ostrożnością pacjentom leczonym lekami przeciwnowotworowymi lub napromieniowaniem. Hydroksymocznik może wykazywać działanie genotoksyczne, dlatego należy stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i 3 miesiące po jego zakończeniu. Preparat nie może być stosowany w ciąży i okresie karmienia piersią, chyba że korzyści przeważają nad potencjalnymi zagrożeniami. Nie należy stosować preparatu u pacjentów z rzadkimi, wrodzonymi problemami tolerancji galaktoz, niedoborem laktazy i upośledzona absorpcją glukozy-galaktozy. [65]

**Status rejestracyjny:** hydroksymocznik podawany doustnie jest preparatem używanym w Polsce od wielu lat. Dostępne w Polsce preparaty zawierające hydroksymocznik to Hydroxycarbamid Pliva, wprowadzony do obrotu 10 maja 1999 roku, oraz Hydroxyurea medac, dopuszczony do obrotu 17 lipca 2002 roku. [61, 67]

#### 4.7. Cytarabina (Alexan, Cytosar)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** ATC: L01 BC01, leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, antymetabolity, analogi pirymidyn. [68]

**Mechanizm działania:** cytarabina jest analogiem nukleozydu pirymidynowego, hamującym syntezę kwasu dezoksyrybonukleinowego poprzez zablokowanie polimerazy DNA oraz reduktazy katalizującej przemianę difosforanu cytydyny w difosforan deoksycytydyny. Wykazuje działanie przeciwnowotworowe, immunosupresyjne oraz przeciwwirusowe. [68–70]

**Wskazania do stosowania:** cytarabina jest wskazana przede wszystkim w indukcji i podtrzymywaniu remisji w ostrej białaczce szpikowej. Jest również skuteczna w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej. W leczeniu PBSz cytarabina została zarejestrowana do leczenia fazy przełomu blastycznego u dzieci i dorosłych. [68, 70]

**Dawkowanie i długość trwania terapii:** cytarabina może być podawana dożylnie, dokanałowo lub podskórną, a sposób jej podawania i dawkowania zależy od zastosowanego schematu leczenia. Dawkowanie standardowe wynosi 100 mg/m<sup>2</sup> na dobę w ciągłym wlewie dożylnym przez 1–7 dni lub 100 mg/m<sup>2</sup> dożylnie co 12 godz. przez 1–7 dni. Podawanie dużych dawek (2–3 g/m<sup>2</sup>) odbywa się we wlewie dożylnym, trwającym 1–3 godz. przez okres 2–6 dni. [68]

**Działania niepożądane:** do najczęstszych należą: kardiomiopatia (w przypadku dużych dawek), zahamowanie czynności szpiku, neutropenia, leukopenia, megaloblastoza, niedokrwistość, małopłytkowość, spadek liczby retikulocytów, zaburzenia czynności mózdzku i mózgu, w tym zmiany osobowości, senność i śpiączka (duże dawki), zapalenie spojówek, krwotoczne zapalenie spojówek, działanie toksyczne na rogówkę, ostre zaburzenia oddychania (duże dawki). Wśród częstych działań niepożądanych obserwowano: nudności, wymioty, biegunkę, zapalenie lub owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i odbytu, wysypkę skórą (o nasileniu ciężkim w przypadku dużych dawek), łysienie (całkowite po zastosowaniu dużych dawek), erytrodemię, pokrzywkę, świąd, jadłowstręt, gorączkę, zaburzenia czynności wątroby, uszkodzenie wątroby ze zwiększeniem bilirubinemii (duże dawki). [68]

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu. [68]

**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** Głównym działaniem toksycznym leku jest zahamowanie czynności szpiku, leukopenia, małopłytkowość i niedokrwistość. Mniej ciężkie działania niepożądane to nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha, owrzodzenie jamy ustnej i zaburzenia czynności wątroby. Cytarabina silnie hamuje czynności szpiku kostnego, dlatego należy zachowywać ostrożność u pacjentów z wcześniejszą, polekową supresją szpiku. Należy często przeprowadzać badania szpiku kostnego, jeśli z obrazu krwi obwodowej znikną komórki blastyczne. W przypadku znacznego obniżenia ilości płytek krwi lub granulocytów należy rozważyć przerwanie leczenia. Podczas leczenia cytarabiną obserwowano reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny, który



doprowadził do ostrego zatrzymania czynności serca i czynności oddechowej i wymagał resuscytacji. Po zastosowaniu dużych dawek cytarabiny (2-3 g/m<sup>2</sup> p.c.) donoszono o ciężkich i czasem śmiertelnych toksycznych uszkodzeniach OUN, przewodu pokarmowego i płuc, a także ciężkie uszkodzenia oka. Stwierdzono też przypadki kardiomiopatii prowadzącej do zgonu po podaniu terapii skojarzonej składającej się z dużych dawek cytarabiny oraz cyklofosfamidu. Rzadko raportowano o ciężkiej wysypce skórnej prowadzącej do złuszczenia się skóry. Opisywano też przypadki pełnego wyłysienia. W przypadku szybkich wstrzyknięć dużych dawek dożylnych u chorych często występowały nudności i wymioty, które mogą się utrzymywać do kilku godzin. U chorych leczonych konwencjonalnymi dawkami cytarabiny w skojarzeniu z innymi lekami zgłaszano przypadki zapalenia otrzewnej, zapalenia okrężnicy z towarzyszącą neutropenią i małopłytkowością oraz ostrego zapalenia trzustki. Pacjenci z zaburzeniami wątroby lub nerek są w sposób szczególny narażeni na toksyczne działanie cytarabiny na OUN. Produkt należy więc u tych pacjentów stosować z ostrożnością i, jeśli to możliwe, w zmniejszonej dawce u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek. Powinno się kontrolować stężenie kwasu moczowego we krwi pacjenta i, jeżeli to konieczne stosować odpowiednią farmakoterapię, gdyż cytarabina może powodować hiperurikemię będącą konsekwencją szybkiej lizy komórek nowotworowych. Pacjenci przyjmujący cytarabinę nie powinni otrzymywać żywych, atentowanych szczepionek. U niektórych chorych dochodziło do zakrzepowego zapalenia żyły w miejscu wstrzyknięcia lub wlewu produktu. [68]

**Status rejestracyjny:** dostępne w Polsce preparaty zawierające cytarabinę to Cytosar oraz Alexan. Cytosar pierwszą rejestrację w Polsce uzyskał w dniu 25 marca 1977 roku [68], natomiast Alexan został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski 28 maja 1999 roku. [61]

## **5. SKUTECZNOŚĆ METOD STOSOWANYCH AKTUALNIE I W PRZESZŁOŚCI W LECZENIU PBSZ**

Nieleczona przewlekła białaczka szpikowa (PBSz) jest związana z niekorzystnym rokowaniem. Mediana całkowitego przeżycia bez leczenia wynosi 3 lata, a tylko niecałe 20% osób z rozpoznaniem PBSz dożywało 5 lat. Pierwsze udokumentowane próby leczenia choroby pojawiły się w połowie XIX wieku i opierały się na arseniku, jednak dane dotyczące jego skuteczności w PBSz są znikome. [71] Wraz z upływem czasu wprowadzano kolejne formy terapii, których stosowanie miało poprawić rokowanie. Początkowo stosowano radioterapię, następnie wprowadzono do praktyki chemioterapię, a następnie leczenie immunomodulujące (interferon alfa). Prawdziwy przełom w walce z PBSz związany był jednak dopiero z wprowadzeniem imatynibu – pierwszego inhibitora kinazy tyrozynowej. [71, 72]

### **5.1. Radioterapia**

Uważa się, iż radioterapia stanowiła pierwszą metodę terapeutyczną, która do pewnego stopnia umożliwiała skuteczną kontrolę choroby. Pierwsze jej zastosowanie w PBSz opisano w 1902 roku i przez kolejne 60 lat stanowiła główną metodę leczenia. Polegała ona na naświetlaniu bądź to całego organizmu bądź tylko okolic śledziony, co często pozwalało uzyskać redukcję leukocytozy, zwiększenie poziomu hemoglobiny, a także redukcję organomegalii. Pojedyncza sesja naświetlania przynosiła ogólną korzyść pacjentom w postaci 6-miesięcznej poprawy stanu zdrowia i zmniejszenie nasilenia dolegliwości. Po tym okresie zazwyczaj następował nawrót choroby i konieczne było kolejne naświetlenie. Jednakże już w latach 20-tych XX wieku stwierdzono, iż radioterapia, pomimo że poprawia komfort życia, nie wpływała w istotny sposób na wydłużenie przeżycia całkowitego. [73]

### **5.2. Terapie farmakologiczne**

#### **5.2.1. Chemioterapia konwencjonalna**

Poszukiwania bardziej skutecznej terapii doprowadziły do zastosowania środków alkilujących w leczeniu PBSz. Związki te wiążą się w sposób nieodwracalny z DNA, powodując jego uszkodzenie oraz utrudniając podziały komórkowe, w tym również komórek nowotworowych. Użycie pierwszego z nich, busulfanu, zostało opisane w 1953 roku. Okazał się on interwencją bardziej skuteczną od radioterapii w odniesieniu do kontroli choroby, poprawy parametrów hematologicznych i ogólnego stanu zdrowia. Długość trwania remisji wywołanych busulfanem wahała się od 6 do 12 miesięcy. Ponadto busulfan cechował się lepszym profilem bezpieczeństwa od radioterapii, niemniej jednak jego

stosowanie wiązało się z ryzykiem wystąpienia wielu poważnych działań niepożądanych. Do najczęstszych należały zdarzenia związane z mielosupresją (obserwowane u 10% pacjentów), a także śródmiąższowe zwłóknienie płuc (tzw. „*busulphan lung*”), wymagające przerwania leczenia i intensywnej terapii przy użyciu kortykosteroidów. Pomimo lepszych rezultatów terapeutycznych, busulfan nie powodował wydłużenia fazy przewlekłej choroby, a mediana całkowitego przeżycia wahała się od 35 do 48 miesięcy i była porównywalna z medianą przeżycia całkowitego osób nieleczonych. [74, 75]

W 1972 roku po raz pierwszy opisano zastosowanie hydroksymocznika w PBSz który, podobnie jak busulfan, był w stanie kontrolować objawy choroby i poprawiać parametry hematologiczne u pacjentów z PBSz. Dodatkowo hydroksymocznik okazał się być pierwszym lekiem, po zastosowaniu którego opisano wydłużenie fazy przewlekłej choroby oraz ogólnego przeżycia. [73, 76] W badaniu Hehlmann 1993 wykazano również, iż hydroksymocznik w porównaniu z busulfanem w sposób znamieny statystycznie wydłużał medianę ogólnego przeżycia (58,2 vs 45,5 miesięcy;  $p = 0,008$ ) oraz zwiększał odsetek pięcioletnich przeżyć (44% vs 32%). [74] Niektóre źródła wskazują jednak na brak zależności pomiędzy stosowaniem hydroksymocznika i wydłużeniem czasu życia pacjentów. [2] Przewaga hydroksymocznika nad busulfanem polega również na tym, że nie powoduje on ciężkich działań niepożądanych, jak aplazja szpiku czy zwłóknienie płuc. [76] Stosowanie hydroksymocznika wiąże się jednak ze zwiększonym ryzykiem nudności, wymiotów, biegunki, a także owrzodzenia śluzówek. [21, 76]. W ramach badań nad potencjalnymi chemioterapeutykami w PBSz stosowano również szereg innych preparatów, takich jak: dibromomannitol, merkaptopuryna, tioguanina, cyklofosfamid, chlorambucyl oraz melfelan. Żaden z nich jednak nie był powszechnie stosowany w PBSz. [73]

## 5.2.2. Terapia oparta na interferonie

Pierwszym przełomem w leczeniu PBSz było zastosowanie w latach 80-tych XX wieku terapii immunomodulującej interferonem  $\alpha$ . Preparat ten to naturalna glikoproteina, posiadająca właściwości przeciwwirusowe i antyproliferacyjne. Wykazano, że u większości chorych podawanie interferonu prowadziło do uzyskania całkowitej odpowiedzi hematologicznej. Ponadto terapia przy użyciu interferonu indukowała u 35–55% pacjentów wykształcenie częściowej lub całkowitej remisji cytogenetycznej, co wiązało się ze znaczną poprawą rokowania. [8] W badaniach z randomizacją wykazano, że odsetek 5-letnich przeżyć wśród leczonych interferonem  $\alpha$  wynosił od 50% do 59%. [74] W metaanalizie 7 randomizowanych badań klinicznych stwierdzono, iż odsetek pacjentów przeżyjących 5 lat w grupie interferonu był wyższy niż w grupie leczonej standardową chemioterapią (57% vs. 42%), co odpowiadało wydłużeniu przeżycia całkowitego średnio o 2 lata. [4, 17, 21]

### 5.2.3. Terapia imatynibem

Uważa się jednak, że prawdziwym przełomem w leczeniu PBSz było wprowadzenie do terapii inhibitora kinazy tyrozynowej. Pierwszym zarejestrowanym przedstawicielem tej grupy jest imatynib, który aktualnie stanowi standardowe postępowanie u nowo zdiagnozowanych pacjentów z PBSz. Zastosowanie imatynibu w sposób istotny poprawiło rokowanie pacjentów i wydłużyło przeżycie nawet wówczas, gdy podawanie leku rozpoczynano w późnej fazie przewlekłej. Imatynib stosowany w I linii pozwalał uzyskać przeżycie całkowite u 88% po 72 miesiącach od diagnozy, natomiast w przypadku leczenia II linii przeżycie 5-letnie zaobserwowano u 69% chorych. [77, 78] Roczne prawdopodobieństwa progresji do AP/BP w badaniu IRIS wynosiły 1,5%, 2,8%, 1,6%, 0,9% oraz 0,6% odpowiednio po pierwszym, drugim, trzecim, czwartym i piątym roku od rozpoczęcia terapii. Stosowanie imatynibu pozwoliło uzyskać bardzo dobre rezultaty, jednakże u części pacjentów w trakcie stosowania terapii dochodzi do rozwoju lekooporności na imatynib, związanej z wystąpieniem mutacji lub z innymi nie dokońca poznanymi mechanizmami oporności. Najwięcej niepowodzeń leczenia odnotowuje się w pierwszych latach podawania preparatu. Roczne prawdopodobieństwa wystąpienia niepowodzenia terapii w kolejnych pięciu latach, począwszy od rozpoczęcia stosowania imatynibu, wynosiły odpowiednio: 3,3%, 7,5%, 4,8%, 1,5% oraz 0,9%. Lepsze rokowanie zaobserwowano natomiast u pacjentów, u których uzyskano całkowitą odpowiedź cytogenetyczną. W tej grupie chorych roczne prawdopodobieństwa progresji do AP/BP w kolejnych 4 latach wynosiły odpowiednio 2,1%, 0,8%, 0,3%, oraz 0%. Natomiast wskaźniki prawdopodobieństwa dla niepowodzenia terapii imatynibem oszacowano na 5,5%, 2,3%, 1,1%, 0,4% odpowiednio po pierwszym, drugim trzecim i czwartym roku. [79]

W przypadku wystąpienia oporności na imatynib alternatywą są inhibitory kinazy tyrozynowej II generacji czyli nilotynib oraz dazatynib. Najnowsze badania z randomizacją wskazują, że stosowanie tych leków w I linii terapii może przynosić większe korzyści niż leczenie imatynibem. [31, 32]

**Tabela 12.**  
Skuteczność poszczególnych terapii PBSz w odniesieniu do klinicznie istotnych punktów końcowych

Terapia	Mediana przeżycia [miesiące]	Pięcioletnie przeżycie [%]	Referencje
Bez leczenia	31	bd	[71, 75]
Naświetlanie śledziony	28	20% <sup>a</sup>	[75]
Busulfan	35–48	32%	[74, 75]
Hydroksymocznik	48–58	44%	[74–76]
Interferon $\alpha$	61–72	63%	[74, 80]
Imatynib	bd	92%	[79]

a) przeżycie po upływie 3,5 roku.

### 5.3. Allogeniczny przeszczep szpiku

Jedyną znaną metodą pozwalającą na całkowite wyleczenie jest wciąż allogeniczny przeszczep szpiku, którego stosowanie ograniczają zarówno trudności ze znalezieniem odpowiedniego dawcy, jak również stosunkowo duże ryzyko powikłań związanych z procedurą. Wysokie ryzyko niepowodzenia procedury, powikłania poprzyszczepowe oraz konieczność stosowania przewlekłej immunosupresji po przeszczepie (w celu przeciwdziałania odrzuceniu przeszczepu) wpływają na relatywnie niską przeżywalność, wynoszącą 34% po 20 latach. [17] Dodatkowo analiza porównawcza przeżycia wykazała większe korzyści z leczenia farmakologicznego (głównie za pomocą IFN) w porównaniu z osobami poddanymi przeszczepowi allogenicznemu. Zależność ta dotyczyła zwłaszcza chorych o niskim wyjściowym ryzyku (Tabela 13). Wybór właściwej opcji terapeutycznej dla chorego na PBSz powinien zatem być poprzedzony określeniem ryzyka wyjściowego. Wśród najczęściej stosowanych skal w praktyce klinicznej znajdują się skala Sokala oraz skala Hasforda, które uwzględniają potencjalne czynniki prognostyczne. [17]

**Tabela 13.**  
Porównanie przeżywalności pacjentów z PBSz poddanych przeszczepowi allogenicznemu szpiku oraz leczonych farmakologicznie

Populacja	Przeżywalność		
	2 lata	5 lat	10 lat
Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych			
Ogółem (n = 135)	76%	62%	53%
Niskie ryzyko (n = 85)	78%	68%	59%
Terapia farmakologiczna			
Ogółem (n = 219)	89%	73%	52%
Niskie ryzyko (n = 129)	93%	85%	62%

### 5.4. Podsumowanie

Historia leczenia przewlekłej białaczki szpikowej pozwala zobrazować ogromny postęp, jaki dokonał się w tej dziedzinie w ostatnim półwieczu. Naturalny przebieg choroby wskazuje, że nieleczona choroba prowadzi do zgonu w ciągu kilku lat, a mediana całkowitego przeżycia u pacjenta pozostawionego bez leczenia wynosi zaledwie 3 lata. Pierwszą powszechnie stosowaną metodą była radioterapia, która pozwalała na kontrolę objawów, ale nie poprawiała rokowania. Wprowadzenie chemioterapii – najpierw busulfanu, a następnie hydroksymocznika pozwoliło na jeszcze lepszą kontrolę objawów oraz nieznaczne wydłużenie przeżycia całkowitego (głównie hydroksymocznik), którego mediana u osób leczonych chemioterapią wahała się od 35 do 58 miesięcy.

Pierwszym naprawdę istotnym postępowaniem w leczeniu PBSz było zastosowanie terapii immunomodulującej z wykorzystaniem interferonu  $\alpha$ , który znacząco wydłuża medianę przeżycia całkowitego oraz pozwala uzyskać 5-letnie przeżycie u 63% pacjentów. Jednak prawdziwym przełomem w leczeniu tej choroby było wprowadzenie do terapii inhibitorów kinazy tyrozynowej. Stosowanie imatynibu, pierwszego dostępnego leku z tej grupy, pozwoliło na uzyskanie 5-letnich przeżyć u 92% pacjentów.

## 6. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA

### 6.1. Cel

Głównym celem wstępnej analizy klinicznej jest pozyskanie informacji klinicznych niezbędnych do zaplanowania analizy oceny technologii medycznych, które zostaną dołączone do wniosku o finansowanie nilotynibu w leczeniu I linii przewlekłej białaczki szpikowej (PBSz). W związku z tym w ramach wstępnej analizy klinicznej poszukiwano informacji o:

- liczbie i jakości danych klinicznych dla nilotynibu oraz interwencji opcjonalnych,
- skuteczności i bezpieczeństwie ocenianych interwencji na podstawie opracowań wtórnych, a w uzasadnionych przypadkach na podstawie wybranych pierwotnych badań klinicznych,
- potencjalnych czynnikach prognostycznych, mogących wpływać na skuteczność i/lub bezpieczeństwo terapii,
- związku (korelacji) pomiędzy surogatami a punktami końcowymi istotnymi dla pacjenta.

W ramach wstępnej analizy klinicznej ograniczono się do przedstawienia dowodów na skuteczność nilotynibu i dazatynibu względem imatynibu, który w świetle aktualnych wytycznych praktyki klinicznej oraz dostępnych danych klinicznych (przedstawionych w Rozdz. 5) stanowi obecnie standardowe postępowanie, zdecydowanie przewyższające skutecznością wszystkie wcześniej stosowane terapie (radioterapia, chemioterapia, interferon  $\alpha$  oraz HSCT).

### 6.2. Wybór badań do wstępnej analizy klinicznej

W ramach wstępnej analizy klinicznej dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa nilotynibu oraz dazatynibu na podstawie badań rejestracyjnych, w których oba leki porównywano z imatynibem w I linii leczenia PBSz. [52, 81]

### 6.3. Ilościowa ocena badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa

W oparciu o przeszukanie elektronicznych baz informacji medycznych oraz rejestrów badań klinicznych zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne, przy czym w ramach niniejszej wstępnej analizy uwzględniono tylko wyniki badań rejestracyjnych dla nilotynibu (ENESTnd) oraz dazatynibu (DASISION). Pierwsze z nich (ENESTnd) dotyczyło nilotynibu stosowanego w dawce 300 lub 400 mg dwa razy dziennie (odpowiednio: NIL300, NIL400). [31] Drugie (DASISION) ukierunkowane było na ocenę dazatynibu w dawce 100 mg raz dziennie. [32] W obu przypadkach komparatorem był imatynib w dawce 400 mg raz dziennie (IM). Pierwsze raporty śródkresowe

opublikowano po okresie obserwacji wynoszącym nie mniej niż 12 miesięcy, aktualnie oba badania są kontynuowane zgodnie z założeniami w protokole.

Dostępne dane wskazują, że:

- nilotynib można porównać w sposób bezpośredni z imatynibem,
- dazatynib można porównać w sposób bezpośredni z imatynibem,
- nilotynib najprawdopodobniej można porównać w sposób pośredni z dazatynibem przez wspólną grupę referencyjną – imatynib.

Wobec tego, że dostępne dane umożliwiają porównanie bezpośrednio nilotynibu z imatynibem, a także dają potencjalną szansę na porównanie pośrednie nilotynibu z dazatynibem, na etapie wstępnej analizy klinicznej nie poszerzono wyszukiwania ukierunkowanego np. na odnalezienie innych badań dla imatynibu.

## **6.4. Charakterystyka porównawcza badań włączonych do wstępnej analizy klinicznej**

### **6.4.1. Populacja**

Populacje włączone do badań porównujących poszczególne leki przeciwnowotworowe z imatynibem były zbliżone pod względem charakterystyki wyjściowej, w tym w szczególności odnośnie takich parametrów jak: wiek, płeć, czas od rozpoznania choroby. W obu pracach zastosowano stratyfikację pacjentów ze względu na wyjściowe ryzyko zgonu, przy czym użyte skale prognostyczne różniły się pomiędzy badaniami, co znacząco utrudnia porównanie obciążenia chorobą w obu populacjach. W pracy ENESTnd do oceny ryzyka wśród pacjentów posłużono się skalą Sokala, natomiast w badaniu DASISION wykorzystywano w tym celu skalę Hasforda. W obu badaniach odsetek pacjentów z niskim ryzykiem był porównywalny (37% vs 33%), natomiast w badaniu ENESTnd niższy był odsetek pacjentów z ryzykiem pośrednim (36% vs 47%), natomiast wyższy z ryzykiem wysokim (28% vs 19%). Wydaje się jednak, iż rozbieżności te nie wynikają z różnic w ryzyku wyjściowym, lecz z zastosowania odmiennych skal. W populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów z PBSz typowe jest, iż skala Hasford zawyża odsetek pacjentów ze średnim ryzykiem oraz zaniża odsetek pacjentów z wysokim ryzykiem w porównaniu ze skalą Sokala. [80, 82, 83]

### **6.4.2. Interwencja**

W badaniu ENESTnd ocenianą interwencją był nilotynib podawany w dwóch osobnych grupach w dawce 300 mg (282 pacjentów) lub 400 mg (281 pacjentów) dwa razy dziennie, natomiast badanie DASISION oceniało skuteczność i bezpieczeństwo dazatynibu podawanego raz na dobę w dawce 100 mg (259 pacjentów).



### 6.4.3. Komparator

W obu badaniach włączonych do wstępnej analizy klinicznej komparatorem był imatynibu podawany w jednorazowej dziennej dawce 400 mg (283 pacjentów w badaniu ENESTnd oraz 260 pacjentów w badaniu DASISION). Mediana dawki imatynibu po 12 miesiącach była identyczna w obu badaniach i wynosiła 400 mg/dobę.

### 6.4.4. Punkty końcowe

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania ENESTnd był odsetek pacjentów uzyskujących MMR w 12. miesiącu terapii, natomiast badania DASISION skumulowany CCgR w ciągu 12 miesięcy leczenia, udokumentowany dwoma wynikami analiz szpiku kostnego. Niezależnie od różnic w zakresie definicji pierwszorzędowego punktu końcowego, w obu badaniach oceniano te same parametry, czyli odpowiedź cytogenetyczną, odpowiedź molekularną, progresję choroby, a także zgony ogółem oraz z uwzględnieniem przyczyny. Pomimo tego pomiędzy badaniami stwierdzono różnice sposobu analizy i prezentacji danych dla odpowiedzi cytogenetycznej, jak również odpowiedzi molekularnej.

W przypadku badania ENESTnd ocenę remisji molekularnej (MMR, CMR<sup>4</sup>, CMR<sup>4,5</sup>) dokonano w oparciu o liczbę pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź w danym punkcie czasowym (analiza typu *at*), natomiast prawdopodobieństwo CCgR obliczono w oparciu o liczbę pacjentów, u których doszło do zdarzenia w dowolnym momencie przed upływem określonego okresu (analiza typu *by*). W badaniu DASISION zarówno remisja cytogenetyczna, jak i molekularna, analizowane były na podstawie liczby pacjentów, u których doszło do wystąpienia zdarzenia przed upływem określonego czasu (analiza typu *by*).

Założenia obu analiz są odmienne, przez co mogą prowadzić do różnic w uzyskiwanych wynikach. W analizie typu *at* uwzględnia się wyłącznie zdarzenia trwałe, tzn. stwierdzane w momencie oceny punktu końcowego, natomiast analiza typu *by* ma charakter mniej restrykcyjny, gdyż uwzględnia wszystkich pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie, bez względu na to czy miało ono charakter trwały, czy też przejściowy. Zgodnie z opisanymi definicjami analiza typu *by* jest pojęciowo szersza i należy się spodziewać, iż w większości przypadków będzie wskazywać na wyższe prawdopodobieństwo zdarzenia w porównaniu z analizą typu *at*.

## 6.5. Wyniki wstępnej analizy klinicznej

W analizie klinicznej zestawiono wyniki dla obu dawek nilotynibu oraz dla dazatynibu celem oceny skuteczności i bezpieczeństwa obu metod, a także w celu uwidocznienia ewentualnych różnic pomiędzy interwencjami.

### 6.5.1. Analiza skuteczności

W żadnym z włączonych badań nie oceniano uzyskania odpowiedzi hematologicznej w wyniku zastosowanego leczenia. W obu badaniach oceniano natomiast odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią cytogenetyczną (CCgR), większą odpowiedzią molekularną (MMR) oraz odsetek pacjentów z progresją do faz bardziej zaawansowanych. Zarówno nilotynib w obu dawkach, jak również dazatynib istotnie statystycznie zwiększały prawdopodobieństwo uzyskania CCgR i MMR w porównaniu z imatynibem. W przypadku nilotynibu odnotowano ponadto mniejsze niż w grupie imatynibu ryzyko progresji choroby do AP/BP. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do progresji pomiędzy dazatynibem a imatynibem. Estymowana przeżywalność po 12 miesiącach wynosiła 97% i 99% odpowiednio w grupie dazatynibu oraz imatynibu. W badaniu porównującym nilotynib z imatynibem nie podano wyników analizy dla przeżywalności całkowitej, ponieważ żadne z badań nie było ukierunkowane na ocenę przeżycia całkowitego.

**Tabela 14.**  
Wyniki wstępnej analizy skuteczności dla porównania nilotynibu i dazatynibu względem imatynibu

Badanie (porównanie)	Rodzaj analizy danych	Okres interwencji [miesiące]	Liczba pacjentów	RR/RB (95% CI)
<b>CCgR</b>				
ENESTnd (NIL300 vs IM)	<i>by</i>	12	565	<b>1,24 [1,12; 1,38]</b>
ENESTnd (NIL400 vs IM)	<i>by</i>	12	564	<b>1,20 [1,08; 1,33]</b>
DASISION (DAS100 vs IM)	<i>by</i>	12	519	<b>1,17 [1,06; 1,28]</b>
<b>MMR</b>				
ENESTnd (NIL300 vs IM)	<i>at</i>	12	565	<b>1,98 [1,53; 2,55]</b>
ENESTnd (NIL400 vs IM)	<i>at</i>	12	564	<b>1,92 [1,48; 3,248]</b>
DASISION (DAS100 vs IM)	<i>by</i>	12	519	<b>1,64 [1,29; 2,07]</b>
<b>Progresja AP/BP</b>				
ENESTnd (NIL300 vs IM)	<i>by</i>	12	565	<b>0,18 [0,04; 0,82]</b>
ENESTnd (NIL400 vs IM)	<i>by</i>	12	564	<b>0,09 [0,01; 0,70]</b>
DASISION (DAS100 vs IM)	<i>by</i>	12	519	0,56 [0,19; 1,64]
<b>Estymowana przeżywalność ogółem</b>				
ENESTnd (NIL300 vs IM)	<i>by</i>	12	565	bd
ENESTnd (NIL400 vs IM)	<i>by</i>	12	564	bd
DASISION (DAS100 vs IM)	<i>by</i>	12	519	97% vs 99%

a) wyniki po wykluczeniu pacjentów poddanych przeszczepowi szpiku; b) uwzględniono jedynie zgony związane z PBSz.

### 6.5.2. Analiza bezpieczeństwa

W niniejszym rozdziale przedstawiono dane na temat częstości występowania hematologicznych działań niepożądanych oraz obrzęków powierzchniowych. Wykazano, iż nilotynib jest lekiem bezpieczniejszym od imatynibu w odniesieniu do działań niepożądanych związanych z mielosupresją, gdyż w istotny statystycznie sposób redukuje ryzyko wystąpienia anemii oraz neutropenii w stopniu od 1 do 4. W odniesieniu do trombocytopenii stopnia 1–4 różnica była na granicy istotności statystycznej na korzyść nilotynibu. Ponadto nilotynib w porównaniu z imatynibem redukuje ryzyko wystąpienia neutropenii w stopniu 3. lub 4. Dazatynib natomiast w porównaniu z imatynibem wydaje się zwiększać ryzyko działań niepożądanych związanych z mielosupresją (anemia, neutropenia, trombocytopenia w stopniu 1–4), a różnice pomiędzy grupami znajdują się na granicy istotności statystycznej. Dodatkowo dazatynib w porównaniu z imatynibem w istotny statystycznie sposób zwiększał ryzyko trombocytopenii w stopniu 3–4. Zarówno nilotynib, jak również dazatynib w porównaniu z imatynibem znamienne statystycznie redukowały ryzyko wystąpienia obrzęków obwodowych (Tabela 15).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w porównaniach NIL vs IM oraz DAS vs IM w odniesieniu do całkowitej utraty pacjentów z badania, utraty z powodu wystąpienia działań niepożądanych oraz utraty z powodu braku skuteczności (

Tabela 16). W żadnym badaniu nie raportowano natomiast danych odnośnie odsetka pacjentów z działaniami niepożądanymi ogółem, jak również z ciężkimi działaniami niepożądanymi ogółem.

**Tabela 15.**  
Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania nilotynibu i dazatynibu względem imatynibu

Badanie (porównanie)	Mediana okresu interwencji	Liczba pacjentów	RR (95% CI)	
			AE stopnia 1-4	AE stopnia 3-4
<b>Anemia</b>				
ENESTnd (NIL300 vs IM)	14	559	<b>0,80 [0,66; 0,97]</b>	0,65 [0,28; 1,47]
ENESTnd (NIL400 vs IM)	14	557	<b>0,80 [0,66; 0,98]</b>	0,65 [0,29; 1,48]
DASISION (DAS100 vs IM)	14	516	1,07 [0,999; 1,14]	1,44 [0,81; 2,57]
<b>Neutropenia</b>				
ENESTnd (NIL300 vs IM)	14	559	<b>0,64 [0,54; 0,75]</b>	<b>0,59 [0,40; 0,88]</b>
ENESTnd (NIL400 vs IM)	14	557	<b>0,57 [0,48; 0,67]</b>	<b>0,49 [0,32; 0,75]</b>
DASISION (DAS100 vs IM)	14	516	1,12 [0,98; 1,28]	1,04 [0,74; 1,46]
<b>Trombocytopenia</b>				
ENESTnd (NIL300 vs IM)	14	559	0,86 [0,73; 1,01]	1,17 [0,70; 1,97]

ENESTnd (NIL400 vs IM)	14	557	0,88 [0,75; 1,03]	1,39 [0,84; 2,29]
DASISION (DAS100 vs IM)	14	516	1,13 [0,999; 1,28]	<b>1,88 [1,21; 2,94]</b>
<b>Obrzęki obwodowe</b>				
ENESTnd (NIL300 vs IM)	14	559	<b>0,37 [0,20; 0,67]</b>	1,00 [0,02; 50,40]
ENESTnd (NIL400 vs IM)	14	557	<b>0,40 [0,22; 0,71]</b>	1,01 [0,02; 50,76]
DASISION (DAS100 vs IM)	14	516	<b>0,25 [0,16; 0,38]</b>	1,00 [0,20; 4,91]

**Tabela 16.**  
Utrata pacjentów z badania dla porównania nilotynibu i dazatynibu względem imatynibu

Badanie (porównanie)	Mediana okresu interwencji	Liczba pacjentów	RR (95% CI)
<b>Utrata AE</b>			
ENESTnd (NIL300 vs IM)	14	559	0,62 [0,32; 1,22]
ENESTnd (NIL400 vs IM)	14	564	1,25 [0,72; 2,16]
DASISION (DAS100 vs IM)	14	516	1,33 [0,64; 2,76]
<b>Utrata LOE</b>			
ENESTnd (NIL300 vs IM)	14	559	0,78 [0,55; 1,11]
ENESTnd (NIL400 vs IM)	14	564	<b>0,31 [0,12; 0,85]</b>
DASISION (DAS100 vs IM)	14	516	0,60 [0,22; 1,63]
<b>Utrata ogółem</b>			
ENESTnd (NIL300 vs IM)	14	559	0,63 [0,29; 1,36]
ENESTnd (NIL400 vs IM)	14	564	0,87 [0,62; 1,22]
DASISION (DAS100 vs IM)	14	516	0,83 [0,57; 1,22]

## 6.6. Podsumowanie wstępnej analizy klinicznej

Na podstawie przeprowadzonej analizy należy stwierdzić, że nilotynib można w sposób bezpośredni porównać tylko z imatynibem w oparciu o jedno badanie RCT, natomiast ocena tego leku względem dazatynibu wymaga przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną, przy czym należy zwrócić szczególną uwagę, aby rodzaj analizy zastosowanej do oceny wybranych punktów końcowych był porównywalny w obu badaniach. Biorąc pod uwagę, iż dostępne są tylko

2 badania (po jednym dla nilotynibu i dazatynibu) oceniające obie interwencje względem wspólnego komparatora (imatynib), najważniejszą metodą porównania pośredniego jest metoda Buchera.

Zarówno nilotynib, jak również dazatynib wykazywały istotnie statystycznie większą skuteczność niż imatynib w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których uzyskano całkowitą odpowiedź cytogenetyczną oraz większą odpowiedź molekularną. Nilotynib w porównaniu z imatynibem w znamiennej statystycznie sposób redukuje również ryzyko progresji do zaawansowanych faz choroby, natomiast odsetki pacjentów z progresją do AP/BP były podobne w grupie dazatynibu oraz imatynibu.

Dostępne badanie kliniczne (ENESTnd) wskazuje, że nilotynib w porównaniu do imatynibu w istotny statystycznie sposób redukuje ryzyko wystąpienia anemii i neutropenii bez względu na stopień ciężkości, a także neutropenii w stopniu 3–4. W przeciwieństwie do nilotynibu, dazatynib częściej niż imatynib powodował neutropenię w stopniu 3. lub 4., a także anemię i trombocytopenię, aczkolwiek w odniesieniu do tych ostatnich różnica była na granicy istotności statystycznej.

## 6.7. Ograniczenia wstępnej analizy klinicznej

Wstępna analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o badania kliniczne, których wyniki posłużyły do rejestracji nilotynibu oraz dazatynibu w I-linii leczenia pacjentów z PBSz. Selekcja badań nie została poprzedzona przeglądem systematycznym literatury naukowej, dlatego nie można wykluczyć, iż dostępne są inne badania, które nie zostały ujęte we wstępnej analizie klinicznej. Na obecnym etapie analizy nie przeprowadzono pełnej oceny wiarygodności badań randomizowanych ani ilościowej kumulacji wyników, nie wykonano też porównania pośredniego. Wobec powyższych ograniczeń, przedstawionych we wstępnej analizie klinicznej, wyniki należy traktować jako orientacyjne i wymagające potwierdzenia w pełnej analizie klinicznej w ramach przeglądu systematycznego.

## 7. OCENA WPŁYWU SUROGATÓW NA PUNKTY KOŃCOWE ISTOTNE DLA PACJENTA

Ze wstępnej analizy klinicznej wynika, że badania kliniczne dotyczące skuteczności nilotynibu i dazatynibu w I linii PBSz zaprojektowano do oceny odpowiedzi cytogenetycznej i molekularnej. Należy zwrócić uwagę, że oceny odpowiedzi hematologicznej, cytogenetycznej i molekularnej dokonuje się w oparciu o parametry będące surogatami, dlatego w świetle Wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych konieczne jest przedstawienie dowodów na ich związek z istotnymi klinicznymi punktami końcowymi, takimi jak śmiertelność lub progresja do bardziej zaawansowanych faz. [84]

W tym celu przeprowadzono systematyczne przeszukanie baz informacji medycznej dotyczące imatynibu oraz uzupełniające przeszukanie bazy MEDLINE (przez PubMed) pod kątem terapii starszych generacji. Odnaleziono dwa badania randomizowane (IRIS oraz Hehlmann 1993) oraz sześć badań obserwacyjnych (de Lavallade 2008, Gallipoli 2010, Kantarjian 2006, Rajappa 2008, Roy 2006, Kantarjian 1995). W uwzględnionych pracach analizowani pacjenci leczeni byli imatynibem (de Lavallade 2008, Gallipoli 2010, IRIS, Kantarjian 2006, Rajappa 2008 oraz Roy 2006), interferonem  $\alpha$  (Kantarjian 1995), interferonem  $\alpha$  z cytarabiną (Roy 2006) oraz hydroksymocznikiem i busulfanem (Hehlmann 1993). W pracy Roy 2006 przedstawiono wyniki retrospektywnej analizy danych pochodzących z dwóch badań randomizowanych – IRIS oraz CML 1991 (Tabela 20). [85–87]

**Tabela 17.**  
Zestawienie badań klinicznych oceniających związek pomiędzy surogatami a punktami końcowymi istotnymi dla pacjenta w PBSz

Badanie	Metodyka badania	Liczebność próby	Rodzaj terapii	Okres obserwacji	Surogat	Klinicznie istotny punkt końcowy
IRIS	RCT	553	IM	12 mies.	CCgR	Progresja AP/BP
					MCgR	
					MMR	
Hehlmann 1993	RCT	441	HU/busulfan	18, 24 mies.	CHR	Przeżycie całkowite
de Lavallade 2008	nRCT	204	IM	12 mies.	CCgR	Progresja AP/BP
			IM	12 mies.	MMR	Przeżycie całkowite
						Progresja AP/BP

Badanie	Metodyka badania	Liczebność próby	Rodzaj terapii	Okres obserwacji	Surogat	Klinicznie istotny punkt końcowy
						Przeżycie całkowite
<b>Gallipoli 2010</b>	nRCT	105	IM	12 mies.	CCgR	Przeżycie całkowite
<b>Kantarjian 1995</b>	nRCT	274	IFN $\alpha$	12 mies.	CR	Przeżycie całkowite
<b>Kantarjian 2006</b>	nRCT	279	IM	3 lata	CCgR	Przeżycie całkowite
		276	IM	6, 12, 24 mies.	MCgR	Przeżycie całkowite
				6, 12, 18, 24 mies.		Progresja AP/BP
		279	IM	12 mies.	MMR	Progresja AP/BP
		276	IM	6, 12, 18, 24 mies.	MMR	Przeżycie całkowite
<b>Rajappa 2008</b>	nRCT	201	IM	29 mies.	CCgR	Przeżycie całkowite
<b>Roy 2006</b>	nRCT	551	IM	12 mies.	CCgR	Przeżycie całkowite
		325	IFN $\alpha$ /AraC		MCgR	

## 7.1. Odpowiedź hematologiczna a klinicznie istotne punkty końcowe

Nie odnaleziono dowodów naukowych świadczących o związku pomiędzy wystąpieniem odpowiedzi hematologicznej a poprawą całkowitego przeżycia, jak również przeżycia bez progresji do AP/BP. W jednym badaniu obserwacyjnym (Hehlmann 1993) wykazano brak istotnej statystycznie korelacji pomiędzy długością przeżycia oraz wystąpieniem CHR (Tabela 19).

**Tabela 18.**  
Wyniki dotyczące korelacji pomiędzy odpowiedzią hematologiczną a punktami końcowymi istotnymi dla pacjenta

Badanie	Surogat	Klinicznie istotny punkt końcowy	Rodzaj terapii	Wynik
Hehlmann 1993 [76]	CHR	Przeżywalność	HU Busulfan	Brak istotnej statystycznie korelacji pomiędzy CHR oraz poprawą przeżycia ( <b>p=NS</b> )

## 7.2. Odpowiedź cytogenetyczna a klinicznie istotne punkty końcowe

Istotną statystycznie korelację pomiędzy uzyskaniem odpowiedzi cytogenetycznej a poprawą przeżycia wolnego od progresji do AP/BP wykazano w jednym badaniu randomizowanym (IRIS) oraz w dwóch badaniach obserwacyjnych (de Lavallade 2008 oraz Kantarjian 2006). We wszystkich tych pracach zaobserwowano, iż wystąpienie CCgR związane było z lepszym przeżyciem bez progresji do zaawansowanych faz choroby, natomiast w dwóch pracach (IRIS oraz Kantarjian 2006) stwierdzono, że osiągnięcie MCgR związane jest również w sposób istotny statystycznie ze zmniejszeniem ryzyka progresji.

Istotną statystycznie zależność pomiędzy odpowiedzią cytogenetyczną a przeżyciem całkowitym odnotowano w 4 badaniach obserwacyjnych (de Lavallade 2008, Kantarjian 1995, Kantarjian 2006, Rajappa 2008) oraz w jednej pracy stanowiącej retrospektywną analizę badań RCT (Roy 2006). Wydłużenie przeżycia całkowitego korelowało z wystąpieniem CCgR (de Lavallade 2008, Kantarjian 1995, Kantarjian 2006, Rajappa 2008 oraz Roy 2006), MCgR (Kantarjian 2006 i Roy 2006) oraz ogólnej odpowiedzi cytogenetycznej (Kantarjian 1995). W jednym z badań (Gallipoli 2010) nie wykazano znamiennych statystycznie różnic odnośnie przeżycia 12-miesięcznego pomiędzy grupą pacjentów z CCgR oraz grupą bez CCgR. Autorzy pracy zwracają jednak uwagę, że przyczyną braku istotnych statystycznie różnic mogło być stosowanie leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej II generacji u pacjentów przerywających I linię terapii (Tabela 19). [88]



**Tabela 19.**  
**Wyniki dotyczące korelacji pomiędzy odpowiedzią cytogenetyczną a punktami końcowymi istotnymi dla pacjenta**

Badanie	Surogat	Klinicznie istotny punkt końcowy	Leczenie	Wynik
de Lavallade 2008 [89]	CCgR	Progresja AP/BP	IM	Większa 12-miesięczna przeżywalność bez progresji do AP/BP pacjentów z CCgR (98%) niż bez odpowiedzi (74,1%) ( <b>p=0,03</b> )
	CCgR	Przeżywalność		Większa 12-miesięczna przeżywalność pacjentów z CCgR (96%) niż bez odpowiedzi (74%) ( <b>p=0,007</b> )
Gallipoli 2010 [88]	CCgR	Przeżywalność	IM	Brak IS różnic pomiędzy pacjentami z CCgR oraz bez odpowiedzi w odniesieniu do 12 miesięcznej przeżywalności (odpowiednio 94,9 oraz 93,3%; <b>p=NS</b> )
Hehlmann 1993 [76]	CHR	Przeżywalność	HU Busulfan	Brak istotnej statystycznie korelacji pomiędzy CHR oraz poprawą przeżycia ( <b>p=NS</b> )
IRIS [79]	CCgR	Progresja AP/BP	IM	Przeżywalność wolna od progresji AP/BP wyższa u osób z CCgR niż u pacjentów bez CCgR ( <b>p&lt;0,001</b> ). Brak IS różnic w przeżywalności bez progresji do AP/BP pomiędzy pacjentami z CCgR oraz pCgR ( <b>p=0,20</b> )
IRIS [79]	MCgR		IM	Przeżywalność wolna od progresji do AP/BP wyższa u osób z MCgR (CCgR + pCgR) niż u pacjentów bez odpowiedzi cytogenetycznej ( <b>p&lt;0,001</b> dla porównania osób z CCgR, pCgR oraz bez CgR)
Kantarjian 1995 [90]	CR (MCgR, pCgR, CCgR)	Przeżywalność	IFN $\alpha$	Wystąpienia CR związane z dłuższym przeżyciem u pacjentów z PBSz ( <b>p&lt;0,001</b> )
Kantarjian 2006 [83, 91]	MCgR	Progresja AP/BP	IM	Osiągnięcie MCgR związane z lepszą przeżywalnością bez progresji do AP/BP po 6, 12, 18 i 24 miesiącach ( <b>p=IS</b> )
Kantarjian 2006 [83, 91]	CCgR	Przeżywalność	IM	Większa 3-letnia przeżywalność pacjentów leczonych IM z CCgR w porównaniu z osobami bez CCgR ( <b>p&lt;0,001</b> )
Kantarjian 2006 [83, 91]	MCgR		IM	Osiągnięcie MCgR związane z lepszą przeżywalnością po 6, 12 i 24 miesiącach ( <b>p=IS</b> )
Rajappa 2008 [92]	CCgR	Przeżywalność	IM	Większa przeżywalność pacjentów z CCgR w porównaniu z osobami bez CCgR ( <b>p=0,0088</b> )
Roy 2006 [85]	CCgR	Przeżywalność	IM	Większa 12-miesięczna przeżywalność pacjentów z CCgR w porównaniu z osobami bez CCgR ( <b>p&lt;0,001</b> )
Roy 2006 [85]	MCgR		IFN/AraC	Większa 12-miesięczna przeżywalność pacjentów z MCgR w porównaniu z osobami bez MCgR ( <b>p&lt;0,001</b> )

### 7.3. Odpowiedź molekularna a klinicznie istotne punkty końcowe

W badaniu IRIS zaobserwowano, że uzyskanie MMR u pacjentów, u których uzyskano CCgR związane było z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem progresji do AP/BP. [93]

W pozostałych pracach zaprojektowanych jako badania obserwacyjne nie stwierdzono, aby osiągnięcie MMR u pacjentów z CCgR związane było z poprawą przeżycia bez progresji lub z poprawą przeżycia całkowitego (Tabela 20).

W pracy opublikowanej przez Hughes i wsp. w listopadzie 2010 roku zaprezentowano dane dotyczące zależności pomiędzy obecnością MMR w 6., 12. i 18. miesiącu terapii a poprawą jej odległych skutków. Wykazano, że obecność MMR w 12. miesiącu terapii związana była z istotną statystycznie poprawą przeżycia bez progresji (99% vs 90%;  $p = 0,0004$ ) oraz przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (91% vs 79%;  $p < 0,001$ ) w porównaniu z grupą bez MMR w 12. miesiącu. Analogiczne wyniki otrzymano dla uzyskania MMR w 18. miesiącu odnośnie przeżycia bez progresji (99% vs 90%;  $p < 0,001$ ), jak również przeżycia bez niekorzystnych zdarzeń (95% vs 75%;  $p < 0,001$ ). Zaobserwowano ponadto nieistotny statystycznie trend dla przeżycia całkowitego na korzyść grupy z MMR po 18 miesiącach w porównaniu z grupą bez MMR w tym czasie (95% vs 89%;  $p > 0,05$ ). [94]

**Tabela 20.**  
Wyniki dotyczące korelacji pomiędzy odpowiedzią molekularną a punktami końcowymi istotnymi dla pacjenta

Badanie	Surogat	Klinicznie istotny punkt końcowy	Leczenie	Wynik
de Lavallade 2008 [89]	MMR	Progresja AP/BP	IM	Brak niezależnej korelacji pomiędzy MMR i przeżyciem bez progresji do AP/BP u osób z CCgR.
	MMR	Przeżywalność	IM	Brak niezależnej korelacji pomiędzy MMR i przeżyciem u osób z CCgR.
IRIS [93]	MMR	Progresja AP/BP	IM	Mniejsze ryzyko progresji w grupie pacjentów z CCgR oraz MMR niż u chorych z CCgR bez MMR ( $p = 0,007$ ) po 12 miesiącach.
Kantarijan 2006 [83, 91]	MMR	Progresja AP/BP	IM	Osiągnięcie MMR lub jego brak nie wpływają na poprawę przeżycia wolnego od progresji do AP/BP u pacjentów z CCgR ( $p = \text{NS}$ ).
Kantarijan 2006 [83, 91]	MMR	Przeżywalność	IM	Osiągnięcie MMR lub jego brak nie wpływają na poprawę przeżycia u pacjentów z CCgR ( $p = \text{NS}$ ).

## 8. FINANSOWANIE LEKÓW

### 8.1. Aktualny status refundacyjny

W Polsce pacjenci z nowo rozpoznanym PBSz mogą korzystać z inhibitorów kinazy tyrozynowej, które są aktualnie finansowane w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (TPZ). [95]

W ramach TPZ w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej dostępne są: imatynib, dazatynib, nilotynib. Kryteria główne kwalifikacji do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej obejmują:

- rozpoznanie przewlekłej białaczki szpikowej,
- udokumentowaną obecność genu BCR-ABL lub obecność chromosomu Philadelphia,
- wiek powyżej 18. roku życia oraz stan ogólny 0–2 w skali WHO (dazatynib, nilotynib). [95]

Szczegółowe kryteria kwalifikacji pacjentów do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej, zróżnicowane w zależności od stopnia zaawansowania choroby oraz wcześniejszych terapii, opisano w tabeli (Tabela 21). W skrócie – w fazie przewlekłej choroby w leczeniu pierwszoliniowym finansowany jest imatynib, a w przypadku wystąpienia oporności na ten lek dawkę zwiększa się o 50% lub stosuje się inhibitor kinazy tyrozynowej II generacji (dazatynib lub nilotynib). W fazie akceleracji pacjenci, którzy stosowali imatynib, otrzymują nilotynib lub dazatynib, a w fazie kryzy blastycznej – dazatynib. [95]

Terapię inhibitorami kinazy tyrozynowej prowadzi się do chwili podjęcia przez lekarza decyzji dotyczącej wyłączenia pacjenta z programu w oparciu o kryteria TPZ, których szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej. [95]

Pozostałe leki przeznaczone dla pacjentów z PBSz (tj. interferon  $\alpha$ , busulfan, hydroksymocznik, cytarabina) finansowane są w ramach wykazu substancji czynnych, stosowanych w chemioterapii z rozpoznaniami według ICD-10 (tzw. katalog chemioterapii). Hydroksymocznik dostępny jest również w ramach wykazu leków refundowanych. [96, 97]

Tabela 21. Szczegółowe kryteria włączenia do terapeutycznego programu zdrowotnego dotyczącego leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (aktualne na rok 2010)

Lek	Faza przewlekła	Faza akceleracji	Faza kryzy blastycznej
<b>IM<sup>ab</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci nowo zdiagnozowani oraz w trakcie oczekiwania na HSCT</li> <li>• pacjenci z co najmniej częściową remisją cytotogenetyczną po 1 roku terapii imatynibem</li> <li>• pacjenci z całkowitą remisją cytotogenetyczną osiągniętą max. po 18 mies. terapii imatynibem</li> <li>• pacjenci bez remisji cytotogenetycznej lub z udokumentowaną nietolerancją leczenia (III i IV stopień toksyczności wg WHO) po terapii hydroksymocznikiem lub IFN</li> <li>• pacjenci po allogenicznym HSCT, u których wystąpił nawrót choroby</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci poddani terapii innej niż imatynibem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci poddani terapii innej niż imatynibem</li> </ul>
<b>DAS<sup>a</sup></b>	<p><b>Pacjenci dotychczas leczeni imatynibem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z opornością na imatynib z mutacją inną niż T315I lub brakiem tolerancji imatynibu</li> <li>• pacjenci z brakiem remisji hematologicznej po co najmniej 3 mies. terapii imatynibem</li> <li>• pacjenci z brakiem częściowej odpowiedzi cytogenetycznej po 6 mies. terapii imatynibem</li> <li>• pacjenci z brakiem odpowiedzi cytogenetycznej po 12 mies. terapii imatynibem</li> <li>• pacjenci, u których doszło do utraty osiągniętej odpowiedzi hematologicznej lub cytogenetycznej</li> <li>• pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby</li> <li>• pacjenci w fazie przewlekłej i akceleracji, u których dotychczas stosowano dazatynib (w ramach terapii niestandardowej) u których uzyskano co najmniej całkowitą odpowiedź hematologiczną</li> </ul> <p><b>Pacjenci dotychczas leczeni nilotynibem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z brakiem tolerancji nilotynibu lub brakiem odpowiedzi na terapię nilotynibem</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci nieleczeni wcześniej dazatynibem oraz pacjenci z brakiem tolerancji lub nieodpowiadający na imatynib</li> </ul>
<b>NIL<sup>a</sup></b>	<p><b>Pacjenci dotychczas leczeni imatynibem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z opornością na imatynib, z mutacją inną niż T315I lub brakiem tolerancji imatynibu</li> <li>• pacjenci z brakiem remisji hematologicznej po co najmniej 3 mies. terapii imatynibem</li> <li>• pacjenci z brakiem częściowej odpowiedzi cytogenetycznej po 6 mies. terapii imatynibem</li> <li>• pacjenci z brakiem odpowiedzi cytogenetycznej po 12 mies. terapii imatynibem</li> <li>• pacjenci, u których doszło do utraty osiągniętej odpowiedzi hematologicznej lub cytogenetycznej</li> <li>• pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby</li> <li>• pacjenci w fazie przewlekłej i akceleracji, u których dotychczas stosowano nilotynib (w ramach terapii niestandardowej) u których uzyskano co najmniej całkowitą odpowiedź hematologiczną</li> </ul> <p><b>Pacjenci dotychczas leczeni dazatynibem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z brakiem tolerancji na dazatynib lub niepowodzeniem terapii dazatynibem</li> </ul>		

a) dorośli; b) dzieci.

**Tabela 22.**  
**Kryteria wyłączenia pacjentów z terapeutycznego programu zdrowotnego dotyczącego leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (aktualne na rok 2010)**

IM <sup>ab</sup>	DAS <sup>a</sup>	NIL <sup>a</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• obecność objawów nadwrażliwości na lek</li> <li>• toksyczność wg WHO &gt;2, poważne pozahematologiczne działania niepożądane (↑ stężenia bilirubiny ≥3, ↑ aktywności aminotransferaz wątrobowych ≥5) lub ciężkie hematologiczne działania niepożądane (małopłytkowość lub neutropenia)</li> <li>• stan sprawności wg WHO 3–4</li> <li>• brak skuteczności po 3 mies. terapii, definiowany jako:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ brak remisji hematologicznej</li> <li>○ brak remisji cytogenetycznej mniejszej (obecność w szpiku komórek Ph-, ale poniżej 35%)</li> </ul> </li> <li>• znalezienie dawcy szpiku i podjęcie decyzji o przeszczepie szpiku u danego pacjenta</li> <li>• wystąpienie progresji choroby definiowanej jako:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ utrata odpowiedzi hematologicznej,</li> <li>○ utrata całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej,</li> <li>○ wzrost odsetka komórek z Ph+ o 30% u pacjenta z remisją cytogenetyczną mniejszą niż całkowitą, obecność nowych aberracji chromosomowych w klonie białaczkowym</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak odpowiedzi cytogenetycznej po 6 mies. terapii</li> <li>• pomimo stosowania przerw w leczeniu utrzymywanie się toksyczności hematologicznej lub pozahematologicznej w stopniu 3 lub 4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak odpowiedzi cytogenetycznej po 6 mies. terapii</li> </ul>

a) dorośli; b) dzieci.



## 8.2. Rekomendacje finansowe

Przeprowadzono analizę stanowisk prezentowanych przez agencje HTA dotyczące finansowania poszczególnych technologii medycznych u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową. Poszukiwano zarówno stanowisk polskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), jak również stanowisk agencji zagranicznych z Wielkiej Brytanii (NICE, NHS Scotland), Kanady (CADTH) oraz Australii (PBAC) (Tabela 23).

**Tabela 23.**  
Zestawienie rekomendacji dotyczących finansowania inhibitorów kinazy tyrozynowej w PBSz

Lek	NICE	NHS Scotland	AOTM	CADTH	PBAC
<b>Imatynib</b>	Rekomenduje w I linii [98] Negatywna rekomendacja w II linii [47]	Rekomenduje [99]	W trakcie przygotowań [100]	Brak rekomendacji	Rekomenduje w I linii [101]
<b>Nilotyrib</b>	Rekomenduje w I linii (projekt) [39] Rekomenduje w II linii [47]	Rekomenduje w II linii [102]	Rekomenduje w II linii [103]	Brak rekomendacji	Rekomenduje w II linii [104]
<b>Dazatyrib</b>	Negatywna rekomendacja w I linii (projekt) [39] Negatywna rekomendacja w II linii [47]	Rekomenduje w II linii [105]	Rekomenduje w II linii [106]	Brak rekomendacji	Rekomenduje w II linii [107]
<b>Interferon <math>\alpha</math></b>	Brak rekomendacji	Brak rekomendacji	Brak rekomendacji	Brak rekomendacji	Brak rekomendacji
<b>Busulfan</b>	Brak rekomendacji	Rekomenduje przed transplantacją [108]	Brak rekomendacji	Brak rekomendacji	Brak rekomendacji
<b>Hydroksymocznik</b>	Brak rekomendacji	Brak rekomendacji	Brak rekomendacji	Brak rekomendacji	Brak rekomendacji
<b>Cytarabina</b>	Brak rekomendacji	Brak rekomendacji	Brak rekomendacji	Brak rekomendacji	Brak rekomendacji

### Imatynib

Terapia imatynibem jest rekomendowana w I linii leczenia PBSz w fazie przewlekłej przez NICE, NHS Scotland i PBAC. NICE rekomenduje ponadto refundację imatynibu również u osób

w zaawansowanych fazach PBSz, którym nie podawano wcześniej imatynibu. [98] Leczenie polegające na zwiększeniu dawki imatynibu po wystąpieniu oporności choroby na terapię podstawową dawką imatynibu uzyskało negatywną opinię NICE. Agencja NHS Scotland rekomenduje stosowanie imatynibu w I linii leczenia, zarówno u dzieci jak i dorosłych, ze zdiagnozowaną fazą przewlekłą PBSz. [99] PBAC rekomenduje stosowanie imatynibu w I linii leczenia pacjentów w wieku 18–70 lat ze zdiagnozowaną PBSz w fazie przewlekłej, u których wykryto chromosom Philadelphia lub obecność transkryptu kinazy tyrozynowej BCR-ABL. [101]

Dwie agencje nie przedstawiły swoich rekomendacji odnośnie refundacji imatynibu. Rada Konsultacyjna przy AOTM obecnie przygotowuje stanowisko dotyczące terapii imatynibem w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej [100], natomiast na stronie agencji CADTH nie odnaleziono informacji dotyczących omawianego zagadnienia (Tabela 23).

### **Nilotynib**

Refundacja nilotynibu w II linii PBSz rekomendowana jest przez NICE, NHS Scotland, AOTM i PBAC. Projekt rekomendacji przedłożony przez NICE do konsultacji publicznych zaleca również stosowanie nilotynibu w I linii leczenia PBSz, jako równorzędną alternatywę dla imatynibu. [39] Warunkiem utrzymania pozytywnej rekomendacji dla stosowania nilotynibu przez NICE zarówno w I, jak i w II linii leczenia jest utrzymanie przez podmiot odpowiedzialny dotychczasowych zasad finansowych, określonych w umowie podziału ryzyka, które polegają na udzielaniu rabatu na każde opakowanie, przy czym szczegóły umowy (w tym wysokość rabatu) nie zostały ujawnione. [47] NHS Scotland rekomenduje refundację nilotynibu w leczeniu fazy przewlekłej PBSz u dorosłych pacjentów wykazujących oporność bądź nietolerancję w stosunku do przynajmniej jednej poprzedniej terapii (włączając imatynib). [102] Rada Konsultacyjna przy AOTM rekomenduje finansowanie nilotynibu w ramach TPZ w leczeniu pacjentów z PBSz, u których wystąpiła nietolerancja lub oporność na wcześniejszą terapię, w tym imatynibem. [103] PBAC rekomenduje nilotynib w II linii leczenia fazy przewlekłej i fazy przyspieszonej PBSz ze stwierdzoną obecnością chromosomu Philadelphia. Odnosi się to do pacjentów, u których terapia imatynibem zakończyła się niepowodzeniem oraz u których stosowanie nilotynibu jest opcją minimalizującą koszty leczenia w porównaniu z dazatynibem. [104] CADTH nie przedstawiła dotąd stanowiska odnośnie refundacji nilotynibu w leczeniu PBSz (Tabela 23).

### **Dazatynib**

Stanowiska w sprawie rekomendacji dazatynibu zostały dotąd wydane przez NICE, NHS Scotland, AOTM i PBAC. Projekt rekomendacji przedstawiony przez NICE do konsultacji publicznych nie zaleca stosowania nilotynibu w I linii leczenia PBSz, z uwagi na niekorzystny stosunek efektywności do kosztów. [39] Ponadto dazatynib uzyskał również negatywną rekomendację w leczeniu drugoliniowym, czyli po stwierdzeniu oporności na leczenie imatynibem. [47] NHS Scotland, podobnie jak w przypadku nilotynibu, rekomenduje refundację dazatynibu w leczeniu fazy przewlekłej PBSz u pacjentów wykazujących oporność bądź nietolerancję na poprzednie terapie (włączając imatynib), natomiast nie rekomenduje stosowania dazatynibu w fazie przyspieszonej i w fazie akceleracji ze

względu na niekorzystną relację pomiędzy skutecznością a kosztami. [105] Dazatynib jest również rekomendowany przez Radę Konsultacyjną przy AOTM w ramach TPZ w leczeniu pacjentów z PBSz, u których wystąpiła nietolerancja lub oporność na imatynib. Decyzję uzasadniono faktem, że terapia dazatynibem cechuje się niższym ryzykiem progresji choroby oraz większym prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej w porównaniu z terapią wysokimi dawkami imatynibu w 15-miesięcznym horyzoncie czasowym. [106] PBAC rekomenduje finansowanie dazatynibu ze środków publicznych w leczeniu pacjentów we wszystkich fazach PBSz nieodpowiadających lub opornych na imatynib bądź też wykazujących nietolerancję na ten preparat. [107] CADTH nie przedstawiła rekomendacji dotyczących finansowania dazatynibu w terapii PBSz (Tabela 23).

#### **Interferon $\alpha$**

Żadna z agencji HTA nie wydała rekomendacji dotyczących finansowania IFN w PBSz (Tabela 23).

#### **Busulfan**

Refundację busulfanu rekomenduje NHS Scotland w terapii skojarzonej, poprzedzającej HSCT. Pozostałe agencje nie przedstawiły rekomendacji odnośnie finansowania busulfanu. (Tabela 23). [108]

#### **Hydroksymocznik**

Żadna z agencji HTA nie wydała rekomendacji odnośnie finansowania hydroksymocznika w PBSz (Tabela 23).

#### **Cytarabina**

Żadna z agencji HTA nie wydała rekomendacji odnośnie finansowania cytarabiny w PBSz (Tabela 23).



## 9. KOSZTY LEKÓW

W niniejszym rozdziale przedstawiono dane kosztowe dotyczące nilotynibu oraz innych inhibitorów kinazy tyrozynowej dostępnych w Polsce. Nie podawano natomiast informacji na temat innych preparatów posiadających wskazanie do leczenia PBSz, gdyż pozostałe substancje nie stanowią opcji terapeutycznej dla inhibitorów kinazy tyrozynowej, a co za tym idzie nie są rozpatrywane jako komparatory dla nilotynibu w ramach oceny technologii medycznych.

### 9.1. Dawkowanie

Dawkowanie imatynibu ustalono w oparciu o zalecenia rejestracyjne oraz informacje zawarte w opisie terapeutycznego programu lekowego NFZ. [52, 55, 95] W przypadku nilotynibu i dazatynibu uwzględniono dawkowanie przedstawione we wskazaniach rejestracyjnych, które pokrywają się z dawkowaniem stosowanym w badaniach klinicznych dotyczących I linii PBSz. Dawka wyjściowa nilotynibu w leczeniu pierwszoliniowym wynosi 600 mg/dobę, natomiast dazatynib podaje się w dawce 100 mg/dobę (Rozdz. 4).

Tabela 24.  
Koszty rocznej terapii PBSz za pomocą inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL dostępnych w Polsce

Substancja czynna	Dawka [mg/dobę]	Uwagi	Źródło
<b>Faza przewlekła</b>			
Imatynib	400	dawka podstawowa w I linii leczenia	[95]
	600	przejęciowo w razie wydłużania czasu uzyskiwania remisji cytogenetycznej lub niewielkiego nawrotu cytogenetycznego	
Nilotynib	800	dawka w II linii leczenia wg TPZ	[95]
	600	dawka podstawowa w I i II linii leczenia wg rejestracji	[52]
	400	zwiększona aktywność lipaz lub wzrost stężenia bilirubiny stopnia 3-4	
Dazatynib	100	dawka podstawowa w I i II linii leczenia	[95]
	80	zmniejszenie dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych	
<b>Faza akceleracji</b>			
Imatynib	600	-	[95]
	800	postęp choroby, brak odpowiedzi	





## 10. UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW

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

- najczęściej stosowanymi,
- najskuteczniejszymi,
- zgodnymi ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Ponadto wybrane komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim.

Jako komparatory dla nilotynibu wskazano imatynib oraz dazatynib. Imatynib jest aktualnie najczęściej stosowaną opcją terapeutyczną w I linii PBSz. Dazatynib natomiast, podobnie jak nilotynib, jest inhibitorem kinazy tyrozynowej II generacji, zarejestrowanym przez EMA i FDA do stosowania w I linii PBSz, a co za tym idzie z pewnością stanowi opcję terapeutyczną dla nilotynibu. [84, 109].

Wśród innych leków zarejestrowanych do leczenia PBSz należy wymienić ponadto chemioterapię (hydroksymocznik, busulfan) oraz terapię immunomodulującą (IFN).

Zgodnie z aktualnie obowiązującymi w Polsce wytycznymi LeukemiaNet z 2010 roku terapią pierwszoliniową w PBSz jest imatynib, który praktycznie wyparł wcześniejsze metody terapeutyczne, takie jak IFN czy chemioterapię, ze względu na większą skuteczność i korzystniejszy profil bezpieczeństwa. [25, 45] Preparaty nienależące do inhibitorów kinazy tyrozynowej obecnie stosowane są tylko sporadycznie, jako leczenie cytoredukcyjne (hydroksymocznik) lub w wybranych grupach pacjentów (IFN u kobiet w ciąży). Znaczne wydłużenie przeżycia dzięki zastosowaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej sprawiło, że są one aktualnie opcją korzystniejszą nawet w porównaniu z allogenicznym HSCT, który wprawdzie (jako jedyna metoda) pozwala uzyskać całkowite wyleczenie, ale ze względu na wysokie ryzyko powikłań nie stanowi alternatywy u nowo zdiagnozowanych pacjentów. [2] Przeszczep szpiku może być stosowany jedynie u pacjentów opornych na inhibitory kinazy tyrozynowej lub w fazach bardziej zaawansowanych, pod warunkiem posiadania zgodnego dawcy. Z tego powodu chemioterapia przy użyciu substancji czynnych niebędących inhibitorami kinazy BCR-ABL, jak również allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych nie stanowią komparatorów dla nilotynibu.

Inhibitory II generacji, czyli dazatynib oraz nilotynib, dotychczas (zgodnie z obowiązującymi wytycznymi) stosowane były jako leczenie II linii, po stwierdzeniu nieskuteczności lub nietolerancji imatynibu. Ograniczenie do II linii terapii wynikało ze wskazań rejestracyjnych oraz dostępnych dowodów naukowych. W ostatnim czasie opublikowano wyniki badań z randomizacją wskazujące, że zarówno nilotynib, jak również dazatynib mogą być opcją terapeutyczną dla imatynibu w I linii terapii.

W ślad za wynikami badań Amerykańska Agencja ds. Leków (FDA) oraz Europejska Agencja Leków (EMA) zaaprobowaly stosowanie nilotynibu oraz dazatynibu w leczeniu pierwszoliniowym pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową, uznając, że posiadają one większy potencjał inhibicyjny i powodują szybszą i głębszą odpowiedź na leczenie niż imatynib. [33–36]

Podsumowując, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu nilotynibu w I linii PBSz, będzie on zastępował stosowany dotychczas powszechnie imatynib. Imatynib spełnia wymogi, jakimi powinien cechować się komparator wg wytycznych AOTM – jest opcją aktualnie najczęściej stosowaną i zalecaną przez wytyczne praktyki klinicznej. Ponadto, w świetle wytycznych AOTM, konieczne jest również przeprowadzenie porównania ocenianej interwencji z dazatynibem, gdyż stanowi on bezpośrednią alternatywę dla nilotynibu jako preparat II generacji o udowodnionej, wyższej skuteczności względem imatynibu.

Szczegółowe dane potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo imatynibu w I linii PBSz w oparciu o przegląd systematyczny badań randomizowanych i obserwacyjnych zaprezentowano w oddzielnym dokumencie. [110]

## 11. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

### 11.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla nilotynibu zgodnie z kryteriami włączenia w badaniu ENESTnd stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, u których nie stosowano dotąd leczenia przeciw PBSz z wyjątkiem hydroksymocznika lub anagrelidu. Wskazania rejestracyjne określone przez EMA oraz FDA pokrywają się z kryteriami włączenia do badania ENESTnd.

### 11.2. Interwencja

Interwencję stanowić będzie nilotynib stosowany doustnie w dawce 300 mg dwa razy na dobę (bid). Jak wykazało badanie ENESTnd, dawka 600 mg w I linii terapii nie różni się pod względem skuteczności od dawki 800 mg, przy czym generuje mniej działań niepożądanych. Nie bez znaczenia są również niższe koszty takiego postępowania. Na podstawie wyników badania ENESTnd FDA oraz Komisja Europejska zezwoliły na dopuszczenie do obrotu nilotynibu w dawce 600 mg w I linii terapii PBSz.

Uzyskanie całkowitej remisji na skutek leczenia farmakologicznego nie jest równoznaczne z eradykacją komórek nowotworowych i na ogół po jego zaprzestaniu dochodzi do nawrotów choroby. Z tego powodu leczenie farmakologiczne u osób z PBSz na ogół powinno być kontynuowane dożywotnio za wyjątkiem następujących przypadków:

- nieskuteczności wtórnej lub pierwotnej leczenia nilotynibem,
- nietolerancji leczenia nilotynibem,
- wykonania przeszczepu komórek krwiotwórczych.

### 11.3. Komparatory

Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych oceniana interwencja powinna zostać porównana z technologią lub technologiami:

- najczęściej stosowanymi,
- najskuteczniejszymi,
- zgodnymi ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Ponadto wybrane komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. [84]

Na podstawie aktualnych wytycznych postępowania klinicznego u chorych z PBSz, jak również po przeanalizowaniu wskazań rejestracyjnych oraz informacji przedstawionych w terapeutycznych

programach zdrowotnych uznano, iż potencjalnymi komparatorami dla nilotynibu w I linii leczenia mogą być jedynie leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL (imatynib oraz dazatynib). Pozostałe interwencje, których wskazania rejestracyjne obejmują przewlekłą białaczkę szpikową (interferon  $\alpha$ , cytarabina, hydroksymocznik) nie stanowią komparatorów dla nilotynibu. Ich stosowanie, ze względu na niższą skuteczność i niekorzystny profil bezpieczeństwa, jest obecnie ograniczone do nielicznej grupy pacjentów, u których z powodu nietolerancji lub braku skuteczności nie można stosować inhibitorów kinazy BCR-ABL. Komparatorem dla nilotynibu w I linii terapii nie jest również allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych, gdyż jego wykonanie wiąże się z dużą śmiertelnością oraz znacznym ryzykiem wystąpienia poważnych powikłań, a dodatkowym ograniczeniem są trudności w identyfikacji odpowiedniego dawcy. Biorąc pod uwagę znaczne wydłużenie przeżywalności dzięki wprowadzeniu do leczenia inhibitorów kinazy BCR-ABL, rutynowe stosowanie allogenicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych w I linii PBSz nie znajduje uzasadnienia, gdyż korzyści z jego stosowania nie przewyższają ryzyka. Może być natomiast rozważane u pacjentów w bardziej zaawansowanych stadiach choroby oraz w przypadku oporności na wszystkie dostępne inhibitory kinaz tyrozynowych.

Spośród inhibitorów kinazy tyrozynowej tylko imatynib jest aktualnie finansowany w I linii PBSz ze środków publicznych w Polsce w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, a tym samym jest aktualnie stosowany przez większość pacjentów z nowo rozpoznaną PBSz.

Inhibitory II generacji, czyli dazatynib oraz nilotynib, są refundowane w leczeniu II linii PBSz, po niepowodzeniu terapii imatynibem lub po zaistnieniu przeciwwskazań do jej prowadzenia. Wyniki trwających badań wskazują jednak, iż zarówno nilotynib, jak i dazatynib charakteryzują się wyższą skutecznością od imatynibu, a przy tym pod wieloma względami mają bardziej korzystny profil bezpieczeństwa (zwłaszcza nilotynib). W ślad za wynikami badań z randomizacją, Amerykańska Agencja ds. Leków (FDA) oraz Europejska Agencja Leków (EMA) zaaprobowały stosowanie nilotynibu oraz dazatynibu w leczeniu pierwszoliniowym pacjentów z PBSz, uznając, że posiadają one większy potencjał inhibicyjny i powodują szybszą i głębszą odpowiedź na leczenie niż imatynib. [33–36] Nilotynib został również dopuszczony do stosowania w tym wskazaniu w Szwajcarii<sup>1</sup>. [37]

Ostatnio opublikowane wytyczne NCCN, opracowane na podstawie najnowszych doniesień, rekomendują stosowanie nilotynibu oraz dazatynibu w I linii leczenia na zasadach równorzędnych z imatynibem. Można więc przypuszczać, iż w najbliższym czasie pozostałe towarzystwa naukowe również przeprowadzą aktualizację wytycznych praktyki klinicznej, rozszerzając zalecenia dla inhibitorów II generacji o leczenie pierwszoliniowe. Za poparciem tej tezy przemawia projekt rekomendacji NICE, który zaleca stosowanie nilotynibu u pacjentów nowo zdiagnozowanych, przy równoczesnym utrzymaniu tego wskazania dla imatynibu. Dazatynib uzyskał negatywną rekomendację NICE w leczeniu I linii PBSz, przy czym na decyzję tę wpłynęła głównie wysoka cena leku, a tym samym niekorzystny stosunek efektywności do kosztów. [39]

<sup>1</sup> Nie odnaleziono informacji o rejestracji dazatynibu w Szwajcarii.

Wobec powyższych faktów należy uznać, iż potencjalnymi komparatorami dla nilotynibu w leczeniu nowo zdiagnozowanych pacjentów w fazie przewlekłej PBSz są :

- imatynib – inhibitor kinazy tyrozynowej I generacji, nadal rekomendowany przez wszystkie aktualne wytyczne i najpowszechniej stosowany w praktyce klinicznej w Polsce.
- dazatynib – inhibitor kinazy tyrozynowej II generacji charakteryzujący się wyższą skutecznością od imatynibu i zalecany przez najnowsze wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu I linii PBSz.

**Reasumując, w przypadku wnioskowania o finansowanie nilotynibu ze środków publicznych konieczne jest porównanie z aktualnie obowiązującym standardem, którym jest imatynib. Dodatkowo przydatne może być również wykonanie porównania pośredniego, ocenianej interwencji z dazatynibem, gdyż stanowi on bezpośrednią alternatywę dla nilotynibu jako preparat o zbliżonej sile działania.**

#### 11.4. Punkty końcowe

Podstawowym celem terapii PBSz jest wydłużenie przeżycia pacjentów oraz zmniejszenie ryzyka progresji choroby z fazy przewlekłej do faz bardziej zaawansowanych, gdyż są to punkty końcowe określające bezpośrednią korzyść dla pacjenta.

W praktyce klinicznej ocenę skuteczności terapii u danego pacjenta przeprowadza się w oparciu o wartości parametrów biochemicznych, molekularnych i cytogenetycznych, czyli ocenia się uzyskanie odpowiedzi hematologicznej, cytogenetycznej oraz molekularnej. Wykazano bowiem, że wystąpienie odpowiedzi cytogenetycznej lub molekularnej stanowi korzystny czynnik rokowniczy zarówno odnośnie wydłużenia przeżycia całkowitego, jak również redukcji ryzyka progresji do bardziej zaawansowanych faz PBSz.

Niezależnie od tego istotnym czynnikiem przy ocenie klinicznej jest ryzyko oraz charakter (stopień ciężkości) działań niepożądanych związanych z terapią.

W związku z powyższym w ramach analizy klinicznej przeprowadzona zostanie ocena nilotynibu odnośnie:

- przeżycia całkowitego,
- progresji choroby z fazy przewlekłej do faz bardziej zaawansowanych,
- odpowiedzi hematologicznej,
- odpowiedzi cytogenetycznej,
- odpowiedzi molekularnej,
- działań niepożądanych ogółem,
- działań niepożądanych prowadzących do zaprzestania leczenia,
- ciężkich działań niepożądanych,
- hematologicznych działań niepożądanych,
- niehematologicznych działań niepożądanych.



## 12. ZAKRES OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

### 12.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeszukiwaniem źródeł informacji medycznej (przeгляд systematyczny), do których należą internetowe bazy abstraktów medycznych (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), strony wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA, abstrakty z konferencji naukowych oraz inne źródła wymienione w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznej.

W ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzone porównanie bezpośrednie nilotynibu z imatynibem w oparciu o badania z randomizacją dotyczące I linii terapii PBSz zarówno w zakresie skuteczności, jak również odnośnie profilu bezpieczeństwa. Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących nilotynib z dazatynibem przeprowadzona zostanie ocena kliniczna dazatynibu względem imatynibu w leczeniu pierwszoliniowym PBSz, a następnie porównanie pośrednie z dostosowaniem metodą Buchera. Analizy ilościowe (metaanalizy, porównanie pośrednie) przeprowadzone zostaną wyłącznie dla punktów końcowych ocenianych według tego samego modelu analizy. Oznacza to, iż wyniki uzyskane według analizy typu *by* będą analizowane osobno, a więc nie będą kumulowane ani też nie będą porównywane w sposób pośredni z wynikami uzyskanymi na podstawie analizy typu *at*.

Dodatkowo w ramach szczegółowej oceny bezpieczeństwa uwzględnione zostaną dane dotyczące ocenianych interwencji publikowane na stronach internetowych EMA i FDA, a także publikacje wtórne ukierunkowane na ocenę ryzyka występowania działań niepożądanych.

Biorąc pod uwagę, że imatynib stanowi bezpośredni komparator dla nilotynibu oraz dazatynibu, jak również pozwala on na przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy tymi lekami, wskazane wydaje się przedstawienie dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo imatynibu w I linii PBSz zarówno na podstawie badań RCT, jak również badań obserwacyjnych o dłuższym horyzoncie czasowy. Praca ta zostanie przeprowadzona równolegle do analizy klinicznej i będzie poprzedzona systematycznym przeglądem literatury. Dokument zawierający dowody na skuteczność i bezpieczeństwo imatynibu stanowił będzie załącznik do analizy klinicznej.

### 12.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie porównanie kosztów i efektów zdrowotnych nilotynibu w porównaniu z imatynibem oraz dazatynibem w I linii terapii przewlekłej białaczki szpikowej. W przypadku braku różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy porównywanymi interwencjami wykonana zostanie analiza minimalizacji kosztów. W przypadku wykazania różnic w skuteczności lub

bezpieczeństwie porównywanych interwencji wykonana zostanie analiza kosztów-użyteczności. Efekty zdrowotne wyrażone będą w zyskanych latach życia (LYG) oraz w latach życia skorygowanych jakością (QALY). Koszty podane zostaną w jednostkach monetarnych.

W celu przeprowadzenia analizy ekonomicznej zostanie dokonana adaptacja modelu dostarczonego przez Zamawiającego do warunków polskich, która polegała będzie na wyznaczeniu i przypisaniu poszczególnych kategorii kosztowych, użyteczności oraz weryfikacji danych efektywności porównywanych terapii, tak aby zapewnić maksymalną możliwą zgodność wyników analizy z wytycznymi AOTM.

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej – płatnika publicznego i pacjenta. Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia zostaną określone na podstawie dostępnej literatury. Dane kosztowe zostaną zidentyfikowane na podstawie badania kosztowego przeprowadzonego wśród specjalistów stosujących terapie przewlekłej białaczki szpikowej, a także na podstawie danych z katalogu NFZ, listy leków refundowanych oraz innych źródeł. Wynikiem analizy będzie wyznaczenie kosztu uzyskania jednej dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) oraz prawdopodobieństwo opłacalności terapii nilotynibem w zależności od przyjętego progu opłacalności. Koszty i korzyści zdrowotne będą poddane dyskontowaniu zgodnie z wymogami wytycznych AOTM.

### 12.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Zgodnie z wymogami wytycznych AOTM, przeprowadzona zostanie analiza wpływu na system ochrony zdrowia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nilotynibu w I linii terapii. Uwzględniać będzie konsekwencje finansowe (m.in. wpływ na budżet płatnika), jak również aspekty etyczne, społeczne oraz systemowe.

Analiza wpływu na budżet zostanie opracowana z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Nie zostanie przeprowadzona analiza z poszerzonej perspektywy płatnika (NFZ + pacjent) ze względu na fakt, że przy obecnie obowiązujących zasadach finansowania analizowanych interwencji (program terapeutyczny) pacjenci nie ponoszą kosztów związanych z ich stosowaniem. Wydatki pacjentów związane z ewentualną terapią dodatkową (np. leczenie działań niepożądanych) są zanedbywalnie małe.

W ramach analizy wpływu na budżet najistotniejsze będzie określenie liczebności populacji docelowej oraz przewidywane zastępowanie dostępnych obecnie metod przez interwencję będącą przedmiotem zainteresowania.

Liczebność populacji docelowej zostanie wyznaczona w oparciu o dane otrzymane od Podmiotu Odpowiedzialnego, dotyczące liczby nowych zachorowań na PBSz w latach 2009–2010 oraz w okresie od stycznia do lipca 2011 roku, uzyskane ze wszystkich ośrodków hematologicznych w

Polsce. Szacowana na tej podstawie liczba nowych zachorowań na PBSz w Polsce w 2010 roku wyniosła około 168 przypadków.

W ramach analizy wpływu na budżet przedstawione zostaną wydatki ponoszone aktualnie na terapię przewlekłej białaczki szpikowej oraz prognozowane wydatki po podjęciu decyzji o finansowaniu nilotynibu w I linii terapii u pacjentów z PBSz.

## 13. BIBLIOGRAFIA

1. Hellman A. Zespoły mieloproliferacyjne Andrzej Szczeklik (red). *Choroby wewnętrzne*. Tom 2. Kraków 2006.
2. Narodowy Fundusz Zdrowia. Terapeutyczny Program Zdrowotny 2010, NFZ - Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej. [http://www.nfz-wroclaw.pl/download.ashx?id=/28842/3\\_Leczenie%20przewlek%20bia%20B3aczk%20B3aczki%20szpikowej.pdf](http://www.nfz-wroclaw.pl/download.ashx?id=/28842/3_Leczenie%20przewlek%20bia%20B3aczk%20B3aczki%20szpikowej.pdf).
3. Hellman A. Rozpoznawanie i możliwości leczenia zespołów mieloproliferacyjnych. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2008; 118(12):756-760.
4. Hellmann A, Bieniaszewska M, Prejzner W. Zespoły mieloproliferacyjne Wiesław, Wiktor Jędrzejczak (red). *Nowotwory układu krwiotwórczego i limfoidalnego*.
5. WHO. GLOBOCAN - Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900>.
6. O'Brien S, Berman E, Borghaei H, Deangelo DJ, Devetten MP, Devine S, Erba HP, Gotlib J, Jagasia M, Moore JO., NCCN clinical practice guidelines in oncology: chronic myelogenous leukemia. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009; 7(9):984-1023.
7. Rohrbacher M, Hasford J. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia (CML). *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2009; 22(3):295-302.
8. Frazer R, Irvine AE, McMullin MF. Chronic Myeloid Leukaemia in The 21st Century. *The Ulster Medical Journal*. 2007; 76(1):8-17.
9. Jabbour E, Cortes J, Kantarjian H. Optimal first-line treatment of chronic myeloid leukemia. How to use imatinib and what role for newer drugs? *Oncology (Williston Park)*. 2007; 21(6):653-662.
10. Chronic Myeloid Leukemia - SEER Stat Fact Sheets. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/cmly.html> (7.9.2010).
11. About the SEER Program - SEER. <http://seer.cancer.gov/about/index.html> (1.10.2010).
12. Cortes J. Natural history and staging of chronic myelogenous leukemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2004; 18:569-584.
13. Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów centrum Onkologii - Instytut. Krajowa Baza Danych Nowotworowych. <http://85.128.14.124/krn/> (3.9.2010).
14. Hołowiecka A, Hołowiecki J, Dmoszyńska A. Ocena liczby pacjentów leczonych z powodu przewlekłej białaczki szpikowej w 2002 roku w Polsce. *Acta Haematologica Polonica*. 2003; 34(4):485-493.
15. Witold Prejzner. Epidemiologia przewlekłej białaczki szpikowej w województwie pomorskim w latach 1993-2002. *Współczesna onkologia*. 2004; 8(1):8-14.
16. Hellmann A, Prejzner W. STI571 - nowy lek w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. *Acta Haematologica Polonica*. 2001; 32(1):5-14.
17. Seferyńska I, Warzocha K. Postęp w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. *Onkologia w praktyce klinicznej*. 2005; 1(1):40-48.
18. Tefferi A, Skoda R, Vardiman JW. Myeloproliferative neoplasms: contemporary diagnosis using histology and genetics. *Nature Reviews. Clinical Oncology*. 2009; 6(11):627-637.
19. Żołnierowicz J, Kawiak J, Hoser G. Patogeneza przewlekłej białaczki szpikowej - od genu do terapii celowanej. *Hematologia*. 2010; 1(3):195-218.
20. Dingli D, Traulsen A, Lenaerts T. Evolutionary dynamics of chronic myeloid leukemia. *Genes and Cancer*. 2010; 20(10):1-7.
21. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, et al. Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. *Annals of Internal Medicine*. 1999; 131(3):207-219.
22. Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia - advances in biology and new approaches to treatment. *The New England Journal of Medicine*. 2003; 349(15):1451-1464.
23. Grzybowska-Izydorczyk O, Góra-Tybor J, Robak T. Inhibitory kinaz tyrozynowych w terapii przewlekłej białaczki szpikowej. *Postępy Hig Med Dosw*. 2006; (60):490-497.
24. Skotnicki A, Sacha T, Foryciarz K. Zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej w leczeniu drugiej linii u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową. *Hematologia*. 2010; 1(3):229-238.
25. Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009; 27(35):6041-6051.

26. Dalziel K, Round A, Stein K, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of imatinib for first-line treatment of chronic myeloid leukaemia in chronic phase: a systematic review and economic analysis. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2004; 8(28):iii, 1-120.
27. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in „good-risk” chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984; 63(4):789-799.
28. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *Journal of the National Cancer Institute*. 1998; 90(11):850-858.
29. Marin D, Marktel S, Bua M, et al. Prognostic factors for patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase treated with imatinib mesylate after failure of interferon alfa. *Leukemia: Official Journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K.* 2003; 17(8):1448-1453.
30. Baccarani M. Relative Risk (Sokal & Hasford): Relationship with Treatment Results. *Relative Risk (Sokal & Hasford): Relationship with Treatment Results. European LeukemiaNet*; 2006; Wenecja.
31. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010; 362(24):2251-2259.
32. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010; 362(24):2260-2270.
33. Bradeen HA, Eide CA, O'Hare T, et al. Comparison of imatinib mesylate, dasatinib (BMS-354825), and nilotinib (AMN107) in an N-ethyl-N-nitrosourea (ENU)-based mutagenesis screen: high efficacy of drug combinations. *Blood*. 2006; 108(7):2332-2338.
34. FDA Approves New Indication for Tasigna. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm216181.htm> (21.9.2010).
35. European Commission approves Novartis drug Tasigna® for treatment of patients with newly diagnosed Ph+ chronic myeloid leukemia. <http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2010/1475451.shtml> (27.12.2010).
36. European Approval for Sprycel(R) (dasatinib) in Adult Patients With Newly Diagnosed CML: First New Approved Treatment in the E.U. With Superior Efficacy vs. Imatinib Since 2001. <http://www.prnewswire.co.uk/cgi/news/release?id=306145> (27.12.2010).
37. Novartis International AG. Novartis drug Tasigna approved in Switzerland after fast-track review for treatment of patients with newly diagnosed Ph+ CML.
38. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Chronic Myelogenous Leukemia. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp) (12.12.2011).
39. NICE Leukaemia (chronic myeloid, first line) - dasatinib, nilotinib and standard-dose imatinib: appraisal consultation. <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave24/15/Consultation/Latest> (12.12.2011).
40. Hellmann A, Jan Zaucha. Techniki lecznicze Andrzej Szczeklik (red). *Choroby Wewnętrzne. Podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM*. Tom II. Kraków 2006.
41. Sankowska M, Kauc L. *Transplantacja szpiku i transplantacja komórek krwiotwórczych krwi obwodowej - poradnik dla pacjenta*. Tom 1. Warszawa 2000.
42. Cross N. Monitoring CML patients by quantitative real time PCR on the International Scale. <http://www.whereareyouontheis.com/pdfs/cross.pdf>.
43. Hellmann A, Prejzner W. Aktualne zasady leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. *Acta Haematologica Polonica*. 2009; (2):225-232.
44. Aktualne wytyczne European LeukemiaNet dotyczące diagnostyki i leczenia przewlekłej białaczki szpikowej | hematologia.pl - onkologiczne choroby hematologiczne, hematologia, hematologia. [http://hematologia.pl/bialaczka\\_szpikowa/news/id/101/](http://hematologia.pl/bialaczka_szpikowa/news/id/101/) (7.10.2010).
45. European LeukemiaNet. Recommendations from the European LeukemiaNet for the Management of chronic myeloid leukemia (CML) - update 2010. European LeukemiaNet.
46. NICE. Leukaemia (chronic myeloid) - imatinib: guidance. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11516/32754/32754.pdf>.
47. NICE. Dasatinib, high-dose imatinib and nilotinib for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia (CML) (part review of NICE technology appraisal guidance 70), and dasatinib and nilotinib for people with CML for whom treatment with imatinib has failed because of intolerance. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13645/57823/57823.pdf> (12.12.2011).
48. P. Laneuville;M.J. Barnett. Recommendations of the Canadian Consensus Group on the Management of Chronic Myeloid Leukemia. *CURRENT ONCOLOGY*. 2006; 13(6):
49. Medicare Australia. Chronic myeloid leukaemia (CML) - imatinib mesylate. <http://www.medicareaustralia.gov.au/provider/pbs/drugs1/cml-glivec.jsp> (28.7.2010).
50. Medicare Australia. Chronic myeloid leukaemia (CML) - nilotinib. <http://www.medicareaustralia.gov.au/provider/pbs/drugs1/cml-nilotinib.jsp> (28.7.2010).

51. Medicare Australia. Chronic myeloid leukaemia (CML) - dasatinib. <http://www.medicareaustralia.gov.au/provider/pbs/drugs1/cml-sprycel.jsp> (28.7.2010).
52. EMA. Charakterystyka produktu leczniczego - Tasigna (nilotynib). [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000798/WC500034394.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000798/WC500034394.pdf).
53. FDA. Prescribing information - nilotynib. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/022068s004s0051bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022068s004s0051bl.pdf).
54. FDA. About the Center for Drug Evaluation and Research > Nilotinib (Tasigna). <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm216218.htm> (5.10.2010).
55. EMA. Charakterystyka produktu leczniczego-Glivec. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000406/WC500022207.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000406/WC500022207.pdf).
56. EMA. Charakterystyka produktu leczniczego Sprycel (dazatynib).
57. FDA approves additional medical indication for Sprycel. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm231409.htm> (28.12.2010).
58. Alfa Wassermann Polska. Charakterystyka produktu leczniczego - Alfaferone. [http://www.alfawassermann.pl/products/alfaferone\\_opis.htm](http://www.alfawassermann.pl/products/alfaferone_opis.htm) (9.9.2010).
59. Przewłocki R, Przewłocka B. Leki a inżynieria genetyczna Wojciech Kostowski, Zbigniew Herman (red). *Farmakologia - podstawy farmakoterapii*. Tom I. Warszawa 2008.
60. Maj S. Leki wpływające na hematopoezę Wojciech Kostowski, Zbigniew Herman (red). *Farmakologia - podstawy farmakoterapii*. Tom I. Warszawa 2008.
61. Ministerstwo Zdrowia RP. Stan rejestru preparatów leczniczych na 30.09.2002. [http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/stan\\_rejestru\\_na\\_30.09.2002.xls](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/stan_rejestru_na_30.09.2002.xls).
62. URPL. Roferon A - charakterystyka produktu leczniczego. [http://www.urpl.gov.pl/rejestr/RoferonA\\_30mln.pdf](http://www.urpl.gov.pl/rejestr/RoferonA_30mln.pdf).
63. EMEA. Intron A - charakterystyka produktu leczniczego. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000281/WC500034679.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000281/WC500034679.pdf).
64. GlaxoSmithKline Export Ltd. Charakterystyka produktu leczniczego - Myleran.
65. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych RP. Charakterystyka produktu leczniczego-Hydroxyurea medac.
66. Pliva. Hydroxycarbamid Pliva. [http://www.pliva.pl/\\_itemserver/produkty/dokumenty\\_pdf/Hydroxycarbamid\\_PLIVA\\_CAP\\_PIL\\_2008\\_10\\_31.pdf](http://www.pliva.pl/_itemserver/produkty/dokumenty_pdf/Hydroxycarbamid_PLIVA_CAP_PIL_2008_10_31.pdf).
67. EMA. SIKLOS - Charakterystyka Produktu Leczniczego. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000689/WC500050503.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000689/WC500050503.pdf).
68. Pfizer. Charakterystyka produktu leczniczego-Cytosar. [www.pfizer.com.pl/plain/pacjent/drug\\_pdf/156](http://www.pfizer.com.pl/plain/pacjent/drug_pdf/156).
69. MP. Indeks leków-Cytarabina. <http://www.mp.pl/leki/desc.php?id=187> (9.9.2010).
70. EBEWE Pharma. Ulotka produktu leczniczego-Alexan. <http://www.health.gov.il/units/pharmacy/trufot/alonim/4845.pdf>.
71. Goldman JM, Daley GQ. Chronic Myeloid Leukemia — A Brief History *Myeloproliferative Disorders*. 2007.
72. Fausel C. Targeted chronic myeloid leukemia therapy: Seeking a cure. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2007; 64(24 Suppl 15):S9-15.
73. Allan NC. Therapeutic options in chronic myeloid leukaemia. *Blood Reviews*. 1989; 3(1):45-52.
74. Silver RT, Woolf SH, Hehlmann R, et al. An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. *Blood*. 1999; 94(5):1517-1536.
75. Champlin RE, Golde DW. Chronic myelogenous leukemia: recent advances. *Blood*. 1985; 65(5):1039-1047.
76. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, et al. Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia: prolongation of survival by hydroxyurea. The German CML Study Group. *Blood*. 1993; 82(2):398-407.
77. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia: Official Journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K.* 2009; 23(6):1054-1061.
78. Rosca A, Arion C, Colita A. Chronic myelogenous leukemia prognosis and evolution. *Bulletin of the Transilvania University of Brasov*. 2009; 2(51):97-104.

79. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 2006; 355(23):2408-2417.
80. Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, et al. Survival benefit with imatinib mesylate therapy in patients with accelerated-phase chronic myelogenous leukemia--comparison with historic experience. *Cancer*. 2005; 103(10):2099-2108.
81. EMEA. Charakterystyka produktu leczniczego - Sprycel. <http://www.ema.europa.eu>.
82. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib compared to imatinib (IM) in patients (pts) with newly diagnosed chronic-phase chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP): Twelve-month efficacy and safety from the phase III DASISION study. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(18):
83. Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S, et al. Survival benefit with imatinib mesylate versus interferon-alpha-based regimens in newly diagnosed chronic-phase chronic myelogenous leukemia. *Blood*. 2006; 108(6):1835-1840.
84. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) wersja 2.1.
85. Roy L, Guilhot J, Krahnke T, et al. Survival advantage from imatinib compared with the combination interferon-alpha plus cytarabine in chronic-phase chronic myelogenous leukemia: historical comparison between two phase 3 trials. *Blood*. 2006; 108(5):1478-1484.
86. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003; 348(11):994-1004.
87. Guilhot F, Chastang C, Michallet M, et al. Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 1997; 337(4):223-229.
88. Gallipoli p, Shepherd P, Eynaud P, et al. Imatinib efficacy and tolerability in a 'real world' CML population study: Results from a West of Scotland and Lothian retrospective survey. *Br J Haematol*. 149 (Suppl 1):1-96.
89. de Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008; 26(20):3358-3363.
90. Kantarjian HM, Smith TL, O'Brien S, et al. Prolonged survival in chronic myelogenous leukemia after cytogenetic response to interferon-alpha therapy. The Leukemia Service. *Annals of Internal Medicine*. 1995; 122(4):254-261.
91. Kantarjian H, O'Brien S, Shan J, et al. Cytogenetic and molecular responses and outcome in chronic myelogenous leukemia: need for new response definitions? *Cancer*. 2008; 112(4):837-845.
92. Rajappa S, Varadpande L, Paul T, et al. Imatinib mesylate in early chronic phase chronic myeloid leukemia: Experience from a developing country. *Leukemia & Lymphoma*. 2008; 49(3):554-558.
93. Baccarani M, Guilhot F, Larson RA, et al. Outcomes by cytogenetic and molecular response at 12 and 18 months of imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia (CML) in chronic phase (CP) in the IRIS Trial. *Outcomes by cytogenetic and molecular response at 12 and 18 months of imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia (CML) in chronic phase (CP) in the IRIS Trial. ASH Annual Meeting Abstract*; 2006; *Blood*, 108:Abstrakt 2138.
94. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and ST1571 (IRIS). *Blood*. 2010; 116(19):3758-3765.
95. Narodowy Fundusz Zdrowia - BIP - Zarządzenia Prezesa Nr 59/2011/DGL. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4622&b=1&szukana=zarz%B1dzenie+59> (14.12.2011).
96. Ministerstwo Zdrowia Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2011 r. w sprawie wykazu chorób oraz wykazu leków i wyrobów medycznych, które ze względu na te choroby są przepisywane bezpłatnie, za opłatą ryczałtową lub za częściową odpłatnością. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=18663> (14.12.2011).
97. Narodowy Fundusz Zdrowia - BIP - Zarządzenia Prezesa Nr 68/2011/DGL. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4633&b=1&szukana=katalog+chemioterapii> (14.12.2011).
98. Leukaemia (chronic myeloid) - imatinib. [http://guidance.nice.org.uk/TA70/Guidance/Recommendations\\_1](http://guidance.nice.org.uk/TA70/Guidance/Recommendations_1) (20.9.2010).
99. Scottish Medicines Consortium Imatinib for chronic myeloid leukaemia (Glivec®). [http://www.scottishmedicines.org.uk/smc/servlet/controller?p\\_service=Content.show&p\\_applic=CCC&pContentID=4047](http://www.scottishmedicines.org.uk/smc/servlet/controller?p_service=Content.show&p_applic=CCC&pContentID=4047) (16.12.2011).
100. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Zlecenia Ministra Zdrowia, Październik 2009 | AOTM. [http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=128&searched=imatynib&highlight=ajaxSearch\\_highlight+ajaxSearch\\_highlight1](http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=128&searched=imatynib&highlight=ajaxSearch_highlight+ajaxSearch_highlight1) (30.7.2010).

101. Department of Health and Ageing - June 2003 PBAC Outcomes - Positive Recommendations. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/health-pbs-general-listing-pbacrec-jun03-positive.htm> (20.9.2010).
102. Scottish Medicines Consortium nilotinib (Tasigna). [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/nilotinib\\_200mg\\_capsules\\_Tasigna\\_FINAL\\_Feb\\_2008\\_amended\\_May\\_2008\\_for\\_Website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/nilotinib_200mg_capsules_Tasigna_FINAL_Feb_2008_amended_May_2008_for_Website.pdf) (16.12.2011).
103. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Uchwała nr 53/15/2008 z dnia 16 października 2008 r. w sprawie finansowania nilotynibu (Tasigna®) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej w przypadku nietolerancji lub oporności na uprzednie leczenie.
104. Department of Health and Ageing - Positive Recommendations made by the PBAC - March 2008. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbacrec-mar08-positive> (21.9.2010).
105. Scottish Medicines Consortium dasatinib (Sprycel) 370/07. <http://www.scottishmedicines.org.uk/smc/5297.html> (10.12.2011).
106. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Uchwała nr 23/07/2008 z dnia 30 maja 2008 r. w sprawie finansowania dazatynibu (Sprycel®) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej.
107. Department of Health and Ageing - Positive Recommendations made by the PBAC - March 2007. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbacrec-mar07-positive#dasa> (21.9.2010).
108. Scottish Medicines Consortium busulfan, 6mg/ml, intravenous (Busilvex). [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/busulfan\\_6mg\\_ml\\_intravenous\\_Busilvex\\_/busulfan\\_6mg\\_ml\\_intravenous\\_Busilvex\\_](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/busulfan_6mg_ml_intravenous_Busilvex_/busulfan_6mg_ml_intravenous_Busilvex_) (16.12.2011).





## 14. SPIS TABEL

Tabela 1.	Wpływ mutacji kinazy BCR-ABL na potencjał inhibicyjny niskocząsteczkowych inhibitorów .....	17
Tabela 2.	Wyniki analizy korelacji czynników prognostycznych z przeżywalnością – skala Sokala .....	20
Tabela 3.	Algorytm określający prognozę przeżycia w PBSz według skali Sokala .....	20
Tabela 4.	Wyniki analizy korelacji czynników prognostycznych z przeżywalnością – wg skali Hasforda.....	20
Tabela 5.	Algorytm określający prognozę przeżycia w PBSz według skali Hasforda .....	21
Tabela 6.	Klasyfikacja grup rokowniczych według skal Sokala i Hasforda .....	21
Tabela 7.	Charakterystyka oraz wyniki uzyskane w analizie przeżycia dla skal Sokala i Hasforda .....	21
Tabela 8.	Definicje odpowiedzi hematologicznej według wytycznych praktyki klinicznej.....	26
Tabela 9.	Definicje odpowiedzi cytogenetycznej na podstawie wytycznych praktyki klinicznej .....	27
Tabela 10.	Definicje odpowiedzi molekularnej na podstawie wytycznych praktyki klinicznej .....	28
Tabela 11.	Definicja poszczególnych stopni odpowiedzi molekularnej w skali międzynarodowej. ....	28
Tabela 12.	Skuteczność poszczególnych terapii PBSz w odniesieniu do klinicznie istotnych punktów końcowych .....	52
Tabela 13.	Porównanie przeżywalności pacjentów z PBSz poddanych przeszczepowi allogenicznemu szpiku oraz leczonych farmakologicznie .....	53
Tabela 14.	Wyniki wstępnej analizy skuteczności dla porównania nilotyningu i dazatyningu względem imatyningu.....	58
Tabela 15.	Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania nilotyningu i dazatyningu względem imatyningu.....	59
Tabela 16.	Utrata pacjentów z badania dla porównania nilotyningu i dazatyningu względem imatyningu .....	60
Tabela 17.	Zestawienie badań klinicznych oceniających związek pomiędzy surogatami a punktami końcowymi istotnymi dla pacjenta w PBSz .....	62
Tabela 18.	Wyniki dotyczące korelacji pomiędzy odpowiedzią hematologiczną a punktami końcowymi istotnymi dla pacjenta.....	64
Tabela 19.	Wyniki dotyczące korelacji pomiędzy odpowiedzią cytogenetyczną a punktami końcowymi istotnymi dla pacjenta.....	65
Tabela 20.	Wyniki dotyczące korelacji pomiędzy odpowiedzią molekularną a punktami końcowymi istotnymi dla pacjenta.....	66
Tabela 21.	Szczegółowe kryteria włączenia do terapeutycznego programu zdrowotnego dotyczącego leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (aktualne na rok 2010) .....	68
Tabela 22.	Kryteria wyłączenia pacjentów z terapeutycznego programu zdrowotnego dotyczącego leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (aktualne na rok 2010) .....	69
Tabela 23.	Zestawienie rekomendacji dotyczących finansowania inhibitorów kinazy tyrozynowej w PBSz .....	70
Tabela 24.	Koszty rocznej terapii PBSz za pomocą inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL dostępnych w Polsce .....	73
Tabela 25.	Koszty rocznej terapii PBSz za pomocą inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL dostępnych w Polsce .....	75
Tabela 24.	Wyniki przeszukania bazy MEDLINE (przez PubMed) za pomocą strategii ukierunkowanej na odnalezienie wytycznych postępowania u chorych z PBSz.....	91
Tabela 25.	Wyniki przeszukiwania bazy MEDLINE (przez PubMed) za pomocą strategii ukierunkowanej na odnalezienie przeglądów systematycznych oraz badań pierwotnych .....	91
Tabela 26.	Wyniki przeszukiwania bazy CENTRAL ukierunkowane na odnalezienie przeglądów systematycznych oraz badań pierwotnych .....	92
Tabela 27.	Wyniki przeszukiwania pozostałych baz informacji medycznej ukierunkowane na odnalezienie wytycznych, przeglądów systematycznych oraz badań pierwotnych .....	92
Tabela 28.	Szczegółowe definicje poszczególnych faz PBSz .....	98
Tabela 29.	Strategie terapeutyczne zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej .....	99

## 15. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Odsetek pacjentów w poszczególnych fazach przewlekłej białaczki szpikowej w 2002 roku w Polsce.....	12
Wykres 2. Odsetek pacjentów leczonych poszczególnymi metodami terapeutycznymi w Polsce w 2002 roku.....	13
Wykres 3. Zachorowalność na PBSz w podziale ze względu na płeć na terenie województwa pomorskiego w latach 1993–2002.....	13
Wykres 4. Zachorowalność na PBSz z uwzględnieniem wieku i płci na terenie województwa pomorskiego w latach 1993–2002.....	14
Wykres 5. Współczynnik śmiertelności z uwzględnieniem wieku i płci na terenie województwa pomorskiego w latach 1997–2002.....	14

## 16. ANEKS

### 16.1. Strategia wyszukiwania

Tabela 26.

Wyniki przeszukania bazy MEDLINE (przez PubMed) za pomocą strategii ukierunkowanej na odnalezienie wytycznych postępowania u chorych z PBSz

L.p.	Zapytanie/słowo kluczowe	Wynik
#1	management[ti] OR recommendations[ti] OR guideline[ti] OR algorithms[ti] OR guidelines[ti] OR recommendations[ti]	264678
#2	("Chronic Myeloid Leukemia" OR CML OR Leukemia OR Leukemias OR ((leukemia OR leukemias) AND (myeloid OR myelocytic OR myelogenous OR granulocytic OR "Philadelphia-Positive" OR "Philadelphia Positive" OR " Ph1 Positive " OR "Ph1-Positive" OR "chronic")))	232910
#3	(#1) AND (#2)	1411
Data wyszukiwania: 23 lipca 2010		

Tabela 27.

Wyniki przeszukiwania bazy MEDLINE (przez PubMed) za pomocą strategii ukierunkowanej na odnalezienie przeglądów systematycznych oraz badań pierwotnych

PICO	Zapytanie	Wynik wyszukiwania
Populacja	("Chronic Myeloid Leukemia" OR CML OR Leukemia OR Leukemias OR ((leukemia OR leukemias) AND ( myeloid OR myelocytic OR myelogenous OR granulocytic OR "Philadelphia-Positive" OR "Philadelphia Positive" OR " Ph1 Positive " OR "Ph1-Positive" OR "chronic")))	232923
Interwencja	(nilotinib OR „AMN107” OR tassigna OR „nilotinib hydrochloride monohydrate”)	437
Komparator	(gleevec OR glivec OR imatinib OR „imatinib mesylate” OR „ST 1571” OR „ST1571” OR „STI571” OR „STI 571” OR „STI-571” OR „CGP 57148” OR „CGP57148B” OR „CGP-57148”) OR (dasatinib OR sprycel OR „BMS 354825” OR „BMS354825” OR „BMS-354825” OR „N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-(6-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide” OR „(18F)-N-(2-chloro-6-methylphenyl)-2-(6-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide”)	7245
Punkty końcowe	nie stosowano ograniczeń w tym zakresie znaczeniowym	-
Rodzaj badań	(meta-analysis OR meta*analysis OR metaanalysis OR (systematic AND review)) OR ((„randomized controlled trial”) OR (random*) OR (RCT) OR (((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR	922744

PICO	Zapytanie	Wynik wyszukiwania
	(placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR ((cross*over OR crossover) AND (trial OR study)) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))	
<b>Data wyszukiwania:</b> 27 lipiec 2010		227

**Tabela 28.**  
Wyniki przeszukiwania bazy CENTRAL ukierunkowane na odnalezienie przeglądów systematycznych oraz badań pierwotnych

PICO	Zapytanie	Wynik wyszukiwania
<b>Populacja</b>	("Chronic Myeloid Leukemia" OR CML OR Leukemia OR Leukemias OR ((leukemia OR leukemias) AND ( myeloid OR myelocytic OR myelogenous OR granulocytic OR "Philadelphia-Positive" OR "Philadelphia Positive" OR " Ph1 Positive " OR "Ph1-Positive" OR "chronic")))	5876
<b>Interwencja</b>	(nilotinib OR „AMN107” OR tasigna OR „nilotinib hydrochloride monohydrate”)	11
<b>Komparator</b>	(gleevec OR glivec OR imatinib OR „imatinib mesylate” OR „ST 1571” OR „ST1571” OR „STI571” OR „STI 571” OR „STI-571” OR „CGP 57148” OR „CGP57148B” OR „CGP-57148”) OR (dasatinib OR sprycel OR „BMS 354825” OR „BMS354825” OR „BMS-354825”)	345
<b>Punkty końcowe</b>	nie stosowano ograniczeń w tym zakresie znaczeniowym	-
<b>Rodzaj badań</b>	nie stosowano ograniczeń w tym zakresie znaczeniowym	596244
<b>Data wyszukiwania:</b> 21 września 2010		199

**Tabela 29.**  
Wyniki przeszukiwania pozostałych baz informacji medycznej ukierunkowane na odnalezienie wytycznych, przeglądów systematycznych oraz badań pierwotnych

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania	Data wyszukiwania
<b>Clinical Trial Register (ClinicalTrials.gov)</b>	<b>Conditions:</b> CML OR (chronic AND leukemia) <b>Interventions:</b> imatinib OR gleevec OR tasigna OR sprycel OR dasatinib OR nilotinib	192	28.07.2010
<b>NICE (NHS evidence)</b>	(imatinib OR nilotinib OR dasatinib) AND leukemia AND chronic	341	29.08.2010

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania	Data wyszukiwania
National Guideline Clearinghouse (NGC)	(imatinib OR nilotinib OR dasatinib) AND leukemia	4	29.08.2010
CRD	(imatinib OR nilotinib OR dasatinib) AND leukemia	17	29.08.2010
Trip Database	(imatinib OR nilotinib OR dasatinib) AND leukemia AND chronic	398	29.08.2010
National Library of Medicine (NLM)	(imatinib OR nilotinib OR dasatinib) AND leukemia	19	29.08.2010
Australian National Health and Medical Research Council: Clinical Practice Guidelines	imatinib, nilotinib, dasatinib, leukemia	imatinib:0 dasatinib:0 nilotinib:0 leukemia:8	29.08.2010
Canadian Medical Association: Infobase: Clinical Practice Guidelines (Cma.ca)	imatinib, nilotinib, dasatinib, leukemia	imatinib:3 dasatinib:0 nilotinib:0 leukemia:3	29.08.2010
National Library of Guidelines Specialist Library (NLH)	(imatinib OR nilotinib OR dasatinib) AND leukemia	0	29.08.2010
New Zealand Guidelines Group	imatinib, nilotinib, dasatinib, leukemia	0	29.08.2010
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Tytuł : chronic leukemia Abstrakt : (imatynib OR nilotinib OR dasatinib) AND ('newly diagnosed' OR untreated) AND (trial OR study OR patients OR pts)	53	26.08.2010
European Society for Medical Oncology (ESMO)	(imatinib OR nilotinib OR dasatinib) AND leukemia	7	29.08.2010
The European Hematology Association (EHA)	imatinib, nilotinib, dasatinib	imatinib:3 dasatinib:1 nilotinib:1	29.08.2010
International Chronic Myeloid Leukemia Foundation (iPBSzf)	imatinib, nilotinib, dasatinib	imatinib:15 dasatinib:7 nilotinib:7	29.08.2010
Leukemia & Lymphoma Society ( <a href="http://www.leukemia-lymphoma.org/hm_IIIs">http://www.leukemia-lymphoma.org/hm_IIIs</a> )	(imatinib OR nilotinib OR dasatinib) AND leukemia	26	29.08.2010
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	(imatinib OR nilotinib OR dasatinib) AND leukemia	10	29.08.2010

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania	Data wyszukiwania
<b>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myelogenous Leukemia</b>	(imatinib OR nilotinib OR dasatinib) AND leukemia	30	29.08.2010
<b>National Cancer Institute (NCI)</b>	(imatinib OR nilotinib OR dasatinib) AND leukemia + wyszukiwanie w publikacjach dostępnych na stronie instytucji	16	29.08.2010
<b>National Cancer Registry (NCR)</b>	(imatinib OR nilotinib OR dasatinib) AND leukemia + wyszukiwanie w publikacjach dostępnych na stronie instytucji	1	29.08.2010
<b>American Society of Haematology (ASH)</b>	(imatinib OR nilotinib OR dasatinib) AND leukemia	10	29.08.2010
<b>INAHTA (wraz z bazami 45 instytucji stowarzyszonych w INAHTA)</b>			
<b>AETMIS – Agence d’Évaluation des Technologies et des Modes d’Intervention en Santé</b>	(imatinib OR nilotinib OR dasatinib) AND leukemia	0	29.08.2010
<b>AETS – Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias</b>	wyszukiwanie w publikacjach dostępnych na stronie instytucji	0	30.07.2010
<b>AETSA – Andalusian Agency for Health Technology Assessment</b>	imatinib, nilotinib, dasatinib, leukemia	0	29.08.2010
<b>Age.na.s – The agency for Regional Healthcare</b>	wyszukiwanie w publikacjach dostępnych na stronie instytucji	0	30.07.2010
<b>AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality</b>	(imatinib OR nilotinib OR dasatinib) AND leukemia AND chronic	56	29.08.2010
<b>AHTA – Adelaide Health Technology Assessment</b>	imatinib, nilotinib, dasatinib, leukemia	0	29.08.2010
<b>AHTAPol – Agency for Health Technology Assessment in Poland</b>	imatinib, nilotinib, dasatinib, leukemia	leukemia:0 imatinib:1 dasatinib:1 nilotinib:0	29.08.2010
<b>ASERNIP-S – Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures - Surgical</b>	(imatinib OR nilotinib OR dasatinib) AND leukemia	6	29.08.2010
<b>AVALIA-T – Galician Agency for Health Technology Assessment</b>	(imatinib OR nilotinib OR dasatinib) AND leukemia	0	29.08.2010
<b>CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</b>	(imatinib OR nilotinib OR dasatinib) AND leukemia	8	29.08.20100

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania	Data wyszukiwania
CAHTA – Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research	(imatinib OR nilotinib OR dasatinib) AND leukemia	2	29.08.2010
CDE – Center for Drug Evaluation	brak możliwości przeprowadzenia wyszukania oraz brak publikacji na stronie instytucji	-	30.07.2010
CEDIT – Comité d'Évaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques	wyszukiwanie w publikacjach dostępnych na stronie instytucji	0	30.07.2010
CENETEC – Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud	imatinib, nilotinib, dasatinib, leukemia	imatinib:3 dasatinib:2 nilotinib:0 leukemia:2	29.08.2010
CNHTA – Committee for New Health Technology Assessment	strona internetowa niedostępna	-	30.07.2010
CRD – Centre for Reviews and Dissemination	(imatinib OR nilotinib OR dasatinib) AND leukemia	17	29.08.2010
CVZ – College voor Zorgverzekeringen	(imatinib OR nilotinib OR dasatinib) AND leukemia	6	29.08.2010
DACEHTA – Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment	imatinib, nilotinib, dasatinib, leukemia	0	29.08.2010
DAHTA @DIMDI – German Agency for HTA at the German Institute for Medical Documentation and Information	imatinib, nilotinib, dasatinib, leukemia	leukemia:5 imatinib:16 dasatinib:6 nilotinib:7	29.08.2010
DECIT-CGATS – Secretaria de Ciència, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciència e Tecnologia	(imatinib OR nilotinib OR dasatinib) AND leukemia	3	29.08.2010
DSI – Danish Institute for Health Services Research	brak możliwości przeprowadzenia wyszukania oraz brak publikacji na stronie instytucji	0	30.07.2010
ETESA – Department of Quality and Patient Safety of the Ministry Health of Chile	strona internetowa niedostępna	-	30.07.2010
FinOHTA – Finnish Office for Health Care Technology Assessment	imatinib, nilotinib, dasatinib, leukemia	0	29.08.2010
GÖG – Gesundheit Österreich GmbH	imatinib, nilotinib, dasatinib, leukemia	0	29.08.2010
GR – Gezondheidsraad	imatinib, nilotinib, dasatinib, leukemia	leukemia:21 imatinib:0 dasatinib:0 nilotinib:0	29.08.2010

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania	Data wyszukiwania
HAS – Haute Autorité de Santé	imatinib, nilotinib, dasatinib	imatinib:3 dasatinib:1 nilotinib:1	29.08.2010
HIQA – Health Information and Quality Authority	strona internetowa niedostępna	-	30.07.2010
HITAP – Health Intervention and Technology Assessment Program	(imatinib OR nilotinib OR dasatinib) AND leukemia AND chronic	2	28.08.2010
HSAC – Health Services Assessment Collaboration	wyszukiwanie w publikacjach dostępnych na stronie instytucji	0	30.07.2010
ICTAHC – Israel Center for Technology Assessment in Health Care	brak możliwości przeprowadzenia wyszukiwania na stronie internetowej instytucji	-	30.07.2010
IECS – Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy	imatinib, nilotinib, dasatinib, leukemia	leukemia:10 imatinib:5 dasatinib:1 nilotinib:1	28.08.2010
IHE – Institute of Health Economics	imatinib, nilotinib, dasatinib, leukemia	leukemia:15 imatinib:1 dasatinib:0 nilotinib:0	28.08.2010
INAHTA – International Network of Agencies for Health Technology Assessment	(imatinib OR nilotinib OR dasatinib) AND leukemia AND chronic	23	28.08.2010
IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen	imatinib, nilotinib, dasatinib, leukemia	leukemia:19 imatinib:1 dasatinib:0 nilotinib:0	28.08.2010
KCE – Belgian Federal Health Care Knowledge Centre	imatinib, nilotinib, dasatinib, leukemia	0	28.08.2010
LBI of HTA – Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment	imatinib, nilotinib, dasatinib, leukemia	leukemia:1 imatinib:0 dasatinib:0 nilotinib:0	28.08.2010
MaHTAS – Health Technology Assessment Section, Ministry of Health Malaysia	strona internetowa niedostępna	-	30.07.2010
MAS – Medical Advisory Secretariat	imatinib, nilotinib, dasatinib, leukemia (przeszukiwanie z zastosowaniem filtru tematycznego „health”)	„chronic myelogenous leukemia”:65 imatinib:21 dasatinib:4 nilotinib:3	28.08.2010



Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania	Data wyszukiwania
<b>MSAC – Medicare Services Advisory Committee</b>	imatinib, nilotinib, dasatinib, leukemia	leukemia:7 imatinib:9 dasatinib:0 nilotinib:0	28.08.2010
<b>MTU-SFOPH – Medical Technology Unit – Swiss Federal Office of Public Health</b>	brak możliwości przeprowadzenia wyszukiwania na stronie internetowej	-	30.07.2010
<b>NETSCC, HTA – NIHR Coordinating Centre for Health Technology Assessment</b>	(imatinib OR nilotinib OR dasatinib) AND leukemia	3	28.08.2010
<b>NHS QIS – Quality Improvement Scotland</b>	imatinib, nilotinib, dasatinib, leukemia	leukemia:7 imatinib:5 dasatinib:0 nilotinib:0	28.08.2010
<b>NHSC – National Horizon Scanning Centre</b>	(imatinib OR nilotinib OR dasatinib) AND leukemia AND chronic	9	28.08.2010
<b>NOKC – Norwegian Knowledge Centre for Health Services</b>	imatinib, nilotinib, dasatinib, leukemia	leukemia:5 imatinib:2 dasatinib:0 nilotinib:0	28.08.2010
<b>OSTEBA – Basque Office for Health Technology Assessment</b>	(imatinib OR nilotinib OR dasatinib) AND leukemia AND chronic	44	28.08.2010
<b>SBU – Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</b>	imatinib, nilotinib, dasatinib, leukemia	0	28.08.2010
<b>UETS – Unidad de evaluación Tecnologías Sanitarias</b>	wyszukiwanie w publikacjach dostępnych na stronie instytucji	0	30.07.2010
<b>UVT – HTA Unit in A. Gemelli Teaching Hospital</b>	imatinib, nilotinib, dasatinib, leukemia	0	28.08.2010
<b>VASPVT – State Health Care ACCgReditation Agency under the Ministry of Health of the Republic of Lithuania</b>	imatinib, nilotinib, dasatinib, leukemia	0	28.08.2010
<b>VATAP – VA Technology Assessment Program</b>	(imatinib OR nilotinib OR dasatinib) AND leukemia	0	28.08.2010
<b>ZonMw – The Medical and Health Research Council of The Netherlands</b>	imatinib, nilotinib, dasatinib, leukemia	leukemia:1 imatinib:0 dasatinib:0 nilotinib:0	28.08.2010

## 16.2. Definicje poszczególnych faz PBSz

Tabela 30.  
Szczegółowe definicje poszczególnych faz PBSz

Faza przewlekła	Faza akceleracji AP	Przełom blastyczny
<b>Definicja wg wytycznych LeukemiaNet</b>		
Brak kryteriów fazy akceleracji i przełomu blastycznego	<ul style="list-style-type: none"> <li>15–29% blastów we krwi obwodowej lub w szpiku</li> <li>blasty i promielocyty w szpiku lub we krwi obwodowej &gt;30%, ale samych blastów &lt;30%</li> <li>bazofile ≥20%</li> <li>przetrwiała trombocytopenia &lt;100 x 10<sup>9</sup>/l niezwiązana z terapią</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥30% blastów we krwi obwodowej lub szpiku kostnym</li> <li>pozaszpikowe ogniska białaczkowe</li> </ul>
<b>Definicja przyjęta w badaniu IRIS</b>		
we krwi obwodowej i szpiku : <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;15% blastów</li> <li>&lt;20% bazofili</li> <li>&lt;30% blastów i promielocytów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>we krwi obwodowej i w szpiku ≥15% balastów, ≥30% blastów i promielocytów</li> <li>w krwi obwodowej ≥20% bazofilów</li> <li>trombocytopenia &lt;100 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>we krwi obwodowej i szpiku blasty ≥30%</li> <li>pozaszpikowe ogniska białaczkowe</li> </ul>
<b>Definicja przyjęta w wytycznych NCCN (wg Międzynarodowego Rejestru Transplantacji Szpiku)</b>		
bd	<ul style="list-style-type: none"> <li>niepoddająca się kontroli liczba leukocytów za pomocą hydroksymocznika lub busulfanu</li> <li>czas podwojenia liczby leukocytów &lt; 5 dni</li> <li>≥10% blastów we krwi lub w szpiku</li> <li>≥20% blastów we krwi lub w szpiku razem z promielocytami</li> <li>≥20% bazofili i eozynofili we krwi obwodowej</li> <li>anemia lub trombocytopenia niereagująca na leczenie hydroksymocznikiem lub busulfanem</li> <li>przetrwiała/utrzymująca się trombocytoza</li> <li>ewolucja klonalna</li> <li>postępująca splenomegalia</li> <li>włóknienie szpiku</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>30% blastów we krwi i/lub szpiku</li> <li>nacieki pozaszpikowe komórek białaczkowych</li> </ul>
<b>Definicja wg WHO</b>		
bd	<ul style="list-style-type: none"> <li>blasty 10%–19% WBC we krwi obwodowej i /lub jądrzaste komórki szpiku</li> <li>bazofile ≥20 %</li> <li>przetrwiała/utrzymująca się trombocytopenia (&lt;100 x 10<sup>9</sup>/l) niereagująca na terapię</li> <li>powiększona śledziona i podwyższona ilość WBC niereagująca na terapię</li> <li>cytogenetyczny dowód ewolucję klonalną</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥20% blastów WBC lub jądrzastych komórek szpiku</li> <li>nacieki pozaszpikowe komórek białaczkowych duże ogniska lub klasterki blastów w biopsji szpiku</li> </ul>

### 16.3. Szczegółowe zestawienie zaleceń wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 31.  
Strategie terapeutyczne zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej

Linia leczenia	Populacja	LeukemiaNet	NCCN	NICE	Kanadyjskie
I linia leczenia	wszyscy pacjenci	IM 400 mg	IM 400 mg, DAS 100 mg, NIL 300 mg BID	IM 400 mg NIL 600 mg (projekt)	IM 400 mg, alloHSCCT u pacjentów którzy wybiorą taką opcję z dostępnym dawką
	nietolerancja imatynibu	DAS lub NIL	DAS lub NIL	NIL	bd
II linia leczenia	suboptymalna odpowiedź	kontynuacja IM 400 mg, zwiększenie dawki IM, DAS lub NIL	kontynuacja DAS 100 mg lub NIL 300 mg, zwiększenie dawki IM do max 800 mg lub zmiana IM na DAS lub NIL	NIL	bd
	nieprowadzenie leczenia I linii	DAS lub NIL, alloHSCCT, kiedy progresja do AP/BP lub mutacja T315I	zmiana IM na DAS lub NIL, zmiana DAS na NIL, zmiana NIL na DAS	NIL	W przypadku progresji choroby: alloHSCCT, IM 800 mg u pacjentów bez mutacji ABL, IFN $\alpha$
III linia leczenia	suboptymalna odpowiedź na DAS lub NIL	kontynuacja DAS lub NIL, rozważenie alloHSCCT, gdy oporność na IM, mutacje oraz EBMT $\leq 2$	alloHSCCT lub badanie kliniczne	bd	bd
	nieprowadzenie leczenia DAS lub NIL	alloHSCCT		bd	bd
leczenie niestandardowe	TKI przeciwwskazane lub nietolerancja	hydroksymocznik	IFN $\alpha$ , PegIFN $\alpha$ , alloHSCCT, badanie kliniczne	bd	bd

Linia leczenia	Populacja	LeukemiaNet	NCCN	NICE	Kanadyjskie
	Kobiety w ciąży lub przeciwwskazany IM	IFN $\alpha$	bd	bd	bd
	Nieprowadzenie leczenia IM	bd	bd	bd	busulfan, hydroksymocznik
AP lub BP	pacjenci nieleczeni wcześniejszej TKI	alloHSCT poprzedzone terapią IM 600 lub 800 mg/dzień, DAS lub NIL, gdy mutacja słabo wrażliwa na IM	AP - badanie kliniczne, DAS lub NIL, BP – badanie kliniczne, TKI w monoterapii lub z chemioterapią	IM	AP: IM 600 mg, BP: IM 800 mg/dzień, alloHSCT, IFN $\alpha$ , busulfan, hydroksymocznik
	pacjenci leczeni wcześniejszej IM	alloHSCT, poprzedzone leczeniem DAS lub NIL	alloHSCT, poprzedzone leczeniem TKI, badanie kliniczne	AP: NILbd	bd

TKI – inhibitory kinazy tyrozynowej, BID – dwa razy dziennie